

EDITORIAL

EVALUATION OF NEW DRUGS IN ANAESTHESIA

WITH the increasing number of drugs being employed today by anaesthetists, it is important to review briefly some of the problems connected with the proper evaluation or assessment of new agents in this field. By and large, before a new drug reaches the anaesthetist, it has already been submitted to some pharmacological and toxicological investigations on laboratory animals. It must be realized, however, that in most instances such studies are far from complete, and often only of a preliminary nature. The final evaluation of the practical usefulness of a new agent depends primarily upon its efficacy and safety for use in man. Some type of preliminary study along these lines is therefore generally undertaken even before complete laboratory examination is possible. This task is undoubtedly one for the expert anaesthetist and one which entails certain responsibilities. Indeed, the anaesthetist undertaking such an evaluation must not only be an expert in practical anaesthesia, but must also be familiar with the experimental or pharmacological background of the agent. His task, of course, requires some pharmacological know-how. The practical assessment of a new drug is often a difficult and time-consuming job for any anaesthetist. This is much more the case today because of the fact that many anaesthetists employ, justifiably or otherwise, an increasing number of different types of pharmacological agents. Without proper consideration misleading results might be obtained. In order to avoid such pitfalls, the main features of any new drug which should be evaluated as early as possible might be summarized as follows:

1. *Effectiveness or efficacy.* Is the drug really effective for the specific purpose for which it is being studied? Is it superior or inferior to the known agents used for the same purpose? In view of individual differences in susceptibility to drugs, the answers to these questions necessitate careful study of the effects of the agent, in a minimal number of cases, this number of course depending on the scope of usefulness of the drug and various other factors, which it is unnecessary to consider here. It might be emphasized at this point that a critical investigation carried out even with a relatively small number of patients, say ten or twenty, and making a more or less individualized and detailed study in each case, might be the more fruitful approach to the problem. It is preferable to administering the drug routinely to even larger numbers (100 or 200 patients), but doing so with a more superficial and less critical type of study. The available clinical material as well as the actual potency of the drug are of course important considerations in regard to this aspect of drug evaluation.

2. *Safety.* Is the drug free from injurious effects in the body? The answer to this question is not always obvious, and requires keen clinical observations and exact laboratory investigations of the patients, both during the period of drug administration and for some time thereafter. As is well known, several synthetic drugs originally introduced as non-toxic are now known to exert deleterious effects in the body when studied more critically and in larger numbers of patients.

In this connection, therefore, a sufficient number of cases must be studied before a definite conclusion can be drawn. In many instances, the main value of large-scale routine administrations of a new drug is to establish its immediate safety or otherwise in man, rather than to determine either its effectiveness (as referred to above) or its ultimate long-term safety. This is a difficult problem.

3. *Dosage.* The proper dosage of any drug requires careful assessment, and obviously at the start one should administer only small or minimal doses, progressively increasing the amount as the margin of safety of the agent becomes clearer. This is an important and often neglected point; in many instances that margin cannot be assessed by any rule of thumb, but requires careful and well-planned clinical investigation.

4. *Influence of other drugs used in anaesthesia.* The anaesthetist often finds it necessary to use some new agent more or less in place of some other known drug. Obviously, it cannot be assumed that the effects of the new drug, under all conditions, will be identical with those of the old. This is so particularly when it is used in association with other agents, and exact evaluation of the resultant effects, when two or more drugs are administered simultaneously, is difficult and often confusing. In the early stages of the evaluation of new drugs, combination should certainly, therefore, be avoided as far as possible. Unfortunately, there is a strong tendency to believe that "combination" is the same as "potentiation," and caution must be exercised in making drug combinations without clear justification. While there is no doubt that the actions of one drug might be potentiated by the presence of another (positive potentiation or synergism), conversely, the action of one agent might be diminished or antagonized by another (negative potentiation or antagonism), and consequently the anaesthetist is called upon to provide some evaluation of this aspect of the agent under study. This general problem is obviously an important one today in view of the increasing number of drugs being submitted to the anaesthetist for evaluation, and in view of the wide scope of present-day methods into which several "non-anaesthetic" agents and procedures, such as the use of muscle relaxants, of different types of autonomic-blocking vasodepressor drugs, and of hypothermia, etc., have more recently been introduced. These factors impose added tasks and responsibilities in the practical assessment of new drugs in anaesthesia, but are of course more or less unavoidable problems in the search for better and safer methods of anaesthesia, to which Canadian anaesthetists are constantly contributing.

K. I. MELVILLE

EDITORIAL

EVALUATION DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS EN ANESTHÉSIE

Le nombre croissant de médicaments employés aujourd'hui par les anesthésistes nous impose une brève revue de quelques-uns des problèmes qui relèvent de l'évaluation exacte de nouveaux agents dans ce domaine. A tout prendre, avant qu'un nouveau médicament ne parvienne entre les mains de l'anesthésiste, il a été soumis à des essais pharmacologiques et toxicologiques sur des animaux de laboratoire. Il faut savoir cependant que dans la plupart des cas, de telles études sont loin d'être complètes, et sont souvent d'une nature préliminaire. L'évaluation finale de l'utilité pratique d'un nouvel agent dépend principalement de son efficacité et de sa sécurité sur le corps humain. Une étude préliminaire de ce genre est donc faite avant même que l'examen complet en laboratoire soit possible. Cette tâche ressort de l'expert anesthésiste et elle implique certains responsabilités. En effet, l'anesthésiste qui entreprend une telle évaluation doit être non seulement un expert en anesthésie pratique, mais doit aussi avoir une connaissance de l'historique expérimentale ou pharmacologique de l'agent. Sa tâche, il va sans dire, nécessite des connaissances en pharmacologie. L'évaluation pratique d'une nouvelle drogue est souvent un labeur difficile et long pour tout anesthésiste. Cela est d'autant plus le cas aujourd'hui que beaucoup d'anesthésistes se servent à tort ou à raison, d'un nombre croissant d'agents pharmacologiques. Si l'on ne tient pas compte de ce facteur, des résultats erronés peuvent s'ensuivre. Pour éviter de tels dangers, les différents aspects de toute nouvelle drogue à évaluer peuvent être résumés comme suit :

1. *Efficacité.* Le médicament est-il vraiment efficace pour le but précis pour lequel il est étudié ? Est-il supérieur ou inférieur aux autres agents connus servant au même but ? Compte tenu des différences individuelles de susceptibilité aux drogues, les réponses à ces questions nécessitent une étude soignée des effets de l'agent, dans un nombre minime de cas, ce nombre dépendant naturellement de l'étendue de l'utilité de la drogue et d'autres facteurs variés, qu'il n'est pas nécessaire de considérer ici. On pourrait souligner maintenant qu'un examen critique entrepris sur un nombre relativement restreint de patients, disons dix ou vingt, une étude détaillée et plus ou moins individuelle étant faite dans chaque cas, s'offre comme l'approche la plus profitable au problème. Une administration régulière de la drogue à un nombre même plus grand (100 ou 200 patients) est préférable mais cela conduit à une étude plus superficielle et moins critique. Le matériel de clinique disponible, aussi bien que la force actuelle de la drogue sont évidemment des considérations importantes en ce qui concerne cet aspect de l'évaluation d'une drogue.

2. *Sécurité.* La drogue est-elle libre d'effets injurieux sur le corps ? La réponse à cette question n'est pas toujours évidente, et exige du patient les observations cliniques nettes et des études précises en laboratoire pendant la période d'administration de la drogue et dans les jours qui suivent. Il est de fait courant que plusieurs drogues synthétiques, d'abord introduites comme non-toxiques, ont

révélé par la suite des effets nuisibles sur l'organisme, lorsqu'elles ont été étudiées d'une façon plus critique et sur un nombre plus étendu de patients. Un nombre suffisant doit donc être étudié avant de déduire une conclusion définie. Dans bien des cas, la valeur principale des administrations régulières d'une nouvelle drogue, est d'établir la sécurité immédiate de son emploi chez l'homme, plutôt que de déterminer ou son efficacité (tel qu'indiqué ci-dessus) ou la sécurité à longue échéance de son emploi. Voilà la difficulté du problème.

3. *Dosage.* Le dosage exact de tout médicament exige une évaluation soignée et il est évident qu'au début, on doit administrer de petites ou des doses minimes, en augmentant progressivement la quantité à mesure que la marge de sécurité de l'agent se précise davantage. C'est là un point important et souvent négligé, dans bien des cas cette marge de sécurité ne peut pas être déterminée par une méthode empirique, mais nécessite en clinique, une étude soignée et bien organisée.

4 *Influence d'autres médicaments employés en anesthésie.* L'anesthésiste doit souvent employer un nouvel agent pour remplacer plus ou moins une autre drogue connue. Il est évident qu'on ne peut pas assumer que les effets de la nouvelle drogue seront identiques à l'ancienne, toute chose étant égale. Ceci est particulièrement le cas lorsqu'elle est employée en association avec d'autres agents, et l'évaluation exacte des effets qui en résulte est difficile et souvent confuse, lorsque deux drogues ou plus sont administrées simultanément. Dans les premières étapes de l'évaluation de nouvelles drogues, on doit donc éviter les combinaisons autant que possible. Malheureusement il y a une tendance forte à croire que « combinaison » est synonyme de « potentialisation » et l'on doit procéder avec précaution lorsqu'on opère des combinaisons de drogues, sans justification déterminée. Quoiqu'il n'y ait aucun doute que les actions d'une drogue peuvent être augmentées par la présence d'une autre drogue (potentialisation positive ou synergique) et ceci réciproquement; l'action d'un nouvel agent peut être affaiblie ou neutralisée par une autre (potentialisation négative ou antagoniste) et par conséquent l'anesthésiste est appelé à fournir une évaluation de cet aspect de l'agent étudié. Ce problème général est évidemment important aujourd'hui, compte-tenu du nombre croissant de drogues soumises à l'anesthésiste aux fins d'évaluation, et considérant la vaste étendue des méthodes employées aujourd'hui où entrent plusieurs agents ou procédures non-anesthésiques, tels l'emploi de relaxants musculaires, et différents types de drogues de blocage autonomiques, vaso-dépresseurs et hypothermiques, etc. Ces facteurs imposent des tâches et des responsabilités nouvelles pour l'évaluation pratique de nouvelles drogues en anesthésie, mais constituent naturellement des problèmes qui peuvent être plus ou moins évités dans la recherche de méthodes meilleures et plus sûres en anesthésie, une recherche à laquelle contribuent sans cesse les anesthésistes canadiens.

K. I. MELVILLE