Erfahrungen mit Galanthamin (Nivalin) als Antagonist der Relaxantien vom Curaretyp

Autor(en): **Mayrhofer, O.**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **23 (1967)**

PDF erstellt am: **30.05.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-307670

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

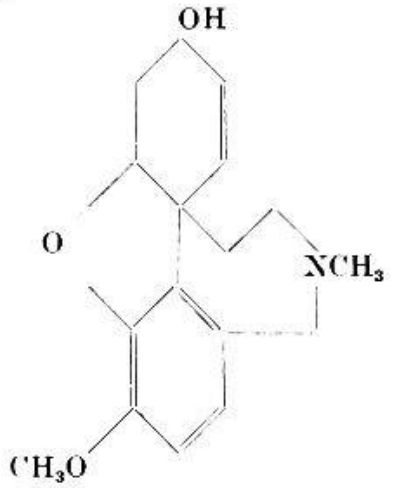
D.K.: 617.089.5:615.785.3

Aus dem Institut für Anästhesiologie der Universität Wien
Direktor: Prof. O. Mayrhofer

Erfahrungen mit Galanthamin (Nivalin) als Antagonist der Relaxantien vom Curaretyp

O. Mayrhofer

Im Jahre 1956 extrahierten Paskov und Iwanova in Sofia aus den Blättern und Blüten des Schneeglöckchens (Galanthus nivalis) ein Alkaloid, dem sie den Namen Galanthamin gaben. Unter dem Namen «Nivalin» kam es später als wasserlösliches Hydrobromid in den Handel. Es handelt sich um ein Phenanthridinderivat mit tertiären Amingruppen von der nachstehenden Strukturformel:



Strukturformel von Galanthamin (Nivalin)

Es war das Verdienst der bulgarischen Pharmakologen Mashkowski und Paskov (1959), auf die hervorragenden Eigenschaften dieses Alkaloids als Anticholinesterase hingewiesen zu haben. Im Sommer 1963 konnte ich mich in Sofia persönlich von der guten klinischen Brauchbarkeit des Mittels als Curareantidot überzeugen, und Prof. Paskov war damals so freundlich, mir 200 Musterampullen zur klinischen Erprobung zu überlassen. Bald darauf kam Nivalin in Österreich in den Handel, und ich persönlich habe seither kein anderes Anticuraremittel mehr verwendet. Auch viele meiner Kollegen bevorzugen es heute gegenüber den anderen Anticholinesterasen.

Pharmakologie

Paskov u. Mitarb. beobachteten an Gastrocnemiuspräparaten von Katzen, die entweder unter Urethan-Narkose standen oder decerebriert waren, nicht nur eine Aufhebung der Curarewirkung, sondern auch einen direkten Effekt auf den nicht-curarisierten Skelettmuskel. Nach i.v. oder i.a. Anwendung von Galanthamin war die Verkürzungsamplitude nach Ischiadicusreizung schlagartig höher. Es wurde auch eine verstärkte bioelektrische Aktivität des Rückenmarkes festgestellt. Galanthamin wirkt offenbar nicht nur fördernd auf die neuromuskuläre Leitungsübertragung, sondern auch direkt tonisierend auf die Skelettmuskulatur.

Galanthamin hat jedoch auch einen echten protektiven Effekt gegen nicht-depolarisierende Relaxantien. So stellten Paskov und seine Mitarbeiter mittels des "Headdrop"-Tests am Kaninchen fest, daß i.v. Injektion des Mittels in einer Dosis von 1,0–4,0 mg/kg Körpergewicht die Tiere gegen die muskelerschlaffende Wirkung von 0,15 mg/kg d-Tubocurarin bzw. 0,4 mg/kg Gallamin schützt. Dieser Schutzeffekt dauert etwa 2 Std.

Bradykardie ist seltener und weniger ausgeprägt als nach Neostigmin. Auf den Herzmuskel haben nur sehr hohe Dosen einen negativ inotropen Effekt. Die Toxizität von Galanthamin ist äußerst gering. Die Dosis letalis liegt, je nach der Tierspecies, zwischen 12 und 60 mg/kg – gegenüber einer Dosis effectiva, die zwischen 0,5 und 4,0 mg/kg liegt (Stojanov 1964).

Klinische Erfahrungen

Stojanov (1966) hat kürzlich Erfahrungen, die er gemeinsam mit mehreren Kollegen an fast 3000 Patienten sammeln konnte, publiziert. Schon 1964, als er selbst nur über 478 Fälle verfügte, schätzte er, daß allein in Bulgarien bisher ca. 3000 Patienten Galanthamin erhalten hatten. Ich selbst konnte im Herbst vorigen Jahres (Mayrhofer 1966) über 650 Fälle aus unserem Institut berichten. Inzwischen sind es wohl mehr als 1000 geworden. Wir haben Galanthamin als Antidot sowohl gegen d-Tubocurarin als auch gegen Diallyl-nor-Toxiferin gegeben, und zwar vorwiegend nach thorax- und abdominalchirurgischen Eingriffen sowie nach gynäkologischen Laparotomien. Das Krankengut setzte sich aus allen Altersgruppen zusammen. (Stojanovs Patienten standen zwischen dem 3. und 99. Lebensjahr.)

Galanthamin kommt unter dem Markennamen Nivalin in 1 ml-Ampullen mit 5 mg der Substanz in wäßriger Lösung in den Handel. In der Wirkungsstärke verhält sich Nivalin zu Neostigmin rund wie 10:1, d. h. 5 mg Galanthamin entsprechen etwa 0,5 mg Neostigmin.

Wir beginnen im allgemeinen beim Durchschnittspatienten mit 10 mg i.v. Ist der Patient nach 5–8 min – der Wirkungseintritt ist etwas langsamer als nach Neostigmin – noch nicht in der Lage, die Augen zu öffnen und den Kopf zu heben, geben wir weitere 10 mg i.v. Selten ist noch eine dritte Dosis, also insgesamt 30 mg, erforderlich. Wegen des sehr deutlichen zentral-

analeptischen Effektes von Nivalin haben wir uns gescheut, diese Dosis zu überschreiten; es wäre aber auch tatsächlich kaum jemals notwendig gewesen. Die Wirkungsdauer ist lang – etwa 2–3 Std. –, deshalb haben wir auch niemals Recurarisation gesehen. Es ist dies sicherlich ein entscheidender Vorteil gegenüber anderen bisher gebräuchlichen Curareantidoten.

An Nebenwirkungen beobachteten wir gelegentlich Blutdrucksenkungen um 10–15 mm Hg und Pulsfrequenzverlangsamung um 10–15 Schläge/min. Das Mittel wurde auch von Patienten mit Herz- und Kreislauferkrankungen, Diabetes, Nierenschäden usw. stets gut vertragen. Die Pulsveränderungen waren so gering, daß wir beim Normalpatienten kein Atropin vorausspritzen. Nur bei ganz wenigen Patienten sahen wir nach höherer Dosierung von Galanthamin vermehrte Salivation. Wir geben und empfehlen daher die Gabe von 0,5 mg Atropin, wenn die Gesamtdosis von Nivalin 20 mg überschreitet. Daß Galanthamin von bulgarischen Autoren (SEDLOJEV u. Mitarb.) auch zur postoperativen Peristaltikanregung in Dosen von 2mal täglich 5–10 mg i.m. verwendet und empfohlen wird, sei hier nur am Rande vermerkt.

Zusammenfassung

Galanthamin, ein Alkaloid aus den Blüten und Blättern des Schneeglöckchens (Galanthus nivalis), ist eine Anticholinesterase mit ausgeprägter antagonistischer Wirkung gegen die nicht-depolarisierenden Relaxantien. Seine Hauptvorzüge sind große therapeutische Breite, gute Verträglichkeit und verläßliche Wirkung. Im Vergleich zu den bisher bekannten Curareantagonisten ist seine Wirkungsdauer länger. Ferner ist es auch ein mildes zentrales Stimulans.

Das Mittel hat sich in der klinischen Praxis als sehr brauchbar bei allen Patientengruppen, auch solchen in sehr schlechtem Allgemeinzustand, erwiesen. Wir empfehlen, abgeteilte Dosen von 5–10 mg (äquivalent etwa 0,5–1 mg Neostigmin) zu geben. Selten sind mehr als insgesamt 20–25 mg zur kompletten Decurarisation erforderlich.

Wegen der geringen Muscarinwirkung des Mittels muß nicht unbedingt Atropin vorausinjiziert werden. Nur bei Vorhandensein einer Bradykardie empfiehlt es sich, 0,5 mg Atropin zu geben.

Der Autor hat bei mehreren hundert Patienten Nivalin als Curareantidot verwendet und dabei keinerlei nachteilige Nebenwirkungen beobachtet. Das Mittel kann zur breiten klinischen Anwendung bestens empfohlen werden.

Résumé

La galanthamine (Nivaline) est un alcaloïde extrait des fleurs et des feuilles de perce-neige (galanthus nivalis). C'est une anticholinestérase, antagonisant très efficacement l'effet des curarisants non-dépolarisants (acétylcholino-compétitifs). Ce produit offre plusieurs avantages: il est bien toléré,

il a un effet constant et possède une large marge thérapeutique. Sa durée d'action est plus longue que celle des autres antagonistes des curares. De plus, c'est un léger analeptique central.

En clinique, ce produit s'est avéré très utile chez tous les patients, y compris ceux dont l'état général est très mauvais. Il est recommandé de l'administrer à doses répétées de 5–10 mg (l'équivalent de 0,5–1,0 mg de néostigmine). Une décurarisation complète exige rarement plus de 20–25 mg.

Le faible effet muscarinique de la galanthamine permet en général de renoncer à l'injection préalable d'atropine, c'est seulement en présence d'une bradycardie qu'on devrait donner 0,5 mg d'atropine. La galanthamine peut enfin être utilisée pour combattre l'atonie intestinale post-opératoire, à la dose de 5–10 mg i.m., deux fois par jour.

L'auteur a utilisé la Nivaline comme antidote du curare chez plusieurs centaines de patients. Il n'a remarqué aucun effet secondaire indésirable et recommande ce produit pour une large utilisation clinique.

Riassunto

La galantamina, un alcaloide estratto dai fiori e dalle foglie del bucaneve (galanthus nivalis), è un antagonista dell'esterasi della colina con azione antagonistica spiccata contro i miorilassanti non depolarizzanti. Le sue qualità principali sono: un largo spettro terapeutico, buona tolleranza ed azione fidata. Rispetto agli antagonisti del curaro conosciuti finora, la sua durata d'azione è più lunga. Inoltre si tratta pure di uno stimolante centrale ad azione mitigata.

Questa sostanza si è verificata molto utile nella pratica clinica corrente e per tutte le categorie di pazienti, anche quelli in uno stato generale gravissimo. Raccomandiamo di somministrare dosi frazionate di 5–10 mg (equivalenti a circa 0,5–1 mg di neostigmina). Raramente sono necessari più di 20–25 mg in totale per ottenere una decurarizzazione completa.

Dato che la sostanza ha una debole azione muscarinica, non è assolutamente necessario di iniettare prima dell'atropina. Solo in caso di bradicardia è consigliabile di iniettare 0,5 mg di atropina. Inoltre la galantamina può essere utilizzata per stimolare la peristalsi in fase postoperatoria, e cioè in una posologia di due volte 5–10 mg al giorno per via intramuscolare.

L'autore si servì della Nivalina in parecchie centinaia di casi, quale antidoto del curaro; non constatò nessuna azione concomitante sfavorevole. La sostanza può essere raccomandata per un esteso uso clinico.

Summary

Galanthamine, an alkaloid from the flowers and leaves of the common snowdrop (Galanthus nivalis), is an anticholinesterase with distinct antagonistic action against the non-depolarising relaxants. Its main advantages are the great therapeutic margin, good tolerance and reliable action. In

comparison with the curare-antagonists known so far, its duration of action is longer. Also it is a mild central stimulant.

This preparation has proved to be very useful in clinical practice for all groups of patients, including those in very grave general condition. We recommend the use of divided doses of 5–10 mg (equivalent to about 0.5–1 mg of Neostigmin). Rarely is more than a total of 20–25 mg needed for complete decurarisation.

Because of the weak muscarinic action of the drug, it is not absolutely necessary to inject atropine in advance. Only in case of bradycardia is it recommended to give 0.5 mg of atropine. Finally, Galanthamine can also be used for post-operative stimulation of peristalsis, in doses of 5–10 mg i.m., twice daily.

The author has used Nivalin as curare antidote in several hundred cases, and has not observed any disadvantageous side effects thereby. The compound can be well recommended for the widest clinical use.

MASHKOWSKI M. D.: Farmakol. i Toksikol. *18*, 24–27 (1955). – MAYRHOFER O.: Sth. med. J. (Bgham, Ala.) *59*, 1364–1368 (1966). – PASKOV D.: Nivalin. Med. Fizkult. Sofia 1959. – SEDLOJEV SV., GEORGIEV I. und MILEV M.: Acta med. Sofia Suppl. *1*, (1963). – STOJANOV E. A.: Anästhesist *13*, 217–220 (1964); Clinical Experiences with the new curare antidote Galanthamin (Nivalin). In: O. MAYRHOFER: European Trends in Anesthesiology. Internat. Anaesth. Clinics Series. Little, Brown & Co., Boston 1966.

Adresse des Autors: Prof. Dr. O. Mayrhofer, Institut für Anästhesiologie der Universität, Spitalgasse 23, 1090 Wien IX.