

# Die Inhalation von Superoxid potenziert die analgetische Wirkung niedrig dosierter Analgetika beim Menschen

N. Goldstein<sup>1</sup>, G. Rehberg<sup>1</sup>, O. Voskresenskaya<sup>2</sup>, V. Dubinin<sup>2</sup>,  
N. Levitskaya<sup>2</sup>, A. Kamenskij<sup>2</sup>

<sup>1</sup> GOLDSTEIN & LEWIN TECHNOLOGY GMBH, ABT. FÜR MED. FORSCHUNG

<sup>2</sup> MOSKAUER STAATLICHE LOMONOSSOW-UNIVERSITÄT,  
BIOLOGISCHEFAKULTÄT, LEHRSTUHL FÜR HUMAN- UND TIERPHYSIOLOGIE

**Fragestellung:** Unlängst wurde gezeigt, daß gasförmiges Superoxid (GS) im Tierversuch die antinozizeptive Wirkung schwelennaher Applikationen von Opioid-Analgetika potenziert. An diesem Effekt sind sowohl zentralnervöse als auch neurohumorale Regulationen beteiligt [1]. Ziel der Untersuchung war es, den Einfluß des GS's auf die antinozizeptive Wirkung niedrig gewählter Applikationen der nicht-opioiden Analgetika Metamizol, Diclofenac und Aspirin beim Menschen zu bestimmen.

**Material und Methodik:** An einem doppelt-blinden, doppelt-plazebokontrollierten Versuchsansatz nahmen 12 Probanden beiderlei Geschlechts (6/6) mit einem mittleren Alter von  $30.5 \pm 9.5$  (mean  $\pm$  SD) Jahren teil. Alle Probanden haben entsprechend den Festlegungen der zuständigen Ethikkommission nach Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme erklärt. Als Schmerzreiz diente der Druck auf den Nagelfalz des kleinen Fingers, der mit einem Algesimeter der Firma Ugo Basile (Italien) nach dem Prinzip des Randall-Selitto-Testes dosiert erzeugt wurde. Bei jeder Messung wurden der Schwellenwert für das Auftreten von Schmerzhaftigkeit (SAS) und die Schmerztoleranzgrenze (STG) bestimmt. GS wurde mit Hilfe des medizinischen Inhalators *pro-inhal* (Deutschland) in einer Menge von ca.  $0.25 \mu\text{mol}/\text{min}$  generiert [2]. Die Applikation der Analgetika erfolgte als halbe therapeutische Einzeldosis (Metamizol 5 mg/kg, Aspirin 200 mg, Diclofenac 25 mg). Vor Beginn jeder Testierung wurden die Ausgangswerte von SAS und STG gemessen, danach wurde 15 min inhaliert, anschließend das Analgetikum oder Plazebo eingenommen, nochmals 15 min inhaliert und danach über einen Zeitraum von 3 Stunden in 30-minütigen Abständen SAS und STG bestimmt.

**Ergebnisse:** Die Einnahme von Plazebo und Metamizol in Kombination mit der Scheininhalation hatte keinen Einfluß auf SAS und STG. Die Einnahme von Metamizol in Kombination mit der GS-Inhalation führte im Vergleich zu den Kombinationen „Plazebo + Scheininhalation“, „Plazebo + GS“ sowie „Metamizol + Scheininhalation“ zu einer signifikanten ( $p < 0.05$  bzw.  $p < 0.01$ ) Verminderung der Schmerzwahrnehmung. Diese war nachweisbar innerhalb der ersten 15 min nach Einnahme des Präparates und dauerte während der gesamten Untersuchung (3 Stunden) an. Die Potenzierung der analgetischen Effekte war bei niedriger Dosierung für Aspirin weniger ausgeprägt und für Diclofenac weniger stabil. Die Werte für das Verhältnis der STG der Kombinationen „Analgetikum + GS“ zu „Analgetikum + Scheininhalation“ betragen 120 min nach Meßbeginn für Metamizol 7:1, für Aspirin und Diclofenac 5:1.

**Schlußfolgerung:** Die Inhalation von GS potenziert die antinozizeptive Wirkung niedrig dosierter nicht-opioider Analgetika beim Menschen. Die Halbwertszeit dieser drei Präparate ist sehr unterschiedlich, was die unterschiedliche Verstärkung ihrer Wirkung durch die GS-Inhalation zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Einnahme erklärt. Da der analgetische Effekt von Aspirin und Diclofenac wesentlich mit der Hemmung der Prostaglandinsynthese zusammenhängt und dieser Prozeß in die zentralen Mechanismen der Nozizeption einbezogen ist [3], kann man davon ausgehen, daß die Wirksamkeit der Potenzierung der analgetischen Effekte von Aspirin und Diclofenac durch GS vom Vorhandensein entzündlicher Veränderungen mitbestimmt wird, die beim vorliegenden Versuchsansatz gefehlt haben.

## Literatur:

1. Goldstein N., Lewin T., Kamensky A. et al. (1996) *Inflamm. Res.* 45:473-478.
2. Goldstein N., Lewin T. (1996) Pat. DE 195 14522 C1, Germany.
3. Bannwarth B., Demotes-Mainard F., Schaeffer T. et al. (1995) *Fundam. Clin. Pharmacol.* 9:17.