

FARMAKOLOŠKE OSOBINE 1,3-ACETON BIS  
(4-HIDROKSIIMINOFORMIL PIRIDINIUM)  
DIBROMIDA (S-101)

M. P. MILOŠEVIĆ, M. TERZIĆ i D. SIMIĆ

*Farmakološki institut Medicinskog fakulteta, Beograd*

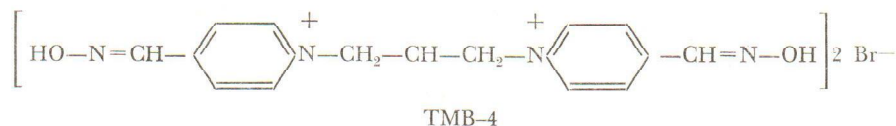
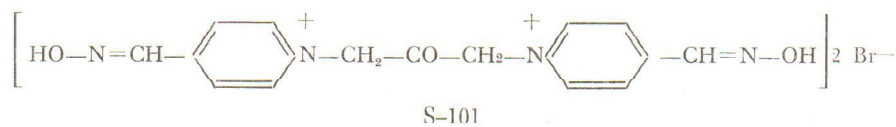
*(Prilježeno 18. IU 1967)*

U eksperimentima na anestetisanom psu uporedno je ispitivano dejstvo S-101 i TMB-4 na arterijski pritisak i disanje. Intravenska injekcija 30 mg/kg S-101 nema značajnijeg efekta na disanje, ali redovno prouzrokuje kratkotrajno sniženje arterijskog pritiska za približno 25% od početne vrednosti. U pomenutoj dozi S-101 nema uticaja na hipotenzivni efekt ubrizganog acetilholina, ali uspešno sprečava hipotenziju izazvanu draženjem eferentnog vagusa. Blokada vagusnih impulsa zapazena je i prilikom injekcije adrenalina, čije presorno delovanje S-101 slabo potencira. Ponovljeno ubrizgavanje S-101 i TMB-4 u kraćim vremenskim intervalima prouzrokuje potpuni zastoj disanja i kritički pad arterijskog pritiska, ali je ukupna doza S-101, potrebna da izazove ove efekte, oko 50% veća od ukupne doze TMB-4. Zastoj disanja, koji je verovatno primarni uzrok smrti, ne može se popraviti injekcijom leptamina. Pravovremena i relativno kratkotrajna primena veštačkog disanja dovodi, međutim, redovno do ponovnog uspostavljanja spontanog disanja i normalizacije arterijskog pritiska.

Poslednjih godina posebna pažnja posvećena je pronalaženju novih oksima koji su u stanju da reaktiviraju holinesterazu inhibisanu organofosforinim supstancijama (1, 2, 3, 4). Jedan od razloga za to je i taj što već postojeći oksimi koji su primenjivani u terapijske svrhe pored srazmerno uskog spektra delovanja ispoljavaju i niz neželjenih efekata. U tom pogledu naročito je karakterističan trimedoksim (TMB-4). Ovaj oksim pokazuje znatan stepen toksičnosti (5) i prouzrokuje izrazito sniženje arterijskog pritiska i anuriju (6). To je verovatno i bio razlog što trimedoksim, uprkos svom pouzdanom antidotnom delovanju i snažnom reaktivatorskom efektu, nije dosad šire primenjivan u lečenju ljudi otrovanih organofosforinim jedinjenjima.

U ovom radu proučavano je delovanje 1,3-aceton bis (4-hidroksiiminofornil piridinium) dibromida (S-101), koji se strukturno razlikuje od

TMB-4 utoliko što je središnja  $\text{CH}_2$  grupa u lancu koji povezuje dva piridinska prstena zamenjena  $\text{C}=\text{O}$  grupom (1). Ranija ispitivanja većeg broja oksima, derivata 1-fenaciloksimpiridinium hlorida, pokazala



su da prisustvo  $\text{C}=\text{O}$  grupe u molekuli ovih jedinjenja znatno smanjuje njihovu toksičnost (4).

#### METODE I MATERIJAL

Arterijski pritisak i disanje ispitivani su na psima anestetisanim intravenskom injekcijom hloraloze (0.1 g/kg) i urctana (0.5 g/kg). Ukupno je upotrebjeno 20 pasa oba pola, teških 5 do 14 kg.

Promene arterijskog pritiska u *a. carotis* registrovane su kimografski pomoću živinog manometra. Kao antikoagulant upotrebljen je »Liquémine« (Roche) 2.000 i j. / 10 kg telesne težine. Učestalost i amplitude respiratornih pokreta registrovani su pomoću Mareyevog pneumografa spojenog sa trahealnom kanilom. U dopunskim ogledima registrovane su promene respiratornog volumena kod zeca po metodi koju je pisao Gaddum (1939).

U posebnoj seriji oglada ispitivano je delovanje S-101 na promene arterijskog pritiska izazvane injekcijom acetilholina i adrenalina, kao i posle električnog draženja perifernog kraja presečenog vagusa kvadratnim impulsima učestanosti 20 c/sec. trajanja 0.5 sec. i jačine oko 2 v. i više.

Sve supstancije ubrizgavane su u femoralnu venu u zapremini od 1 do 2 ml. Brzina ubrizgavanja iznosila je najčešće 5 sekundi.

Upotrebjene supstancije: 1,3-aceton bis (4-hidroksiiminoformil piridinium) dibromid (S-101) (t. t. 217–219 °C), 1,3-trimetilen bis (4-formilpiridinium) dioksim (TMB-4) kao dibromid (t. t. 240–242 °C)\* ili kao

Sintezu S-101 i proveravanje njegovih fizičko-hemijskih konstanti uradili su mr. ph. dr Z. Binenfeld i ing. M. Milojević, sa saradnicima, ITMZ, Beograd.

\* Primerak dobijen od dra Wiezoreka, Farmakološki institut Univerziteta, Leipzig.

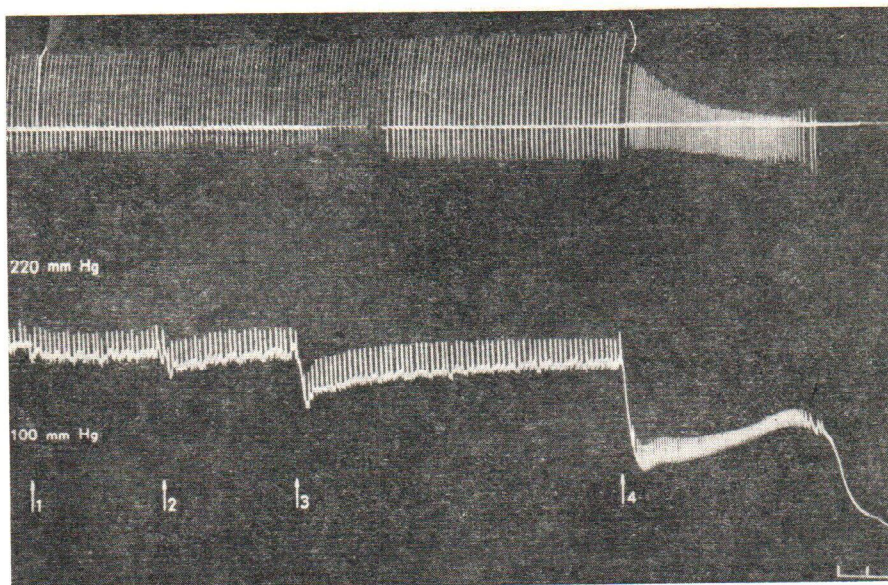
dihlorid (t. t. 222 °C),\*\* paraokson (99%),\*\*\* acetilholin hlorid i adrenalina hidrohlorid. Doze svih supstancija odnose se na pomenute soli.

## REZULTATI

### *Dejstvo na arterijski pritisak*

#### 1. – Efekt pojedinačne doze

Intravenska injekcija 2 do 10 mg/kg S-101 ne prouzrokuje značajnije promene arterijskog pritiska u anestezisanog psa. Doze ovog oksima od 10 do 30 mg/kg prouzrokovale su u svim ogledima sniženje arterijskog pritiska koje je u proseku iznosilo 10 do 25% od početnih vrednosti. Hipotenzivni efekt nastaje 15 do 30 sekundi posle injekcije oksima i traje jedan do dva minuta, katkad i više. Posle većih doza (50 mg/kg i više) arterijski pritisak je izrazito snižen, a njegovo normalizovanje je veoma usporeno.



Sl. 1. Pas, 8.5 kg. – Dejstvo S-101 na disanje (gore) i arterijski pritisak (dole). Kod strelica 1, 2, 3 i 4 ubrizgano je intravenski 7.5, 15, 30 odnosno 60 mg/kg S-101. Vreme: 1 minut.

\*\* Primerci S-101 i TMB-4 diklorida dobijeni su od ing. M. Milojevića, ITMZ, Beograd.

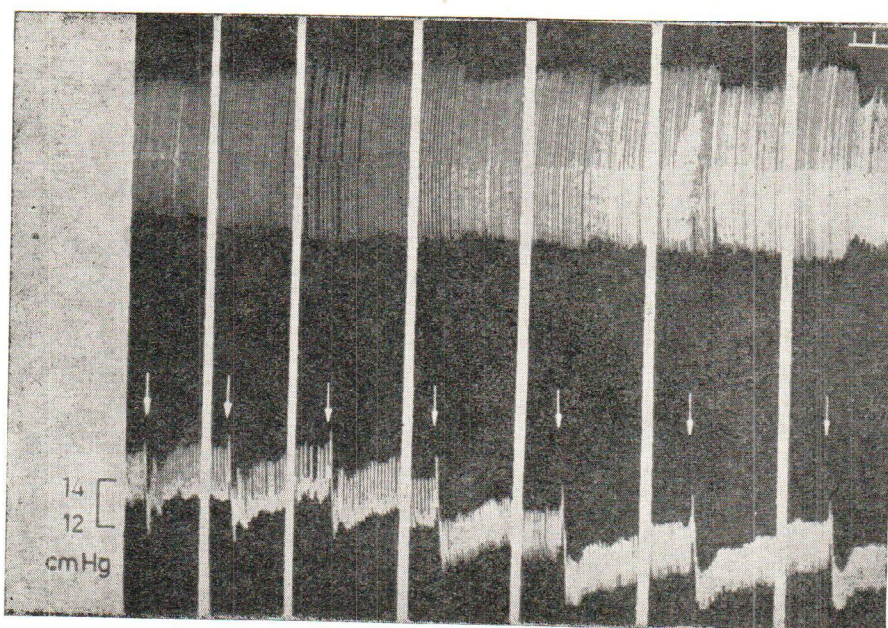
\*\*\* Primerak dobijen od prof. dra W. Wirtha, Farbenfabriken, Bayer A. G., Leverkusen.

Intravenska injekcija 20 mg/kg TMB-4 dihlorida prouzrokuje hipotenzivni efekt koji se kvalitativno i kvantitativno ne razlikuje od onog koji se postiže posle 30 mg/kg S-101.

## 2. – Efekt ponovljenih doza

Na sl. 1 pokazan je depresivni efekt progresivno rastućih doza S-101. U navedenom eksperimentu ponovljena injekcija ovog oksima (ukupno 112.5 mg/kg) u roku od 25 minuta prouzrokovala je potpuni zastoj disanja i pad arterijskog pritiska ispod kritičnih vrednosti.

Ponovljeno ubrizgavanje fiksirane doze S-101 (30 mg/kg svakih deset minuta) prouzrokuje kritički pad arterijskog pritiska i zastoj disanja tek kada ukupna količina ubrizganog S-101 dostigne 210 do 300 mg/kg, tj. posle 7. ili 10. injekcije. Posle prvih 4 do 5 ubrizgavanja, arterijski pritisak se, međutim, održava na vrednostima koje nisu niže od 100 mm Hg (sl. 2).



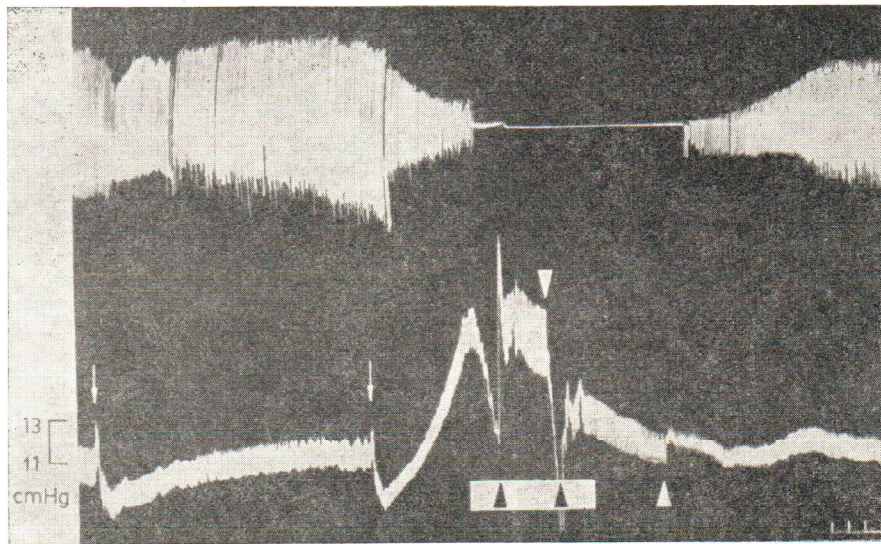
Sl. 2. Pas, 11 kg. Efekt ponovljenog ubrizgavanja 30 mg/kg S-101 u razmacima od 10 minuta (strelice). Disajni pokreti (gore) i arterijski pritisak (dole). Vreme 1 minut.

Sličan kumulativni efekt postiže se i ponovljenim ubrizgavanjem TMB-4 (20 mg/kg svakih 10 minuta). Podaci izneti u tablici 5 pokazuju, međutim, da je ukupna količina ovog oksima koja prouzrokuje zastoj disanja i kritični pad krvnog pritiska znatno manja od ukupne količine S-101 potrebne da izazove isti efekt.

*Respiratorne promene*

Intravenska injekcija 30 mg/kg S-101 nema značajnijeg uticaja na učestalost i dubinu disajnih pokreta. Pokatkad se zapaža stimulacija ili depresija disajnih pokreta, ali u oba slučaja efekt je slab i kratkotrajan (sl. 2).

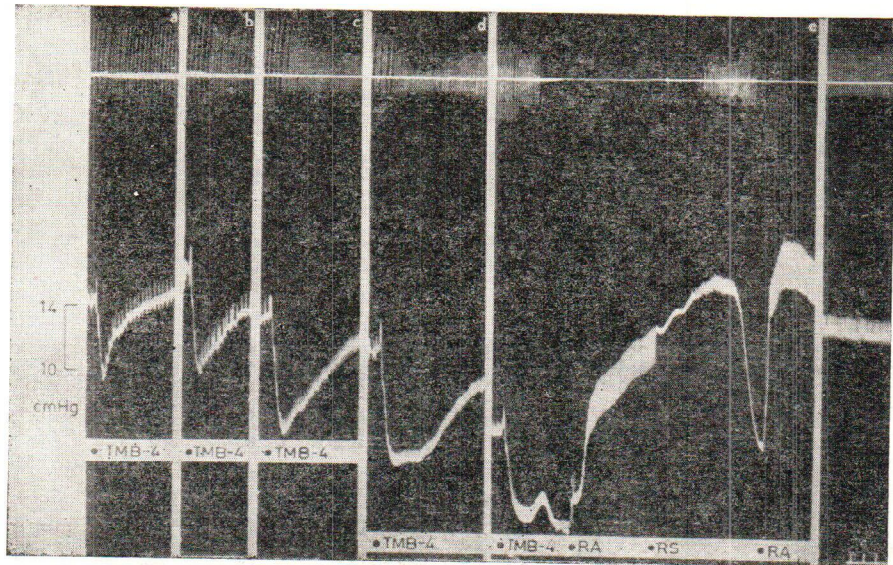
Posle ponovljenog ubrizgavanja S-101 (30 mg/kg svakih 10 minuta), jasna depresija disanja nastaje već posle treće ili četvrte injekcije. Sa svakom narednom injekcijom oksima depresija disanja postaje intenzivnija i dugotrajnija, dok, posle prosečno osme injekcije, ne nastupi potpuni zastoj disanja (sl. 3).



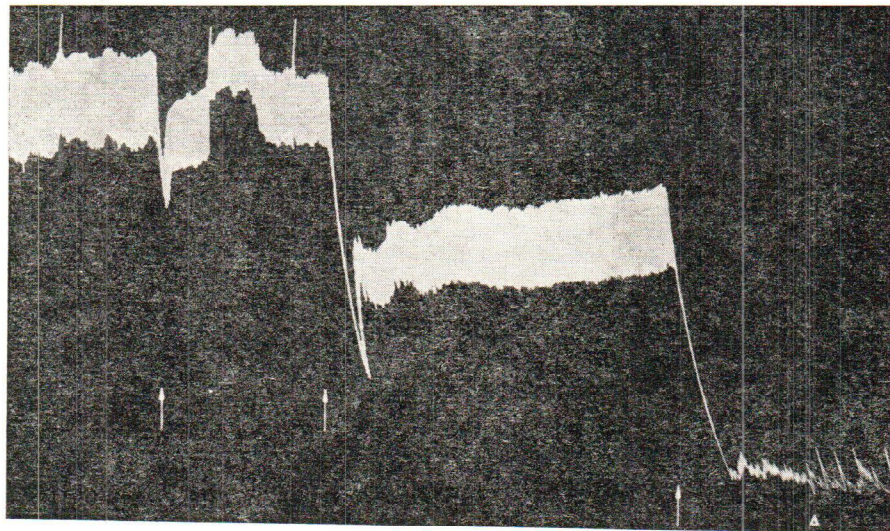
Sl. 3. Pas, 11 kg. Depresija disanja (gore) i krvnog pritiska (dole) pri ponovljenom ubrizgavanju S-101. Prva i druga strelica označavaju devetu i desetku injekciju 30 mg/kg S-101. Beli trouglovi označavaju momenat kad je primenjeno veštačko disanje. Crni trouglovi označavaju prekid veštačkog disanja. Ureme: 36 sek.

Sličan depresivni efekt na disanje zapažen je i posle ponovljenog ubrizgavanja TMB-4 (20 mg/kg svakih 10 minuta). Treba, međutim, istaći da prestanak disanja nastaje ranije nego posle aplikacije S-101 (tab. 1, sl. 4).

U oba slučaja zastoj disanja praćen je naglim padom arterijskog pritiska i prestankom srčanog rada. Ako se, međutim, u momentu prestanka disanja, životinja za kratko vreme stavi na veštačko disanje, arterijski pritisak se postepeno normalizuje i uspostavlja se spontano disanje. Ovaj spasonosni efekt veštačkog disanja zapažen je u svim ogledima gde je ono primenjeno neposredno posle nastupa apneje.



Sl. 4. Pas, 13 kg. Efekt ponovljenog ubrizgavanja 20 mg/kg TMB-4 u razmacima, od 10 minuta. Disajni pokreti (gore) i arterijski pritisak (dole). a, b, c, d i e označavaju drugu, treću, petu, sedmu i devetu injekciju TMB-4. Između e i f proteklo je 60 minuta. Vreme: 36 sek. RA: veštačko disanje. RS: spontano disanje.



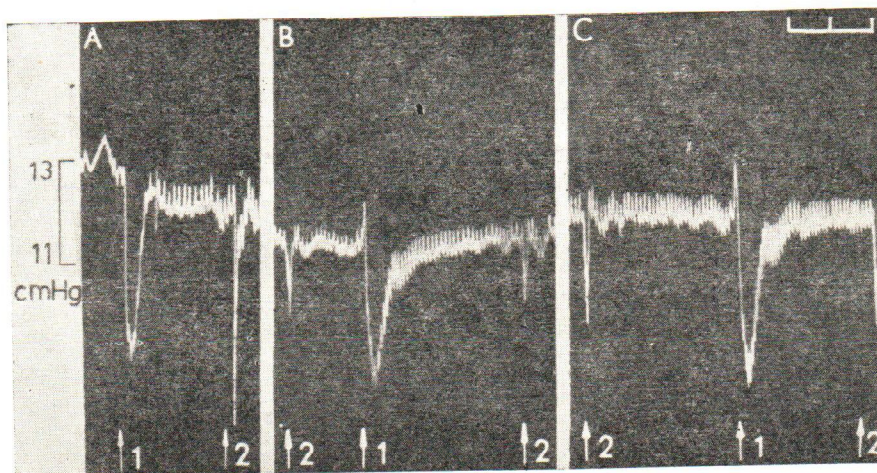
Sl. 5. Zec, 2 kg. Uticaj intravenske injekcije 15 mg/kg S-101 (strelice) na disajni volumen. Trougao označava moment kad je intravenski ubrizgano 15 mg/kg leptamina.

Pokušaj da se depresija disanja, izazvana toksičnim dozama S-101 i TMB-4, suzbije intravenskom primenom analeptika, tipa leptamina, nije dao zadovoljavajući efekt ni u jednom od ukupno osam ogleđa izvedenih na psima i kunićima. Ovo je ilustrovano na sl. 5 koja prikazuje promene disajnog volumena u zeca tretiranog intravenskom injekcijom S-101.

#### *Dejstvo S-101 na hipotenzivni efekt acetilholina*

Hipotenzivni efekt ubrizganog acetilholina ( $3 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) ostaje nepromenjen čak i posle intravenske injekcije srazmerno velikih doza S-101, koje same po sebi prouzrokuju dugotrajno sniženje arterijskog pritiska u anestezisanog psa.

Nasuprot tome, hipotenzivni efekt endogeno oslobođenog acetilholina, koji nastaje posle kratkotrajnog draženja perifernog kraja presečenog vagusa, znatno je manji ili potpuno izostaje posle intravenske injekcije  $30 \text{ mg}/\text{kg}$  S-101 (sl. 6).



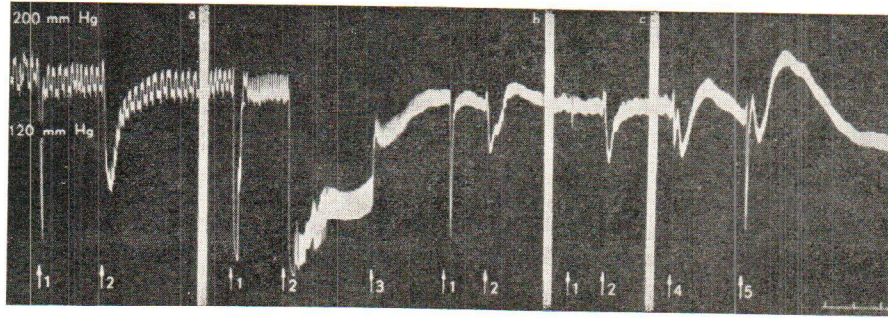
Sl. 6. Pas, 9 kg. Uticaj intravenske injekcije  $30 \text{ mg}/\text{kg}$  S-101 na hipotenzivni efekt acetilholina ( $3 \text{ mcg}/\text{kg}$ ; strelica 1) i hipotenzivni efekt draženja perifernog kraja presečenog vagusa (strelica 2). A: pre injekcije je S-101. B i C: 5 odnosno 30 minuta posle injekcije S-101. Vreme 1 minut.

#### *Dejstvo S-101 na potenciranje acetilholinske hipotenzije paraoksonom*

Intravenska injekcija  $0.1$  do  $0.2 \text{ mg}/\text{kg}$  paraoksona nema značajnijeg uticaja na osnovni arterijski pritisak anestezisanog psa, ali prouzrokuje izrazito potenciranje hipotenzivnog efekta ubrizganog acetilholina i električkog draženja terminalnog ogranka vagusa. Potencirajući efekt se ispoljava ne samo izrazitom bradikardijom i većim sniženjem arterijskog

pritiska nego i usporenim vraćanjem arterijskog pritiska na početni nivo. Taj efekt traje srazmerno dugo i može se ponoviti i jedan sat posle injekcije paraoksona.

Posle intravenske injekcije 10 do 30 mg/kg S-101, potencirajući efekt paraoksona izostaje. Na sl. 7 može se čak zapaziti da je hipotenzivni



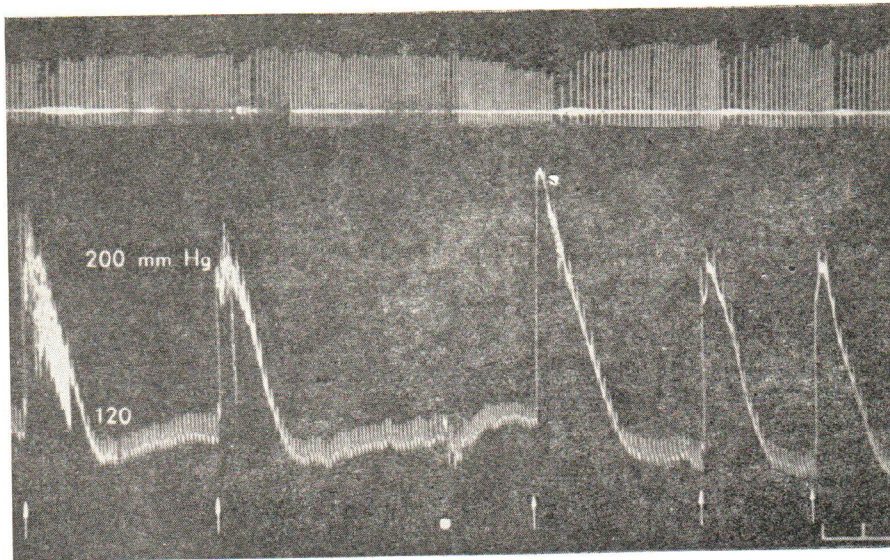
Sl. 7. Pas, 5 kg. Uticaj S-101 (strelica 3) na potenciranje hipotenzivnog efekta 3 mg/kg acetilholina (strelica 2) i hipotenzivnog efekta draženja vagusa (strelica 1) posle intravenske injekcije paraoksona. Između A i B (5 minuta) ubrizgano je 0.3 mg/kg paraoksona. Između B i C (5 minuta): dopunska injekcija 15 mg/kg S-101. Između C i D proteklo je 5 minuta. Kod strelica 4 i 5 ubrizgan je acetilholin 0.1 odnosno 0.2 mg/kg. Vreme: 1 minut.

efekt ubrizganog acetilholina i električkog draženja vagusa manji od onoga koji se vidi pre injekcije paraoksona. Blokada hipotenzivnog efekta postoji čak i kad se ubrizga 30 do 60 puta veća doza acetilholina (0.1 do 0.2 mg/kg). Štaviše, posle ovako velikih doza acetilholina zapaža se jasno povećanje arterijskog pritiska, kao što je to, inače, slučaj posle isključenja muskarinskih receptora atropinom.

#### *Uticaj S-101 na presorni efekt adrenalina*

Neposredno posle intravenske injekcije S-101, u dozi od 30 mg/kg, presorni efekt adrenalina je pojačan za približno 20%. Ovaj efekt, zapažen u tri od ukupno četiri oglada, ne traje duže od nekoliko minuta. Na sl. 8, na kojoj je prikazan ovaj efekt S-101, zapaža se, takođe, da taj oksim sasvim jasno poništava refleksni regulatorni uticaj vagusa, izazvan naglim podizanjem arterijskog pritiska posle injekcije adrenalina. Nema sumnje da ovaj vagolitički efekt S-101 perzistira duže nego što traje potenciranje presornog efekta adrenalina.





Sl. 8. Pas, 7.5 kg. Uticaj intravenske aplikacije 30 mg/kg S-101 (tačka) na presorni efekat 5 mg/kg adrenalina (strelice). Vreme: 1 minut. Gore, disajni pokreti, dole, arterijski pritisak.

#### DISKUSIJA

Ekperimenti opisani u ovom radu pokazuju da se zamenom središne  $\text{CH}_2$  grupe u trimetilenskom lancu TMB-4  $\text{C} = 0$  grupom dobija jedinjenje koje se po svom delovanju ne razlikuje od TMB-4, mada u kvantitativnom pogledu pokazuje značajna odstupanja.

Ekperimenti na psu pokazali su da je prilikom ponovljenog ubrizgavanja potrebna znatno veća ukupna doza S-101 da izazove letalni efekat nego što je to slučaj sa TMB-4. To, međutim, ne mora da znači da je S-101 zaista manje toksičan za psa. Čak i pod pretpostavkom da su oba oksima podjednako toksična, izvesna razlika u veličini kumulativne letalne doze može se očekivati, s obzirom na eventualne razlike koje postoje između S-101 i TMB-4 u pogledu načina i brzine njihove inaktivacije u organizmu. Verovatno je da S-101 brže iščezava iz krvi nego TMB-4, kao što je to slučaj i sa toksogoninom ( $\text{LüH}_0$ ), koji umesto središne  $\text{CH}_2$  grupe u trimetilenskom lancu sadrži atom kislonika (16). U svakom slučaju, čini se da S-101 pokazuje manju tendenciju da kumulira, što je nesumnjivo precimućstvo ovog oksima nad TMB-4.

Među neželjenim efektima TMB-4, njegovo hipotenzivno dejstvo zaslužuje svakako najveću pažnju (6). Ranija ispitivanja većeg broja autora (7, 8, 9), kao i ekperimenti opisani u ovom radu pokazuju da intra-

venska injekcija ovog oksima kod svih ispitivanih životinjskih vrsta prouzrokuje umereno sniženje krvnog pritiska, ukoliko nisu u pitanju veće doze od 10 do 20 mg/kg. Ispitivanja *Wiezoreka i sar.* (10) na zdravim osobama pokazala su, takođe, da intravenska injekcija 10 mg/kg TMB-4 prouzrokuje po pravilu umereno ubrzanje srčanog rada, ali ne i promene krvnog pritiska. S-101 ima takođe umereno hipotenzivno dejstvo. U tom pogledu oba ova oksima se razlikuju od PAM-2, koji prouzrokuje umereno, ali srazmerno dugotrajno povišenje arterijskog pritiska (11, 12, 13).

Opasnost od hipotenzije postaje realna tek kad nastupi izrazita insuficijencija disanja, na koju, čini se, TMB-4 i S-101 primarno deluju. Da je funkcija disanja bitna, potvrđuje već i sama činjenica da životinja može da preživi letalne doze ovih oksima ako se za vreme apneje veštačkim disanjem održava adekvatna oksigenacija organizma. Iz ovog proizilaze i direktne konsekvencije za eventualnu terapijsku primenu ovih oksima.

Uticaj centralnih analeptika na depresivni efekt TMB-4 na disanje nije dosad proučavan, što nimalo ne iznenađuje ako se ima u vidu opšte prihvaćeno gledište da ovaj oksim, zahvaljujući kvaternarnoj strukturi, slabo prodire u moždano tkivo (14).

Mogućnost centralnog delovanja ne može se, međutim, potpuno isključiti, pogotovo kad su u pitanju toksične doze ovih oksima. Slaba stimulacija disanja koja se pokatkad zapaža posle srazmerno malih doza ovog oksima, ukazuje na mogućnost umerene stimulacije respiratornog centra, *Wellhöner i sar.* (8) su takođe zapazili da ponovljene injekcije TMB-4 bude mačku iz narkoze. Isti efekt zapaža se i kod psa posle ponovljene injekcije TMB-4 i S-101. Sve to navodi na zaključak da se pri ponovljenoj aplikaciji ovih oksima mora računati sa njihovim centralnim delovanjima. Štaviše, čini se da je to delovanje dvojakog karaktera i da depresija disanja nastaje kao rezultat iscrpljenja medularnih centara prethodnom stimulacijom. Jasno je da u takvim uslovima primena analeptičkih sredstava ne može dati očekivani rezultat.

Na kraju, neophodno je pomenuti i neka od zapaženih delovanja S-101 koja su interesantna sa gledišta primene oksima u terapiji trovanja organofosfornim supstancijama. Pre svega, treba istaći da ovaj oksim vrlo uspešno poništava potenciranje hipotenzivnog efekta acetilholina posle injekcije paraoksiona iako u normalnih životinja (netretiranih paraoksonom) nema uticaja na acetilholinsku hipotenziju. To očigledno ukazuje da S-101 *in vivo* efikasno reaktivira holinesterazu inhibisanu paraoksonom, što je, uostalom, utvrđeno i direktnim merenjem enzimske aktivnosti u krvi psa (nepublikovani podaci).

Zanimljivo je takođe da srazmerno male doze S-101, koje nemaju uticaja na hipotenzivni efekt ubrizganog acetilholina, efikasno blokiraju hipotenziju izazvanu električkim draženjem eferentnog vagusa (efekt endogenog acetilholina). Sličan vagolitički efekt zapažen je i posle injek-

cije TMB-4 o čemu je opširnije diskutovano na drugom mestu, gde je ujedno ukazano na mogućnost selektivnog delovanja ovog oksima na vagusne ganglije (9). *Holtz* i *Schümann* (15) su, međutim, pokazali da i atropin lakše potisne hipotenzivni efekt draženja vagusa nego hipotenzivno delovanje ubrizganog acetilholina. Ovi autori skloni su da navedene razlike u delovanju atropina pripišu pre različitom stepenu depresije kardijalnih i perifernih vaskularnih efekata acetilholina nego blokadi vagusnih ganglija.

Tablica 1.

*Kumulativne letalne doze S-101 i TMB-4 pri ponovljenoj intravenskoj injekciji ovih oksima u anestetisanog psa*

Ogled	Arterijski pritisak		Broj injekcija	Kumulativna letalna doza mg/kg*
	početni mm Hg	smanjenje (%)		
TMB-4**				
1	130	15	7	140
2	160	20	9	180
3	145	17	7	140
				$\bar{X} = 152$
S-101***				
1	150	17	8	240
2	130	15	10	300
3	160	26	7	210
				$\bar{X} = 237.3$

Iako prava priroda vagolitičkog delovanja ovih oksima nije poznata, izvesno je da ovaj efekt može biti od koristi u suzbijanju bradikardije koja je redovna pojava u trovanju organofosfatima. Podrobno ispitivanje ovog efekta zaslužuje nesumnjivo pažnju, jer je sve očiglednije da primena oksima u terapiji trovanja organofosfornim antiholinesterazama, pored kauzalnog, dobrim delom ima i simptomatsko delovanje.

\* Doza koja izaziva prestanak disanja

\*\* 20 mg/kg, svakih 10 minuta

\*\*\* 30 mg/kg, svakih 10 minuta

## ZAKLJUČAK

Intravenska injekcija 30 mg/kg S-101 nema značajnijeg efekta na disanje anestezisanog psa, ali redovno prouzrokuje kratkotrajno sniženje arterijskog pritiska za približno 25% od početne vrednosti. U pomenutoj dozi S-101 nema uticaja na hipotenzivni efekt ubrizganog acetilholina, ali uspešno sprečava hipotenziju izazvanu draženjem aferentnog vagusa. Blokada refleksnih vagusnih impulsa zapažena je i prilikom injekcije adrenalina, čije presorno delovanje S-101 slabo potencira.

Ponovljeno ubrizgavanje S-101 i TMB-4 u kraćim vremenskim intervalima prouzrokuje potpuni zastoj disanja i kritički pad arterijskog pritiska, ali je ukupna doza S-101, potrebna da izazove ove efekte, oko 50% veća od ukupne doze TMB-4. Zastoj disanja, koji je verovatno primarni uzrok smrti, ne može se popraviti injekcijom leptamina. Pravovremena i relativno kratkotrajna primena veštačkog disanja dovodi, međutim, redovno do ponovnog uspostavljanja spontanog disanja i normalizacije arterijskog pritiska.

## Literatura

1. Hauschild, F., Maschhour, M., Schmiedel, S., Wieszorek, W. D.: *Experientia*, 19 (1963) 628.
2. Loomis, T. A., Welsh, M. J. jr., Miller, G. T.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 5 (1963) 588.
3. Engelhard, N., Erdmann, W. D.: *Arzneim. Forsch.*, 14 (1964) 870.
4. Milošević, M., Anđelković, D., Binefeld, Z.: *Med. Exp.*, 10 (1964) 73.
5. O'Leary, J. F., Kunkel, A. M., Jones, A. H.: *J. Pharmacol.*, 123 (1961) 50.
6. Wills, J. H.: *Fed. Proc.*, 18 (1959) 1020.
7. Lindgren, P. A., Sundwall, A.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 17 (1960) 69.
8. Wellhöner, A. H., Wieszorek, W. D., Morgenstern, G., Maschhour, M.: *Med. exp.*, 5 (1961) 49.
9. Milošević, M., Terzić, M., Uasić, B.: *Vojnosanit. Pregl.*, 19 (1962) 21.
10. Wieszorek, W. D., Matzkowski, H., Schnitzlein, W.: *Biochem. Pharmacol.*, 12 (1963) 217.
11. Kewitz, H., Wilson, I. B., Machmanson, D.: *Arch. Biochem.*, 64 (1956) 456.
12. Cheymol, G.: *Med. exp.*, 8 (1963) 313.
13. Zarro, U. J., Di Palma, J. R.: *J. Pharmacol.*, 117 (1964) 153.
14. Koelle, G. B.: *Cholinesterases and Anticholinesterase Agents*, Springer, Berlin, 1963.
15. Holtz, P., Schümann, H. J.: *Arch. Exp. Path. Pharmacol.*, 229 (1956) 101.
16. Milošević, M. i sar.: u štampi, 1966.

*Summary*PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF 1,3-ACETONE  
BIS-(4-HYDROXYIMINOFORMYL PYRIDINIUM) DIBROMIDE (S-101)

In experiments on the anaesthetized dog it was found that intravenous injection of 30 mg/kg S-101 (1,3-acetone bis /4-hydroxyimino formyl pyridinium/ dibromide) produces a blood pressure decrease of about 25% of the initial value, but does not affect the respiratory function. This dose of S-101 has no effect on the hypotensive action of injected acetylcholine, but successfully prevents the blood pressure drop produced by electric stimulation of afferent vagus nerve. The blockade of vagus impulses due to S-101 was also observed after the application of adrenaline whose pressor effect was slightly intensified by the oxime.

The repeated application of S-101 and TMB-4 in short time intervals produced the total apnea and a critical decrease in blood pressure. However, the total dose of S-101 necessary to block the respiratory movement was 50% larger than the total dose of TMB-4. Respiratory blockade which is probably the primary cause of death could not be prevented by nikethamide. A relatively short artificial respiration applied on time produced the return of spontaneous respiration and normalization of blood pressure.

*Pharmacological Institute,  
Medical Faculty,  
Beograd*

*Received for publication  
April 18, 1967.*