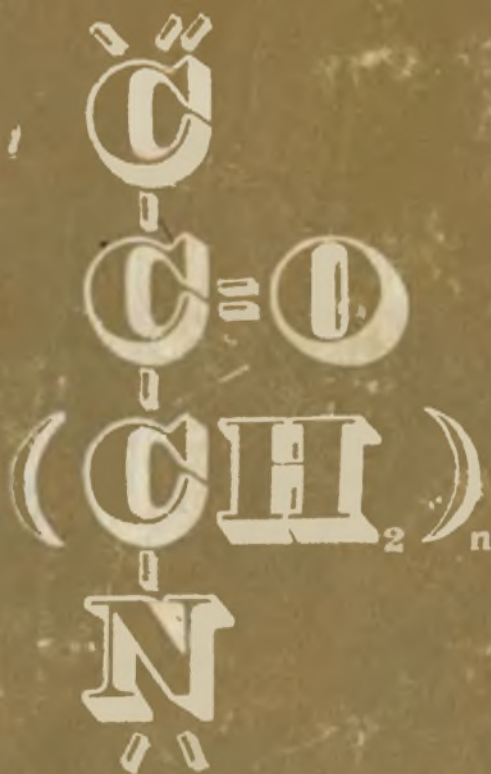


А. Н. КУДРИН В. Г. ВОРОБЬЕВ



АМИНОКЕТОНЫ

А. Н. КУДРИН, В. Г. ВОРОБЬЕВ

АМИНОКЕТОНЫ

(Экспериментальное
и клиническое изучение)



Издательство «Медицина»
Москва — 1970

В книге дается обобщенное изложение биологических, фармакологических и клинических работ по изысканию новых активных лекарственных веществ в классе аминокетонов, из которого за последние 20 лет в разных странах мира внедрены в медицинскую практику эффективные обезболивающие, местноанестезирующие, психотропные и другие препараты. В ряду аминокетонов получены активные адренолитики, спазмолитики, антагонисты ангиотензина, антиаритмические и нейротропные вещества.

Широкий спектр фармакологической активности аминокетонов связан с их влиянием на процессы возбуждения и торможения в центральной и периферической нервной системе, а также в поперечнополосатых и гладких мышцах. Путем тонкой модификации структуры аминокетонов удается получить вещества с максимальным избирательным действием на различные физиологические и патогенетические процессы без существенного отрицательного влияния на организм.

В книге излагается собственный 15-летний опыт экспериментальной работы в области бета-аминокетонов и дается анализ более чем 700 опубликованных работ, посвященных экспериментальному и клиническому изучению отдельных представителей аминокетонов. Произведена классификация аминокетонов по фармакологическим принципам; в главах выделяются однородные химические группы. Приведены сводные таблицы, которые характеризуют качественную и количественную активность соединений. Даны обобщения, указывающие на связь химической структуры веществ с их фармакологическим и токсикологическим действием.

Книга состоит из 9 глав, содержит 59 рисунков, 56 таблиц и библиографию из 775 литературных ссылок.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Во все времена развития медицины и человеческого общества затрачивался большой труд на изыскание различных средств для лечения заболеваний. Успехи медицины и авторитет ее у населения в значительной мере обусловлен наличием эффективных и безопасных лекарств.

Еще в глубокой древности возникла наука — фармакология, изучающая действие лекарственных веществ на организм.

Содержание фармакологии в зависимости от развития философии, техники, химии, биологии и медицинских представлений о сущности заболеваний постоянно менялось. При этом неизменной оставалась конечная цель фармакологии — изыскание новых эффективных лекарств, лишенных отрицательного действия на организм. Способы изыскания лекарственных средств были разнообразными и с течением времени дополнялись новыми.

Для различных способов изыскания лекарств, дошедших до наших дней, характерен эмпирический подход, при котором методом проб и ошибок отбирались полезные средства, исключались неэффективные и запрещались к употреблению ядовитые продукты и составы.

Особенность фармакологии состоит в том, что она находится на стыке многих естественных наук и разнообразных медицинских и фармацевтических специальностей. При большом количестве фактических знаний, накопленных ими, она должна отобрать те закономерности и факты, которые могут быть полезными для изыскания новых лекарственных препаратов.

Современная фармакология в результате общего научного прогресса биологии, медицины, химии и физики превращается в науку о регулировании деятельности здоровых и заболевших живых систем различных уровней организации с помощью лекарственных препаратов.

Наряду с общими представлениями о физиологической регуляции функций живых систем фармакологу необходимо знать физические, химические и биохимические процессы, происходящие в триггерных (пусковых) образованиях, передаточных системах и исполнительных тканях как в нормальных условиях, так и при различных стадиях заболевания.

В настоящее время существуют два основных пути целенаправленного изыскания новых лекарственных препаратов.

Первый путь — создание комбинированных препаратов из уже известных лекарственных веществ. При комбинировании минимальных терапевтических доз лекарственных веществ, действующих адекватным образом на основные звенья регуляции любой живой системы и исполнительные (рабочие) образования ее, удастся получить оптимальный терапевтический эффект при минимуме отрицательных видов действия. В наше время комбинированные (многокомпонентные) препараты получили широкое распространение во всех странах мира.

Второй путь — это целенаправленный синтез новых органических и неорганических веществ. Сюда же может быть отнесено выделение индивидуальных веществ из растений, микробов и органов животных, а также дальнейшее увеличение их активности с помощью целенаправленной модификации молекулы.

К настоящему времени достигнуты известные успехи в синтезе новых лекарственных веществ. Однако эти успехи стали возможны благодаря синтезу большого числа соединений, и только некоторые из них обладали достаточной активностью и удовлетворяли требованиям медицинской практики. Такое состояние на данный период является вполне естественным, так как до сих пор еще не удалось создать прочных теорий целенаправленного синтеза желаемых медикаментов.

Для создания частных и общих принципов целенаправленных поисков лекарственных препаратов синтетического происхождения в настоящее время необходимо сопоставление многочисленных фактов и их анализ с целью выведения определенных закономерностей и дальнейшего планирования поисков.

Для построения теоретических положений, нам кажется, целесообразно в одном химическом классе веществ получить соединения с различными видами актив-

ности. Такой подход приблизит нас к пониманию молекулярной сущности реагирования живых систем на лекарственные вещества.

Химический класс аминокетонов является весьма перспективным для целенаправленного поиска лекарственных веществ с различными видами фармакологического действия и, что существенно, с минимальным отрицательным влиянием на организм.

К настоящему времени накопилось огромное количество публикаций, посвященных экспериментальному и клиническому изучению отдельных представителей аминокетонов. В предлагаемой читателю книге мы изложили собственный 15-летний опыт экспериментальной работы в области β -аминокетонов и произвели анализ опубликованных работ, составив на основании их таблицы и сделав возможные обобщения.

При рассмотрении большего количества фактов мы стремились произвести сравнения по качественным показателям и там, где это было возможно, дать количественную оценку аминокетонов как между собой, так и с родственными лекарственными веществами из других фармакологических групп.

В книге произведена классификация аминокетонов по фармакологическим принципам. В каждом разделе мы стремились выделить химические группы. При таком изложении нам представлялось больше возможности для установления закономерностей о связи структуры веществ с фармакологическим и токсикологическим действием.

Мы затратили большой труд для обобщения работ, разрозненных в разных изданиях, для того чтобы подвести необходимые итоги и сделать возможные теоретические обобщения по целенаправленному изысканию новых оригинальных лекарственных веществ в классе аминокетонов или других родственных химических классах. Там, где этого нам не удалось сделать, сам читатель, пользуясь таблицами и формулами соединений, может усмотреть в них закономерности, которые вытекают из его теоретических концепций и практики по целенаправленному изысканию лекарственных веществ.

Наша экспериментальная работа в области целенаправленного изыскания новых фармакологически активных веществ в классе β -аминокетонов не могла бы быть выполнена без активной творческой помощи химиков-

синтетиков — проф. А. Н. Коста, кандидатов химических наук В. В. Ершова, П. Б. Терентьева и других их сотрудников. В фармакологических исследованиях в разное время участвовали А. Е. Трошина, В. А. Успенский, Н. Г. Слюсарь, Я. И. Зайдлер, В. В. Ряженев, А. А. Ирсакеева, Эль-Сайед Аммар, Цогнемах, О. Н. Давыдова, А. Д. Ботулу. Физико-химические исследования некоторых аминокетонов производились заведующим лабораторией ЦАНИИ кандидатом фармацевтических наук Ю. М. Шиловым. Мы выражаем благодарность академику АМН СССР В. И. Стручкову; членам-корреспондентам АМН СССР А. Г. Лихачеву и В. А. Рахманову; профессорам: М. М. Краснову, З. М. Скрипченко, А. В. Григоряну, Г. И. Лукомскому, В. С. Вахтелю, К. Л. Зилу, Г. И. Варновицкому, Л. Д. Линденбратену; канд. мед. наук Е. Н. Попову, Н. Б. Никулиной и их сотрудникам за проведение клинического изучения местного анестетика из класса β -аминокетонов — гексаканна. Всем, оказавшим нам помощь, мы приносим глубокую благодарность.

Стремление авторов представить обильный и сложный материал в кратком виде, который был бы полезен фармакологам, биологам, клиницистам и химикам, имело в виду благосклонное отношение читателей к первой попытке обобщенного изложения материала. В какой мере нам удалось это сделать — пусть судит читатель, мы с благодарностью примем от него замечания и советы.

Авторы

ВВЕДЕНИЕ

В химическом отношении аминокетоны представляют собой обширный класс соединений, в пределах которого путем модифицирования молекул возможно получить лекарственные вещества с разнообразными видами фармакологической активности и новыми типами механизма действия.

В общем виде химическая структура и наименование аминокетонов представлены в табл. 1. В зависимости от расстояния между кетонной и аминной группами к названию аминокетона добавляется соответствующая приставка из буквы греческого алфавита. Помимо такой групповой терминологии, каждое соединение имеет конкретное химическое название. Если вещество выпускается в виде лекарственного препарата, ему еще дают рационально фармацевтическое название.

Таблица 1

**ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И НАИМЕНОВАНИЕ
АМИНОКЕТОНОВ В ОБЩЕМ ВИДЕ**

	$\text{R}-\underset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{(CH}_2\text{)}_n-\text{NR}_2$	
n	$-(\text{CH}_2)_n-$	Общее наименование
1	$-\text{CH}_2-$	α-аминокетон
2	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	β-аминокетон
3	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	γ-аминокетон
4	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	δ-аминокетон
5	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	ε-аминокетон

Аминокетоны в фармакологическом отношении являются новым классом веществ. За последние 20 лет в различных странах мира из класса аминокетонов внедрены

в медицинскую практику эффективные обезболивающие, местноанестезирующие, психотропные и другие препараты. В ряду аминокетонов получены активные адренолитики, спазмолитики, антагонисты ангиотензина, антиаритмические и нейротропные вещества.

Широкий спектр фармакологической активности аминокетонов связан с влиянием на процессы возбуждения и торможения в центральной и периферической нервной системе, а также в поперечнополосатых и гладких мышцах.

Путем тонкой модификации структуры аминокетонов удается получить вещества с максимальным избирательным действием на различные физиологические и патогенетические процессы без существенного отрицательного влияния на организм.

Аминокетоны обладают поверхностноактивными свойствами, кроме того, они способны вмешиваться в метаболизм микробов. Некоторые аминокетоны имеют широкий спектр антимикробной активности. Наличие таких свойств у местных анестетиков придает им дополнительную практическую ценность.

Аминокетоны являются соединениями, нечуждыми для животных и растительных организмов. Эти соединения можно рассматривать как аминокетоновые аналоги природных аминокислот. Аминоацетон и другие аминокетоны, имеющиеся в организме, входят в круг метаболических реакций (Elliott, 1960; Turner, 1966). Некоторые аминокетоны проявляют антагонизм к естественным веществам животного организма. Например, β -аминокетоны вступают в антагонизм с аминокислотами, в частности с β -аланином, а некоторые γ -аминокетоны проявляют антагонизм к γ -аминомасляной кислоте.

История поисков лекарственных препаратов в классе аминокетонов сравнительно небольшая, но весьма интересная.

В начале 20-х годов нынешнего столетия немецкий химик Карл Манних конденсацией кетонов с формальдегидом и солями первичных и вторичных аминов синтезировал β -аминокетоны, которые обладали местноанестезирующей активностью. Хотя эти соединения в химическом отношении не были похожи на известные местные анестетики, они не вызывали должного теоретического интереса даже в самой Германии. Потребовалось более 20 лет, чтобы на них обратили пристальное внимание.

В конце 40-х и начале 50-х годов во многих странах мира стали появляться работы по синтезу аминокетонов и их фармакологическому изучению. Немецкие ученые Profft и Nappig в 1951 г. предложили для местной анестезии β -аминокетон под названием фаликаин, который представляет собой гидрохлорид β -N-пиперидино-пара-пропоксипропиофенона.

Наши дальнейшие работы с химиками-синтетиками А. Н. Костом и П. Б. Терентьевым позволили получить в этом ряду веществ соединения, превосходящие по местноанестезирующей активности фаликаин и даже самый сильный местный анестетик дикаин (гидрохлорид 2-диметиламиноэтилового эфира пара-бутиламинобензойной кислоты) при меньшей токсичности. Для практической медицины оказался удобным гексакаин (гидрохлорид β -N-гексаметиленимино-пара-пропоксипропиофенона).

В ряду аминокетонов имеются вещества, активно действующие на центральную нервную систему. Из них в медицинской практике применяются с различными показаниями фепранон, мидокалм, фенадон, галоперидол и другие препараты.

Фепранон (гидрохлорид 1-фенил-2-диэтиламино-1-пропанона) относится к группе α -аминокетонов. Он находит широкое применение в качестве анорексигенного (угнетающего аппетит) вещества, обладающего более избирательным действием и меньшими побочными эффектами, чем препараты из других химических классов.

Мидокалм (гидрохлорид 1-пиперидино-2-метил-паратоллил-пропанона-3), предложенный венгерскими учеными (Porszasz, Nadog и др., 1960), относится к группе β -аминокетонов. Этот препарат применяют в качестве малого транквилизатора, а также при эпилепсии и паркинсонизме.

Фенадон (гидрохлорид 4,4-дифенил-6-диметиламино-гептанона-3) относится к группе γ -аминокетонов. Он оказывает сильное болеутоляющее действие и обладает спазмолитическими свойствами.

Одним из наиболее сильных современных психотропных средств является галоперидол, который представляет собой 4'-фтор-4- { 1-[4-окси-4-(4'-хлор)фенил-пиперидино] } бутирофенон и относится к группе γ -аминокетонов. Эта группа веществ, предложенная бельгийским ученым Janssen в начале 60-х годов, расширила рамки лечения психических заболеваний.

В классе аминокетонов получены активные антиаритмические, коронарорасширяющие, гипотензивные и антигаллюциногенные вещества.

Действие аминокетонов на процессы возбуждения и торможения в тканях, на специфические холино-, адрено- и ангиотензиновые рецепторы в различных органах отличается рядом особенностей.

Среди нитропроизводных β -аминокетонов, синтезированных в Московском университете проф. А. Н. Костом и кандидатом химических наук П. Б. Терентьевым, нам удалось отобрать соединение, которое сочетает в себе свойства комбинированного препарата, одновременно тормозящего миофибриллы сосудов, α -адренорецепторы их и Н-холинорецепторы ганглиев и центральной нервной системы. Такой препарат под названием фенитрон (β -N-гексаметиленимино-мета-нитропропиофенон) быстро купирует экспериментальные гипертонические кризы и является антагонистом гашиша (марихуаны).

Широкие возможности для создания новых оригинальных лекарственных препаратов из класса аминокетонов еще далеко не исчерпаны.

Химики-синтетики и фармакологи, ведущие работы по целенаправленному синтезу лекарственных препаратов, при чтении материала могут сами в соответствии с их интересами и взглядами сделать выводы для дальнейших поисков лекарственных веществ среди аминокетонов и родственных им других химических классов.

Г л а в а I

АМИНОКЕТОНЫ, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ

§ 1. Аминокетоны с адреномиметической активностью

В начале XX века английские фармакологи *Barger* и *Dale* (1910) установили, что адреномиметическим действием обладают производные фенилалкиламина, т. е. соединения, у которых ароматический цикл связан боковой углеродной цепью с аминорадикалом. К ним относятся широко применяемые в медицинской практике адреналин, норадреналин, изадрин и другие. Такие производные фенилалкиламина, как фенамин, первитин, эфедрин, наряду с адреномиметическим действием вызывают выраженное возбуждение центральной нервной системы.

Аминокетоны, у которых имеется ароматическое ядро с боковой углеродной цепью, можно рассматривать как производные фенилалкиламина. Поэтому не удивительно, что они также обладают адреномиметическими свойствами. В связи с этим интересно проследить, каким образом влияет кетонная группа на проявление адреномиметического действия этих соединений.

Фармакологическое изучение аминокетонов, обладающих адреномиметической активностью, началось с 1905 г., когда *Loewi* и *Meuer* исследовали адреналон, т. е. *N*-метиламино-3,4-дигидроксиацетофенон (I). Данный α -аминокетон, близкий по химической структуре адреналину (II), был синтезирован в 1904 г. (*Stolz*) и впоследствии получил рациональное название адреналон (синонимы: *Kerphrine*, *Stypponum*, *Stryphnonum*).

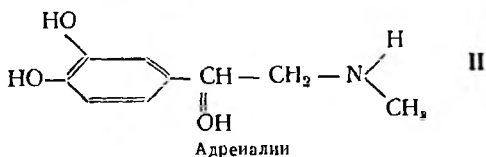
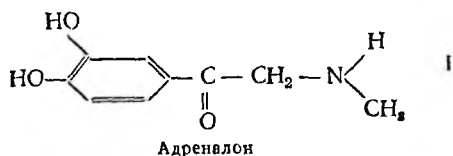
По характеру действия на организм адреналон весьма сходен с адреналином, но значительно менее активен, чем адреналин. Сравнительная оценка их активности, со-

Таблица 2

**ОТНОСИТЕЛЬНАЯ СИМПАТОМИМЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
И ТОКСИЧНОСТЬ АДРЕНАЛОНА ПО СРАВНИЕНИЮ С АДРЕНАЛИНОМ**

Эффекты		Относительная активность адреналона (актив- ность адре- налина равна 1)	Литературные источники
Повышение артериального давления		1/80— —1/150	Lands, Nash и др., 1948 Bovet, Bovet-Nitti, 1948
Сокращение изолированной полоски аорты кролика		1/200	Pruss и др., 1965
Сокращение мигательной перепонки кошки		1/200	Nickerson, Nomaguchi, 1953
Расслабление гладкой мускулатуры	бронхов	1/20— —1/500	Lands, Luduena и др., 1950 Bovet, Bovet-Nitti, 1948
	кишечника	1/50— —1/200	Aumann, Youmans, 1939 Lands, Luduena и др., 1950, Hazard и др., 1965
	матки крысы	1/2	Lands, Luduena и др., 1950
Сокращение матки морской свинки		1/500	Langecker, Friebel, 1955
Повышение уровня сахара крови		1/200	Bovet, Bovet-Nitti, 1948
Токсичность при введении	подкожно	1/200	Bovet, Bovet-Nitti, 1948
	внутрибрюшинно	1/110	Lands, Nash и др., 1948
	внутривенно	1/810	Langecker, Friebel, 1955

ставленная нами по данным разных авторов, приведена в табл. 2.



Резкое ослабление симпатомиметической активности адреналона и одновременное уменьшение его токсичности связано с наличием в его молекуле кетогруппы.

По способности повышать артериальное давление у животных адреналон в 80—150 раз уступает адреналину (Bovet, Bovet-Nitti, 1948; Lands, Nash и др., 1948; Hazard и др., 1965). По соотношению концентраций, вызывающих увеличение силы сокращений изолированного сердца лягушки, адреналон по крайней мере в 10 раз слабее, чем адреналин (Ellis, 1949).





Однако при введении этих веществ в эквивалентных в функциональном отношении дозах адреналон оказывает более длительное гипертензивное и сосудосуживающее действие, чем адреналин. Кроме того, адреналон значительно менее токсичен, чем адреналин. Наконец, адреналон в отличие от адреналина более устойчив к окислению на воздухе и выдерживает стерилизацию. В связи с указанными преимуществами адреналон нашел применение в медицинской практике. Он применяется главным образом местно для остановки кровотечения из операционных ран, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, после удаления зуба. Кровоостанавливающее действие адреналона обязано значительному сужению сосудов, которое он вызывает при введении в достаточно высоких концентрациях (М. П. Николаев, 1948; В. В. Закусов, 1953).

Помимо сосудосуживающего действия адреналона, практическое значение имеет также его способность вызывать расслабление бронхиальной мускулатуры. Бронхорасширяющий эффект адреналона отчетливо проявля-

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ НА АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ
И ТОКСИЧНОСТЬ НЕКОТОРЫХ α -АМИНОКЕТОНОВ (1)
И СООТВЕТСТВУЮЩИХ ИМ АМИНОСПИРТОВ (1а)

Таблица 3

Номера и названия аминокетонов	Прессорный эффект в сравнении с адреналином, активность которого равна 1	Токсичность		Прессорный эффект в сравнении с адреналином, активность которого равна 1	Chemical structure (1)	Chemical structure (1a)	Прессорный эффект в сравнении с адреналином, активность которого равна 1	Номера и названия аминокетонов
		LD ₅₀ , мг/кг в вену мышам	отношение кетон / спирт					
1 Норадреналон	1/30	296	540	1 1/2			1a Норадреналин	
2 Адреналон	1/150	275	810	1			2a Адреналин	
3 Гоморенон	1/20	120	42	1/20—1/30			3a N-этилнорадреналин	
4	1/200			—			4a	
5	1/1400 (—)	215	1,75	—			5a Изадрин	

6	Очень слабый	138	1,4	$\text{N} \begin{matrix} \text{H} \\ \text{C}_4\text{H}_9 \end{matrix}$	—	6a
7	—	430	60	$\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	1/25	7a Мегадрен
8	—	—	—	$\text{N} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	Слабый	8a
9	—	39	0,5		Очень слабый	9a
10	—	43	0,5		—	10a
11	—	860	0,7		—	11a
12	—	43	0,5		Очень слабый	12a

15 Минус (—) обозначает отсутствие прессорного эффекта и наличие депрессорного эффекта.

ется при экспериментальной бронхиальной астме, вызванной у морских свинок введением гистамина. В этих условиях адреналон только в 20 раз уступает адреналину (Lands, Ludueca и др., 1950). Действие адреналона сохраняется не только при парентеральном введении, но и при введении внутрь. В клинике он успешно применялся внутрь и ректально большим для купирования приступов бронхиальной астмы (Ravina, Maignan, 1953).

Зависимость фармакологической активности и токсичности некоторых α -аминокетонов адреналонного ряда от их химической структуры показана в табл. 3, составленной по данным ряда авторов (Barger, Dale, 1910; Bovet, Bovet-Nitti, 1948; Lands, Nash, и др., 1948; Langecker, Friebel, 1955).

В данном ряду α -аминокетонов способностью повышать артериальное давление обладают только первичный и вторичные амины (см. табл. 3, соединения № 1—6). Аминокетоны, относящиеся к третичным аминам, вызывают, напротив, снижение артериального давления (см. табл. 3, соединения № 7—12).

Сопоставление прессорной активности симпатомиметических аминоэтанолов и соответствующих им α -аминокетонов показывает, что последние обычно менее эффективно повышают артериальное давление, что связано с наличием в их структуре кетогруппы.

По данным Barger и Dale (1910), наибольшей адреномиметической активностью в ряду α -аминокетонов обладает *N*-этиламино-3,4-дигидроксиацетофенон (см. табл. 3, соединение № 3, или гоморенон). По способности повышать артериальное давление он не уступает соответствующему аминспирту (см. табл. 3, соединение № 3а, или *N*-этил-норадреналин). Затем по степени прессорного эффекта располагается α -аминокетон с незамещенной аминогруппой (см. табл. 3, соединение № 1, или норадреналон), который значительно менее активен, чем соответствующий ему этанол — норадреналин (см. табл. 3, соединение № 1а). Остальные аминокетоны в порядке убывания адреномиметической активности располагаются следующим образом: метиламино- (соединение № 2) > > пропиламино- (соединение № 4) > изопропиламино- (соединение № 5) \geq бутиламинокетон- (соединение № 6).

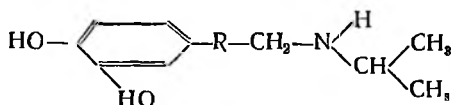
В данном ряду α -аминокетонов резкое ослабление адреномиметического действия вплоть до полного его исчезновения связано с удлинением алкильного радикала

аминогруппы. Кроме того, при этом имеет значение и конфигурация аминорадикала, что видно из сравнения прессорной активности пропиламинокетонов. Так, если вместо н-пропилового радикала (см. табл. 3, соединение № 4) в аминогруппу вводится изопропиловый радикал (соединение № 5), прессорная активность не только уменьшается в несколько раз, но даже становится непостоянной и проявляется не во всех опытах. В ряде случаев изопропиламинокетон (соединение № 5) вместо прессорного эффекта, характерного для его изомера с н-пропиламиногруппой (соединение № 4), вызывает понижение артериального давления (Lands, Nash и др., 1948; Langecker, Friebel, 1955).

Представляет интерес сравнение симпатомиметической активности изопропиламинокетона и соответствующего ему изадрина (табл. 4). Последний, как известно, вызывает преимущественно эффекты, связанные с торможением деятельности функциональных систем: расширение кровеносных сосудов, расслабление бронхов, матки,

Таблица 4

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ СИМПАТОМИМЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
3,4-ДИОКСИ-ИЗОПРОПИЛАМИНО-АЦЕТОФЕНОНА (I) И ИЗАДРИНА (II)**



№ соединения	-R-	Симпатомиметические эффекты				
		эффект на артериальное давление	положительный инотропный эффект на сердце	бронхо-расширяющий эффект	расслабление	
					кишки морской свинки	матки морской свинки и кролика
I	$\begin{array}{c} \text{—C—} \\ \\ \text{O} \end{array}$	Слабый прессорный или депрессорный	+	+	+	±
II	$\begin{array}{c} \text{—CH—} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	Депрессорный	+++	+++	++	++

Условные обозначения: ± очень слабый эффект; + слабый эффект; ++ умеренный эффект; +++ сильный эффект.

кишечника (Lands, Nash и др., 1948; Nickerson, Nomaguchi, 1953). Такие тормозные эффекты наступают вследствие возбуждения так называемых β -адренорецепторов (Ahlquist, 1948, 1962).

Изадрин считается специфическим стимулятором β -адренорецепторов, так как на α -рецепторы, с которыми связано возбуждение функциональных систем — сокращение сосудов, матки и других органов, он почти не влияет.

α -Изопропиламинокетон, как видно из табл. 4, обладает той же симпатомиметической активностью, что и изадрин, но значительно более слабой. Наряду с этим аминокетон оказывает слабый и непостоянный прессорный эффект в отличие от изадрина, вызывающего только снижение артериального давления (Lands, Nash и др., 1948; Nickerson, Nomaguchi, 1953).

При переходе от 4-окси- α -изопропиламинокетона к аналогичному аминоспирту, которые отличаются от приведенных в табл. 4 только отсутствием фенольного гидроксила в 3-м положении, также было отмечено превращение прессорного эффекта в депрессорный (Lands, Tainter, 1953).

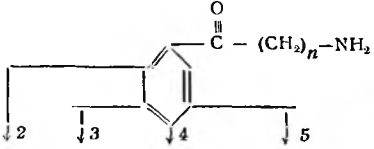
Следовательно, введение кетонной группы вместо спиртового гидроксила в сочетании с изопропиламиновым радикалом приводит к ослаблению тормозных симпатомиметических эффектов и к появлению возбуждающего эффекта. α -Изопропиламинокетоны обладают слабым возбуждающим действием и на α - и на β -адренорецепторы, в то время как соответствующие им аминоспирты возбуждают только β -рецепторы.

Наличие кетонной группы в структуре α -аминокетон-ов приводит не только к ослаблению адреномиметической прессорной активности, но и к значительному уменьшению токсичности по сравнению с соответствующими аминоспиртами. Это положение относится к α -аминокетонам, которые являются первичными или вторичными аминами (см. табл. 3, соединения № 1—6). Напротив, кетоны с третичным атомом азота и особенно те, которые имеют атом азота в цикле, более токсичны, чем соответствующие аминоспирты (см. табл. 3, соединения № 9—12).

Адреномиметическая активность аминокетон-ов, в частности их сосудосуживающий эффект, зависит от заместителей в ароматическом ядре и их положения, что видно из табл. 5, составленной по данным Barger, Dale

Таблица 5

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРЕССОРНЫЙ ЭФФЕКТ ОКСИ-
И МЕТОКСИЗАМЕЩЕННЫХ α - И β -АМИНОКЕТОНОВ

№ п/п					Прессорный эффект (активность адрена- лина равна 1)	
	2	3	4	5	п-1 α -ами- нокетон	п-2 β -ами- нокетон
1	H	H	H	H	1 500— —1 1000	1 1200— —1 2400
2	H	ОН	ОН	H	1/30	1 100— —1 200
3	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	1/100	1 5000
4	H	H	ОН	H		1 350— —1 700
5	H	H	CH ₃ O	H	Очень слабый Почти не активен	1,5000
6	ОН	H	ОН	H		1 5000 Гипотен- зивный То же
7	ОН	H	H	ОН		
8	ОН	H	H	CH ₃ O		
9	CH ₃ O	H	H	CH ₃ O		

(1910), Fellows (1947), Bovet, Bovet-Nitti (1948), К. А. Зайцевой (1966). Оптимальным является наличие двух гидроксильных групп в 3-м и 4-м положении фенильного кольца (см. табл. 5, соединение № 2). Такое положение гидроксильных групп, имеющее место и у адренергических медиаторов — норадrenalина и адреналина, вероятно, способствует наилучшему соответствию этой части молекулы поверхности адренорецептора. Перемещение гидроксильных групп в любое другое положение приводит к резкому снижению прессорного эффекта аминокетонных (см. табл. 5, соединения № 6, 7).

Аминокетоны, имеющие только одну гидроксильную группу в фенильном кольце, менее активны по сравнению с 3,4-дигидроксизамещенными кетонами, но более активны, чем аминокетоны, не имеющие заместителей в фенильном ядре (см. табл. 5). Замещение гидроксильных групп фенильного ядра метоксильными радикалами в любом положении вызывает отчетливое снижение сосудосуживающего эффекта, а у 2,5-диметокси- β -аминопропиофенона — даже появление противоположного сосудорас-

ширяющего эффекта (см. табл. 5, соединение № 9). Последнее соединение, по-видимому, лишено адреномиметического действия (К. А. Зайцева, 1966).

Таким образом, по величине адреномиметической активности окси- и метоксипроизводные α -аминоацетофенона и β -аминопропиофенона располагаются в следующем порядке: 3,4-ди ОН->4-ОН->Н (незамещенный фенил) > (ди)СН₃О-фенилпроизводные.

При переходе от α -аминокетонров (см. табл. 5, $n = 1$) к β -аминокетонам ($n = 2$) адреномиметическая активность закономерно снижается (Fellows, 1947; Bovet, Bovet-Nitti, 1948).

Производные α -аминопропиофенона, имеющие боковой метильный радикал в цепи между кетонной и аминной группами (табл. 6, соединения № 1—4), действуют на организм подобно эфедрину, с которым они близки по химической структуре. Однако по способности повышать артериальное давление α -аминокетоны — эфедрон и норэфедрон (соединения № 1 и 2) — в несколько раз слабее, чем соответствующие им аминоспирты — эфедрин и норэфедрин (Bovet, Bovet-Nitti, 1948). Ослабление симпатомиметической активности у этих веществ также связано с заменой спиртового гидроксила на кетонную группу.

При введении пара-гидроксильного и особенно параметоксильного радикала в ароматическое кольцо эфедрона симпатомиметическая активность значительно возрастает. Оксифедрон (соединение № 3) по прессорному эффекту превосходит эфедрон, а метоксиэфедрон (соединение № 4) является наиболее активным соединением в этом ряду и повышает артериальное давление сильнее, чем эфедрин.

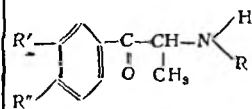
По сравнению с адреналином прессорный эффект метоксиэфедрона в 100—150 раз слабее, но при равном эффекте в соответствующих дозах продолжительность его в 6—7 раз больше, чем у адреналина. Частые повторные инъекции метоксиэфедрона вызывают тахифилаксию. Он оказывает положительное ино- и хронотропное действие на сердце, усиливает и удлиняет гипертензивный эффект адреналина.

Подобно эфедрину метоксиэфедрон возбуждает центральную нервную систему: он стимулирует дыхание и пробуждает крыс ото сна, вызванного барбиталом (F. Mercier, J. Mercier и Sestier, 1953).

При переходе к 3,4-диоксипроизводным α -аминопропиофенона наблюдается значительное ослабление адреномиметического действия (см. табл. 6, соединения № 5—7). Эти соединения не повышают артериального давления, а понижают его. Однако адреномиметическая активность у них сохраняется, они оказывают положительный инотропный эффект на изолированное сердце лягушки и вызывают расслабление гладкой мускулатуры бронхов (Engelhardt, 1952; Langecker, Friebel, 1955).

Таблица 6

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ НА АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ α -АМИНОПРОПИОФЕНОНА

№ п/п	Название соединения				Действие на артериальное давление	
		R'	R''	R	абсолютное (в альтернативной форме)	относительный прессорный эффект (активность адреналина равна 1)
1	Норэфедрон	H	H	H	+	1/443
2	Эфедрон	H	H	CH ₃	±	
3	Оксизфедрон	H	OH	CH ₃	+	
4	Метоксиэфедрон	H	CH ₃ O	CH ₃	+	
5	Диоксинорэфедрон	OH	OH	H	—	1/100— —1/150
6	Диоксизфедрон	OH	OH	CH ₃	—	
7	Диокси-изопропилнорэфедрон	OH	OH	изо-C ₃ H ₇	—	

Условные обозначения: + прессорный эффект; — депрессорный эффект; ± непостоянный эффект.

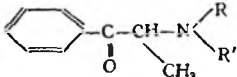
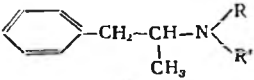



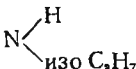
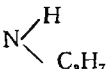
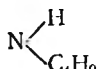
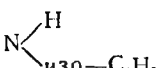


Этот эффект может быть поставлен в связь с утратой у данных соединений стимулирующего влияния на α -адренорецепторы и сохранением возбуждающего влияния на β -адренорецепторы.

Таким образом, по величине адреномиметической активности окси- и метоксипроизводные α -аминопропиофенона можно расположить в следующем порядке: 4-CH₃O->4-OH->H (незамещенный фенил) > 3,4-ди OH-фенилпроизводные.

Как видно, здесь несколько иная зависимость адреномиметического действия от характера заместителей аро-

Таблица 7

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ СТЕПЕНЬ ВОЗБУЖДАЮЩЕГО ЭФФЕКТА
НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ
ПРОИЗВОДНЫХ α -АМИНОПРОПИОФЕНОНА
И ФЕНИЛИЗОПРОПИЛАМИНА**

 α -Аминопропиофеноны		 Фенилизопропиламины		
Номера и названия веществ	Относительная активность (активность фенамина равна 1)		Относительная активность (активность фенамина равна 1)	Номера и названия веществ
1 Норэфедрон	0,51	NH ₂	1	1а Фенамин (амфетамин)
2 Эфедрон	0,68		1,68	2а Первитин (метамфетамин)
3	0,52			3а
4	0,19			4а
5	0,15		0,51	5а
6	0,08			6а
7	0,13			7а
8	0,19		0,19	8а
9 Фепранон (диэтилпропион)	0,13			9а

матического кольца, чем в ряду производных α -аминоацетофенона и β -аминопропиофенона (см. выше).

Производные α -аминопропиофенона по химическому строению и фармакологическим свойствам близки к препаратам группы фенамина (фенилизопропиламинам). Наряду с периферическим адреномиметическим действием они вызывают, подобно фенамину, возбуждение центральной нервной системы.

По современным представлениям, в основе стимулирующего эффекта этих веществ на центральную нервную систему лежат два возможных адренергических механизма. С одной стороны, они оказывают «прямое» непосредственное действие на адренорецепторы центральной нервной системы. С другой стороны, эти вещества, высвобождая катехоламины из окончаний адренергических нервов, оказывают «непрямое» адреномиметическое действие (Schoot, Agiens, Rossum, Hurkmans, 1962; Rossum, Hurkmans, 1964).

Schoot с сотрудниками (1962) изучили возбуждающее действие на центральную нервную систему целого ряда производных α -аминопропиофенона в сравнении с фенамином и другими фенилизопропиламинами. Стимулирующий эффект они оценивали по степени увеличения спонтанной двигательной активности у сгруппированных мышей под влиянием этих веществ. Оказалось, что производные α -аминопропиофенона возбуждают центральную нервную систему слабее, чем фенилизопропиламины (табл. 7). Наиболее эффективны в этом отношении α -кетоны — эфедрон и норэфедрон. Они примерно в 2 раза уступают по активности соответствующим им первитину и фенамину.

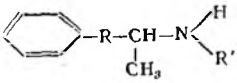
Максимальная активность в том и другом ряду соединений проявляется у метиламинопроизводных. При переходе к пропиламино- и бутиламинопроизводным уменьшение возбуждающего действия становится все более заметным как в ряду аминокетонов, так и в ряду производных фенамина. Соединения, относящиеся к третичным аминам (диалкиламинопроизводные), также весьма мало активны в отношении возбуждения центральной нервной системы (см. табл. 7, соединения № 8—9; фепранон и другие).

Введение кетогруппы вместо метиленовой в углеродную цепь между ароматическим циклом и аминорадикалом приводит к ослаблению возбуждающего действия

Таблица 8

**ВОЗБУЖДАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ
И ПРЕССОРНЫЙ ЭФФЕКТ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
ФЕНИЛИЗОПРОПИЛАМИНА**

(По данным М. П. Николаева, 1948; Bovet, Bovet-Nitti, 1948; Schoof и др., 1962)

Наименование вещества			Возбуждающее действие на центральную нервную систему (активность фенамина равна 1)	Прессорный эффект на артериальное давление (активность адреналина равна 1)
	-R-	R'		
Фенамин (амфетамин)	-CH ₂ -	H	1	1/100
Норэфедрон	-C- O	H	0,51	1/443
Норэфедрин	-CH- OH	H	0,04	1/60
Первитин (метамфетамин)	-CH ₂ -	CH ₃	1,68	1/100
Эфедрон	-C- O	CH ₃	0,68	Непостоянный
Эфедрин	-CH- OH	CH ₃	0,08	1/100

фенилизопропиламина на центральную нервную систему, что видно из сравнения эфедрона и первитина, норэфедрона и фенамина (табл. 8).

Однако если кетогруппа вводится в боковую цепь вместо спиртового гидроксила, то происходит резкое усиление стимулирующего действия на центральную нервную систему. α -Аминокетоны — эфедрон и норэфедрон возбуждают центральную нервную систему значительно сильнее, чем соответствующие им аминок спирты — эфедрин и норэфедрин (см. табл. 8).

Введение кетогруппы вместо спиртового гидроксила в боковую цепь фенилизопропиламина усиливает возбуждающее влияние на центральные адренергические механизмы, но ослабляет периферическое адреномиметическое действие.

Как уже отмечалось, производные α -аминопропиофенона, у которых оба атома водорода аминогруппы замещены на алкильные радикалы, обладают очень слабым возбуждающим действием на центральную нервную систему. Среди них заслуживает внимание фепранон (см. табл. 7, соединение № 9), у которого оба водородных атома при азоте замещены этильными радикалами. Этот препарат применяется в медицинской практике в качестве средства, понижающего аппетит (М. Д. Машковский, 1967). Анорексигенное действие этого препарата описано подробнее в главе IX.

По химическому строению фепранон имеет некоторое сходство с фенамином, однако по фармакологическим свойствам он значительно отличается от него.

Фепранон обладает слабо выраженным адреномиметическим действием. При внутривенном введении кошкам и собакам фепранон в дозе 5—10 мг/кг вызывает незначительное и кратковременное повышение артериального давления и сужение почечных сосудов. В дозах менее, чем 5 мг/кг, фепранон неэффективен, тогда как фенамин оказывает выраженный прессорный и сосудосуживающий эффект уже при введении в дозах 0,1—1 мг/кг.

При перфузии сосудов изолированного уха кролика фепранон проявляет сосудосуживающее действие, которое в 20 000—100 000 раз слабее по сравнению с адреналином. На тонус изолированной кишки крысы фепранон действует в 233 раза слабее, чем адреналин. На перистальтику кишечника *in situ* у наркотизированных собак фепранон не оказывал влияния в дозе до 15 мг/кг. По мидриатическому эффекту у крыс фепранон оказался в 4 раза слабее фенамина. Кроме того, фепранон значительно менее токсичен, чем фенамин (Сапен и др., 1962).

Фепранон в концентрации $1 \cdot 10^{-4}$ — 10^{-5} г/мл не оказывал влияния на изолированное сердце лягушки, тогда как фенамин в этой же концентрации вызывал снижение амплитуды сокращений сердца. В опытах на изолированном сердце морской свинки фепранон повышал амплитуду сокращений миокарда, но в этом отношении был в несколько раз менее эффективен, чем фенамин (Сагри, Сигали, 1965).

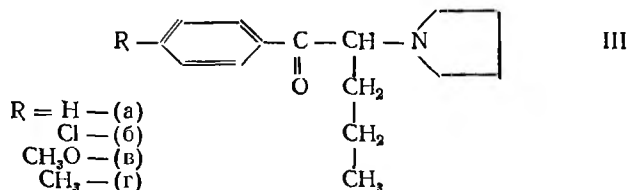
При внутрибрюшинном введении фепранона спонтанная двигательная активность мышечной ткани возрастает, начиная с введения дозы 5 мг/кг, в то время как фенамин вызы-

вает увеличение двигательной активности мышей уже в дозе 0,25 мг/кг (Cagri, Giagoli, 1964).

При внутрибрюшинном введении крысам фепранон в дозе 5 мг/кг даже угнетал двигательную активность животных и лишь в дозе 15 мг/кг незначительно ее увеличивал. Стимулирующий эффект фенамина в этих же условиях был максимальным в дозе 5 мг/кг (Cahen, Montagne, Pessonier, 1962).

Таким образом, фепранон оказывает слабое возбуждающее действие как на периферические адренорецепторы, так и на центральные адренергические механизмы.

α -Аминокетоны, у которых в углеродной цепи между ароматическим циклом и аминогруппой имеется боковой пропильный радикал, а аминогруппа представлена остатком пирролидина (III), обладают возбуждающим действием на центральную нервную систему подобно фенамину. Кроме того, эти вещества повышают артериальное давление при введении человеку в дозах 10—50 мг (Seeger, 1966).



Один из этих препаратов (IIIг), известный также под шифром F-1983, используется как психостимулятор при лечении депрессивных состояний. Heimann и Veter, (1965) применяли препарат F-1983 в суточной дозе до 150 мг у 53 больных со стойким апато-абулическим синдромом. Положительный лечебный эффект, выражавшийся в увеличении активности и улучшении контакта, был достигнут примерно у половины больных. У части больных отмечены возбуждение и бессонница.

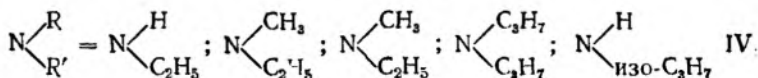
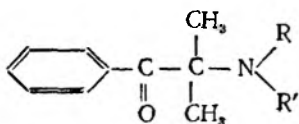
Stille с сотрудниками (1963) обнаружили, что препарат F-1983 как стимулятор центральной нервной системы несколько отличается от фенамина. С помощью метода драки мышей было выяснено, что при введении F-1983 в несколько раз усиливается склонность мышей к драке даже после введения таких малых доз, которые не вызывают заметного увеличения двигательной активности. Фенамин же повышает стремление мышей к драке только

после введения тех доз, которые значительно повышают двигательную активность животных.

Оба препарата вызывают однотипные изменения электроэнцефалограммы, характерные для стимуляции центральной нервной системы. Однако под влиянием соединения F-1983 электрическая активность головного мозга изменяется уже после введения очень малых доз, когда еще отсутствует двигательное возбуждение животных. При введении же фенамина изменения ЭЭГ появляются почти одновременно с увеличением двигательной активности. У препарата F-1983 интервал между минимальными дозами, вызывающими изменение электрической активности головного мозга, и дозами, вызывающими двигательное возбуждение, значительно больше, чем у фенамина. В отличие от фенамина препарат F-1983 оказывает слабое влияние на кровообращение, дыхание, величину зрачка и перистальтику кишечника. Кроме того, препарат F-1983 приблизительно в 10 раз менее токсичен, чем фенамин.

Из приведенного следует, что препарат F-1983 более сильный и избирательный стимулятор центральной нервной системы, чем фенамин.

α -Аминокетоны с разветвленной углеродной цепью между ароматическим циклом и аминорадикалом обладают выраженным возбуждающим действием на центральную нервную систему и слабым влиянием на периферические адренорецепторы. Производные α -аминоизобутирофенона с двумя боковыми метильными радикалами (IV) вызывают стимуляцию центральной нервной системы без одновременного повышения артериального давления. Эти соединения запатентованы как средства для лечения депрессивных состояний (Stevens, Fleming, 1966).



В 1966 г. Thiele, Schimassek и Schlichtegroll синтезировали и изучили целый ряд β -аминокетонов, содержа-

щих в аминогруппе остаток эфедрина или норэфедрина. Эти аминокетоны вызывают значительное увеличение амплитуды и частоты сокращений изолированного сердца морской свинки (табл. 9). При введении в перфузат в

Таблица 9

ПОЛОЖИТЕЛЬНОЕ ИНО- И ХРОНОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ
НЕКОТОРЫХ β -АМИНОКЕТОНОВ В ДОЗЕ 10 МКГ
НА ИЗОЛИРОВАННОЕ СЕРДЦЕ МОРСКОЙ СВИНКИ

№ соединения					остаток норэфедрина		
	R ^a (орто)	R ^b (мета)	R ^c (пара)	R ^d (мета)	Увеличение амплитуды сокращений сердца		Увеличение частоты сокращений сердца в % к исходной
					в % к исходной	длительность в минутах	
1	H	H	H	H	182	19	25
2	OH	H	H	H	99	30	26
3	H	OH	H	H	193	30	42
4	H	H	OH	H	50	20	17
5	OCH ₃	H	H	H	143	23	31
6	H	OCH ₃	H	H	194	30	48
7	H	H	OCH ₃	H	39	30	10
8	H	NO ₂	H	H	156	30	18
9	OH	H	H	CH ₃	51	30	19
10	H	OCH ₃	H	OH	99	> 20	24
11	H	OCH ₃	OH	H	102	30	19
12	OCH ₃	H	H	OCH ₃	56	> 30	15

дозе 10 мкг они действуют в течение 20—30 минут. Одновременно с этим данные соединения вызывают отчетливое увеличение оттока перфузионной жидкости вследствие расширения коронарных сосудов.

Фармакологическая активность этих веществ зависит от заместителей и их местоположения в бензольном кольце. В ряду монозамещенных β -аминокетонов положительный ино- и хронотропный эффект повышается, когда заместитель — гидроксильная или метоксильная группа вводится в мета-положение у ароматического ядра (см. табл. 9, соединения № 3 и 6). При введении мета-нитрогруппы увеличивается только длительность инотропного эффекта (см. табл. 9, соединения № 1 и 8).

Механизм действия этих β -аминокетонов, по мнению исследователей, имеет в своей основе адренергическую природу. При этом авторы исходят из следующих соображений. Исследованные β -аминокетоны они рассматривают как производные норэфедрина, у которого водородный атом аминогруппы замещен на остаток пропиофенона. Вследствие большого размера аминогруппы эти вещества должны отличаться по механизму действия от норэфедрина, который является стимулятором преимущественно α -адренорецепторов. Известно, что вещества адреналиноподобного действия, у которых азот аминогруппы «утяжелен» (например, изопропильным остатком, как у изадрина), действуют, возбуждая β -адренорецепторы.

На основании таких соображений и полученных результатов Thiele с сотрудниками считают, что изученные ими β -аминокетоны являются стимуляторами адренергических β -рецепторов.

Однако исследователи не пошли дальше этих рассуждений и не представили экспериментальных доказательств своего вывода.

Из представленных выше литературных сведений видно, что адреномиметическим действием обладают α - и β -аминокетоны, химическая структура которых имеет сходство с известными биологически активными симпатомиметическими аминами. При этом введение кетонной группы вызывает в большинстве случаев ослабление адреномиметического действия.

Сила и характер действия аминокетонов на адренорецепторы зависят от длины и разветвления углеродной цепи между ароматическим циклом и аминогруппой, заместителей в ароматическом ядре, размера аминорадикала и общей конфигурации молекулы аминокетона.

§ 2. Аминокетоны с адренолитическим действием

Среди аминокетонов, которые вызывают блокаду тканевых адренорецепторов, наиболее изучены вещества, оказывающие угнетающее действие преимущественно на α -адренорецепторы. Сообщения об аминокетонах, оказывающих блокирующее действие на β -адренорецепторы, начали появляться лишь в самое последнее время.

Как известно, α -адренолитики устраняют возбуждающие эффекты адреналина: сужение кровеносных сосудов, повышение артериального давления, сокращение третьего века кошки и др. При этом сохраняются тормозные

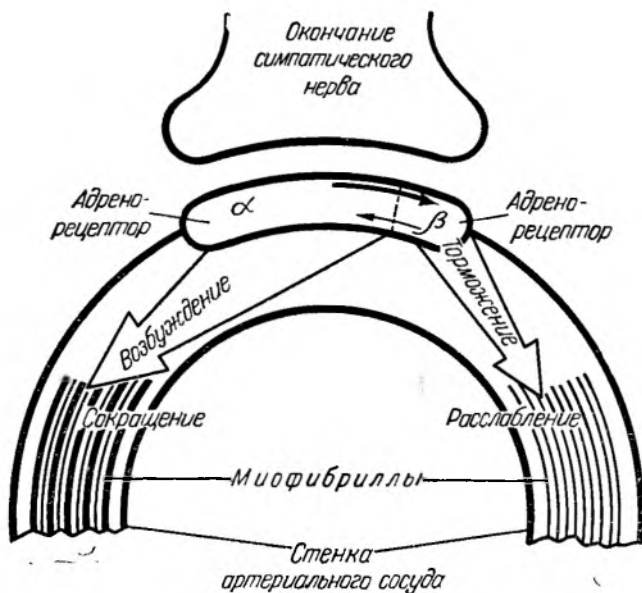


Рис. 1. Схема функционального взаимодействия адренорецептора с миофибриллами гладкой мускулатуры артериальной стенки.

эффекты адреналина, связанные с возбуждением β -адренорецепторов, например, расслабление гладкой мускулатуры кровеносных сосудов бронхов и кишечника.

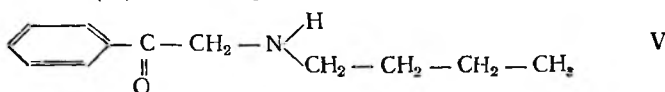
Особенно характерно действие α -адренолитиков на кровеносные сосуды и артериальное давление. После введения этих веществ сосудосуживающий эффект адреналина не только устраняется, но и превращается в сосудорасширяющий. Это явление связано, по современным представлениям, с особенностями функционального взаимодействия адренергических рецепторов с миофибриллами артериальной стенки (рис. 1). Хотя адреналин возбуждает не только α -, но и β -адренорецепторы, он вызывает обычно сосудосуживающий эффект, так как его

влияние на α -адренорецепторы выражено сильнее и преобладает над влиянием на β -адренорецепторы.

В присутствии же веществ, блокирующих α -адренорецепторы, адреналин возбуждает только β -адренорецепторы, что приводит к расширению сосудов и снижению артериального давления.

Таким образом, развитие депрессорного эффекта адреналина вместо прессорного под влиянием α -адренолитических веществ связано с блокадой α -адренорецепторов и сохранением функции β -рецепторов (Ahlquist, 1948, 1962).

К адренолитическим α -аминокетонам относится бутилсимпатон (V), синтезированный Kovacs (1953).



Бутилсимп.тон (BON)

По химической структуре бутилсимпатон сходен с α -аминокетонами, обладающими адреномиметическими свойствами (см. табл. 3), и отличается наличием бутилового радикала в аминогруппе. На примере этого препарата видно, что удлинение алкильного радикала аминогруппы вызывает не только ослабление и исчезновение адреномиметического действия, как это уже отмечалось ранее, но и появление новых — адренолитических свойств.

Бутилсимпатон при внутривенном введении наркотизированным кошкам в дозе 10—20 мг/кг стойко снижает артериальное давление и уменьшает на 20—40% гипертензивный эффект адреналина, одновременно он ослабляет контрактильную реакцию мышцы третьего века на введение адреналина.

Бутилсимпатон довольно слабый адренолитик; его действие проявляется в дозах, которые всего лишь в 3—5 раз меньше токсических. На прессорный эффект норадреналина он не оказывал влияния.

Адренолитическое действие бутилсимпатона проявляется также на изолированных семенных пузырьках морской свинки. Кроме того, этот препарат уменьшает сокращение мигательной перепонки при раздражении преганглионарного ствола верхнего шейного симпатического нерва и тормозит рефлекторное повышение арте-

**АДРЕНОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
ПАРАЗАМЕЩЕННЫХ β -ДИЭТИЛАМИНОПРОПИОФЕНОНА**

Шифр соединения	$\text{R}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$		
	R	Адренолитическая активность	Влияние на прессорный эффект адреналина
465D ₁	H	+++	Извращает в депрессорный
466D ₁	Cl	++	Устраняет
467D ₁	CH ₃ O	+	Уменьшает
468D ₁	C ₆ H ₅ O	0	Усиливает

Условные обозначения: +++ сильная адренолитическая активность; ++ умеренная адренолитическая активность; + слабая адренолитическая активность; 0 — отсутствие этой активности.

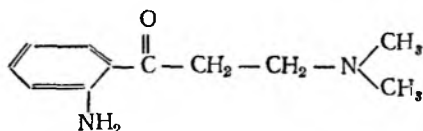
риального давления при зажатии сонных артерий и асфиксии (Dirner, Thuranszky, Szeghy, 1957).

Гипотензивное действие бутилсимпатона проявляется не только у животных с нормальным артериальным давлением, но и при экспериментальной почечной гипертензии. В механизме гипотензивного действия бутилсимпатона, кроме слабой адренолитической активности, имеет значение его умеренное угнетающее влияние на центральную нервную систему и на ганглии вегетативной нервной системы (Thuranszky и др., 1965).

Адренолитические свойства β -аминокетонров были впервые описаны Mercier с сотрудниками (1953). Они изучили β -диэтиламинопропиофенон и его производные, имеющие в пара-положении у ароматического кольца различные заместители (табл. 10). Эти соединения значительно понижают артериальное давление и все, кроме препарата 468D₁, обладают адренолитическим действием. Наиболее активен в этом отношении незамещенный β -аминокетон — препарат 465D₁, который при внутривенном введении в дозе 5 мг/кг вызывает у собак уменьшение на 50% прессорного эффекта адреналина. Начиная с дозы 30 мг/кг препарат 465D₁ вызывает извращение прессорного эффекта адреналина в депрессорный. При этом сохраняется положительное ино- и хронотропное действие адреналина на сердце (Mercier, Sestier, 1953).

При введении в пара-положение атома хлора или метокси-группы происходит ослабление адренолитического действия β -аминокетона. Препараты 466D₁ и 467D₁ только устраняют или уменьшают прессорный эффект адреналина, но не извращают его в депрессорный (см. табл. 10). Пара-феноксизамещение вызывает полную утрату адренолитических свойств: препарат 468D₁ не уменьшает, а напротив, усиливает и удлиняет прессорный эффект адреналина (F. Mercier, Y. Mercier, Sestier, 1953).

Адренолитическое действие β -аминокетона сохраняется, если в орто-положении ароматического кольца находится аминогруппа, как у диметилкинуренамина (VI). Этот препарат при внутривенном введении в дозе 1—3 мг/кг снижает артериальное давление у кроликов на 35—50 мм рт. ст. в течение 4—7 минут. Одновременно под влиянием препарата происходит уменьшение гипертензивного эффекта адреналина (Makino, Takahashi, 1954).



VI

Диметилкинуренамин



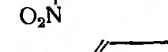
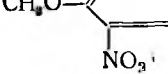
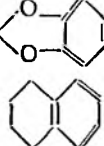


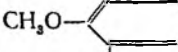

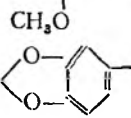

Умеренной адренолитической активностью обладают β -аминокетоны, содержащие остаток пирролидина или β -фенилпирролидина (Н. Т. Старых, 1964; Н. Т. Старых и др., 1966). Химическая структура этих соединений представлена в табл. 11. Препарат ИТ-381, или β -пирролидинпропиофенон, при внутривенном введении кошке в дозе 3—7 мг/кг уменьшает прессорный эффект адреналина и почти полностью угнетает контрактильную реакцию третьего века, вызванную введением адреналина.

Введение нитрогруппы в мета-положение у бензольного кольца вызывает некоторое ослабление адренолитического действия: препарат ИТ-382 в отличие от предыдущего лишь в дозе 20 мг/кг уменьшает прессорный эффект адреналина.

Метоксильные заместители в бензольном ядре β -аминокетонов усиливают адреноблокирующее действие (препараты ИТ-386 и ИТ-467).

Введение диоксанового кольца (препарат ИТ-366) или конденсирование с тетрагидробензольным ядром (препа-

**АДРЕНОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ β -АМИНОКЕТОНОВ,
ПРОИЗВОДНЫХ ПИРРОЛИДИНА И β -ФЕНИЛПИРРОЛИДИНА**

Шифр соединения	$R-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-CH_2-CH_2-N\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}R'$		Адренолитическая активность
	R—	—R'	
ИТ-381		H	++
ИТ-382		H	+
ИТ-386		H	++
ИТ-366		H	±
ИТ-581		H	0
ИТ-424			++
ИТ-467			++
ИТ-466			++

Условные обозначения: ++ выраженная активность; + слабая активность; ± очень слабая активность; 0 — отсутствие этой активности.

рат ИТ-581) приводит к утрате адренолитических свойств β -пирролидинкетона. Частичное восстановление утраченной активности наблюдается при введении β -фенилпирролидина (ср. препараты ИТ-366 и ИТ-466).

Среди циклических β -аминокетонов, содержащих кетонную группу в замкнутом углеродном цикле, выявлены две группы соединений, обладающих адренолитическим действием.

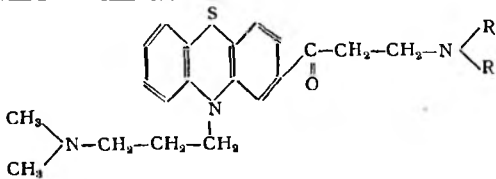
Таблица 12

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ АДРЕНОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
И ТОКСИЧНОСТЬ β -АМИНОКЕТОНОВ, СОДЕРЖАЩИХ КЕТОГРУППУ
В ЦИКЛЕ**

№ п/п	Шифр соединения	Химическая структура	Адренолитическое действие	Смертельные дозы в мг/кг, введенные подкожно мышам
1	N-538		+	400
2	N-530		++	> 200
3	NA-86		+++	200
4	N-454		—	> 400
5	N-332		—	50
6			+++	232
7			+++	338

Условные обозначения: +++ сильная адренолитическая активность; ++ умеренная адренолитическая активность; + слабая адренолитическая активность; — отсутствие этой активности.

**АДРЕНОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
β-АМИНОКЕТОНОВ — ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНОТИАЗИНА**



Шифр соединения		Пороговая доза препарата в мг/кг, введенного внутривенно собаке	
		устраняющая прессорный эффект адреналина	возвращающая прессорный эффект адреналина в депрессорный
1576 СВ		0,01	3
1647 СВ		0,1	1
1734 СВ		0,1	0,1
Ацетазин (ацетилпромазин)	(в 3-м положении 	0,01	0,1

К первой группе соединений относятся β-аминокетоны, у которых этот цикл конденсирован с бензольным кольцом (Pogzasz и др., 1956, 1957). Химическое строение и сравнительная активность таких β-аминокетонов приведены в табл. 12 (соединения № 1—5).

Наиболее активным из них оказался препарат NA-86, или пиперидино-метилтетралон (см. табл. 12, соединение № 3). При внутривенном введении кошке в дозе 3—5 мг/кг этот препарат понижает давление на 50—80 мм рт. ст. в течение 20—45 минут. Одновременно он превращает прессорный эффект адреналина в депрессорный, устраняет прессорную реакцию на зажатие сонных арте-

рий, а также уменьшает гипертензивное действие никотина.

При клиническом испытании препарат NA-86 оказался удовлетворительным средством для лечения гипертонии (Nador, Porszasz, 1958).

При переходе к β -аминокетонам, которые являются гомологами препарата NA-86, но содержат в отличие от него вместо пиперидина остаток пирролидина (см. табл. 12, соединение № 2) или диметиламиногруппу (соединение № 1), адренолитическая активность прогрессивно уменьшается.

Больше того, незначительные изменения в структуре β -аминокетонов этого ряда приводят к полному исчезновению адренолитических свойств. Если кетонная группа находится в пятичленном цикле, как у препарата N-332, или если конденсированное ядро полностью гидрировано, как у препарата N-454, адренолитическое действие β -аминокетона полностью утрачивается.

Для проявления адренолитической активности в данном ряду β -аминокетонов имеет значение не только наличие конденсированного ароматического ядра, но и величина гидрированного цикла.

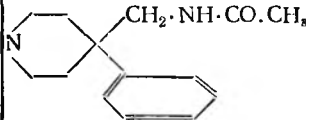
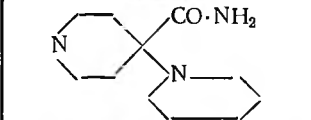
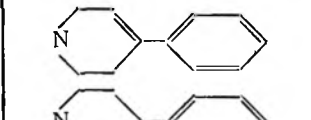
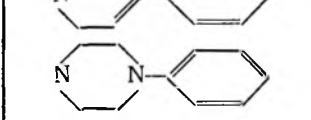
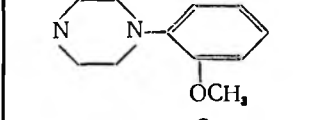
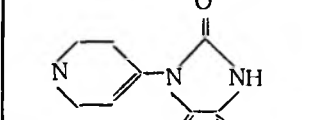
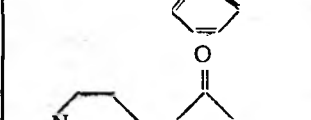
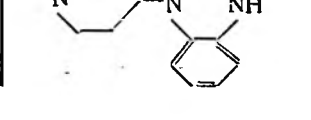
Ко второй группе циклических β -аминокетонов, обладающих адренолитическим действием, относятся производные фенилпиперазина (см. табл. 12, соединения № 6 и 7). При внутривенном введении собакам эти соединения в дозе 7—9 мг/кг извращают прессорный эффект адреналина и уменьшают гипертензивный эффект норадреналина; кроме того, они вызывают кратковременное понижение артериального давления примерно на 30% (Sancilio, Vidrio, 1966).

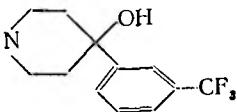
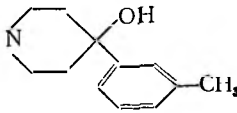
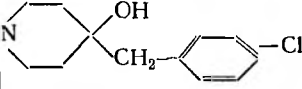
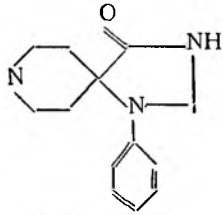
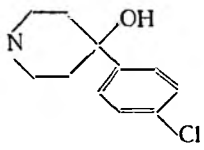
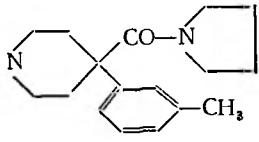
Известно, что пропазин и другие производные фенотиазина оказывают адренолитическое действие. В связи с этим поиски адреноблокирующих β -аминокетонов шли среди производных фенотиазина (Vgupaud и др., 1957). Такие соединения были получены путем введения β -аминокетонного радикала в 3-е положение молекулы пропазина (табл. 13). Эти вещества при внутривенном введении, начиная с дозы 0,01—0,1 мг/кг, вызывали у собак полное устранение прессорного эффекта адреналина, а при введении в дозе 0,1—3 мг/кг извращали его в депрессорный.

Каким образом влияет введение β -аминокетонного радикала на активность производных фенотиазина, ре-

**АДРЕНОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
γ-АМИНОКЕТОНОВ — ПРОИЗВОДНЫХ БУТИРОФЕНОНА**

Таблица 14

№ п/п	Название и шифр соединения	$R-\text{C}_6\text{H}_4-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}\begin{matrix} \text{R}' \\ \text{R}'' \end{matrix}$		Адренли- тическая активность
		R	$\text{N}\begin{matrix} \text{R}' \\ \text{R}'' \end{matrix}$	
1	Ацеперон R 3248	F		++++
2	Флоропипамид R 3345	F		++
3	Анизоперидон R 1647	CH ₃ O		+++
4	Трабутон R 1516	H		+++
5	Бутропилазон R 1892	F		+++
6	Галоанизон R 2028	F		+++
7	Дроперидол R 4749	F		+++
8	Беперидол R 4584	F		+

№ п/п	Название и шифр соединения	$\text{R}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{N}\begin{matrix} \text{R}' \\ \text{R}'' \end{matrix}$		Адреноли- тическая активность
		R	$\text{N}\begin{matrix} \text{R}' \\ \text{R}'' \end{matrix}$	
9	Триперидол R 2498	F		++
10	Метилперидол R 1658	F		+
11		F		+
12	Спироперидол R 6147	F		±
13	Галоперидол R 1625	F		±
14	Метилперидид R 2963	F		±
15	Аминазин			++

Условные обозначения: ++++ очень сильная активность; +++ сильная активность; ++ умеренная активность; + слабая активность; ± очень слабая активность.

шить трудно, так как исследователями не изучено исходное соединение — пропазин. Можно только заключить, что по сравнению с ацетазинном, обладающим сильным адренолитическим действием, β -аминокетонные производные фенотиазина менее активны, если судить по соотношению пороговых доз, извращающих прессорный эффект адреналина (см. табл. 13).

В отношении угнетающего действия на центральную нервную систему наиболее активен препарат 1576 СВ, который при подкожном введении в дозе 1 мг/кг значительно потенцирует гексобарбиталовый наркоз у мышей. Остальные β -аминокетоны в этой же дозе не усиливали наркотического действия гексобарбитала (Vignaud и др., 1957).

В последнее десятилетие синтезированы и широко изучены γ -аминокетоны — производные бутирофенона, обладающие нейролептической активностью (Janssen и др., 1965, 1967; Nagreg и др., 1966). Некоторые из этих соединений — галоперидол, галоанизон, триперидол и другие применяются в настоящее время для лечения шизофрении и других психических заболеваний.

Среди γ -аминокетонов имеются вещества, которые наряду с нейролептической активностью обладают сильным периферическим адренолитическим действием. Следует сразу заметить, что параллелизма между этими двумя видами фармакологической активности у γ -аминокетонов не наблюдается. Так, спироперидол и галоперидол, весьма активные как нейролептические средства, обладают очень слабым периферическим адренолитическим действием (см. табл. 14, соединения № 12 и 13).

Адреноблокирующая активность γ -аминокетонов зависит главным образом от структуры аминорадикала. Однако четкой зависимости между химической структурой и фармакологическим действием выявить не удастся.

Одним из самых активных адреноблокирующих бутирофенонов является ацеперон (синоним: ацетабутон; см. табл. 14, соединение № 1). Он оказывает адренолитический эффект в относительно малых дозах, когда еще не проявляются другие виды фармакологического, в частности нейролептического, действия (Janssen и др., 1965). Ацеперон в 33 раза активнее, чем аминазин, в отношении блокады α -адренорецепторов изолированных семенных пузырьков крысы и тонкого кишечника крысы (Rossum, 1965).

Активное адренолитическое действие оказывает галоанизон (см. табл. 14, соединение № 6). При внутривенном введении крысам в дозе 0,05 мг/кг данный препарат уменьшает на 50% прессорный эффект адреналина. В этом отношении галоанизон в 2 раза превосходит аминазин (Delay, Depiker и др., 1960; Mogren и др., 1964).

Ацеперон, галоанизон и некоторые другие бутирофеноны (см. табл. 14, соединения № 1—6) при подкожном введении в относительно малых дозах — в пределах 1 мг/кг защищают крыс от летального эффекта токсических доз адреналина и норадреналина. Остальные γ -аминокетоны также активны в этом отношении, но при введении довольно больших доз (Janssen и др., 1965).

Сильное, но кратковременное адренолитическое действие оказывает дроперидол (дегидробензперидол; см. табл. 14, соединение № 7). Дроперидол при внутривенном введении собакам в дозе 0,15 мг/кг уменьшает прессорный эффект адреналина, а при введении в дозе 0,25 мг/кг извращает его в депрессорный. У кошек извращение адреналинового эффекта наблюдается лишь после введения 3 мг/кг дроперидола. Одновременно с этим дроперидол блокирует контракильную реакцию мигательной перепонки на адреналин и на постганглионарное раздражение симпатического нерва. Адренолитическое действие дроперидола продолжается около часа.

В концентрации $1 \cdot 10^{-8}$ г/мл дроперидол устраняет стимулирующий эффект адреналина на гладкую мускулатуру изолированных семенных пузырьков крыс и морских свинок (Cappellas и др., 1966; Roquebert и др., 1966).

Прессорный эффект норадреналина устраняется введением дроперидола в относительно больших дозах. Так, у крыс норадренолитическое действие дроперидола отмечено при подкожном введении его в дозе 2,5 мг/кг (Shephard, 1965).

По способности тормозить летальный эффект токсических доз адреналина и норадреналина дроперидол в 5 раз активнее аминазина (Janssen и др., 1963; Shephard, 1965).

Умеренное адренолитическое действие проявляет триперидол (трифлюперидол; см. табл. 14, соединение № 9). При внутривенном введении в дозе 1 мг/кг он вызывает у крыс и кроликов небольшое и кратковременное снижение артериального давления и уменьшение гипертензивного эффекта адреналина. В концентрации $1,25 \cdot 10^{-6}$ —

— $2,5 \cdot 10^{-7}$ г/мл триперидол устраняет эффект адреналина на изолированной двенадцатиперстной кишке крысы (Buchel, Levy, 1962).

Соединение № 11 (см. табл. 14) уменьшает прессорный эффект адреналина у кошек и собак при внутривенном введении, начиная с дозы 0,1 мг/кг. При введении препарата в дозе 1 мг/кг и выше он извращает адреналиновый эффект и тормозит прессорный эффект норадреналина. Недостатком этого препарата является небольшая терапевтическая широта действия: он вызывает токсические явления у животных уже при введении 5 мг/кг (Nagreg и др., 1966).

Широко применяемый в медицинской практике галоперидол (см. табл. 14, соединение № 13) оказывает, как уже отмечалось, очень слабое адrenoлитическое действие. При внутривенном введении в дозе 0,1—1 мг/кг галоперидол вызывает у кошек, кроликов и собак умеренное и длительное — в течение нескольких часов снижение артериального давления. Гипотензивный эффект галоперидола обусловлен его угнетающим действием на центральную нервную систему и не связан с его слабым адrenoлитическим действием. Галоперидол тормозит эффекты возбуждения симпатических нервов только при введении в очень больших дозах (H. Schmitt и H. Schmitt, 1962).

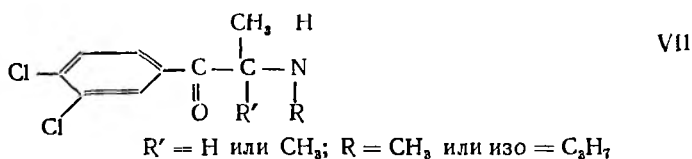
Прессорный эффект адреналина у крыс уменьшается на 50% после внутривенного введения галоперидола в дозе 1 мг/кг. В этом отношении галоперидол в 10 раз уступает аминазину и в 20 раз — галоанизону (Mogren и др., 1964). По адrenoлитическому действию в опытах *in vitro* на двенадцатиперстной кишке галоперидол примерно равен упомянутому выше триперидолу (Buchel, Levy, 1962).

Антагонизм к токсическому действию адреналина и норадреналина выражен у галоперидола в 4—9 раз слабее, чем у аминазина, и в 70 раз слабее по сравнению с дроперидолом (Janssen и др., 1963).

Все указанные выше аминокетоны относятся к α -адrenoлитическим веществам.

Недавно среди аминокетонов найдены соединения, которые вызывают избирательную блокаду β -адренорецепторов (Schulz, 1967). Эти соединения являются α -аминокетонами и имеют следующую структуру (VII).

Вместо атомов хлора в ароматическом кольце могут быть и CN_3O -группы.



Нетрудно заметить, что по своей структуре эти α -аминокетоны имеют близкое сходство с дихлоризопрогеренолом (VIII), который является специфическим β -адреноблокатором. Это структурное сходство и определяет, видимо, фармакологические свойства этих α -аминокетонов.



При первичном изучении было обнаружено, что эти вещества ослабляют возбуждающий эффект адреналина на сердце, обладают антиаритмическим действием и понижают артериальное давление (Schulz, 1967).

На основании изложенного можно заключить, что адренолитическим действием обладают главным образом ароматические аминокетоны. Для проявления адренолитического действия определенное значение имеет положение кетонной группы относительно аминорадикала и структура последнего.

В ряду β - и γ -аминокетонов при переходе от нециклических аминорадикалов к циклическим азотсодержащим радикалам — остатку пиперидина или пиперазина происходит нарастание адренолитической активности.

Незначительные вариации в структуре аминорадикала и в ароматическом цикле, связанном с кетонной группой, вызывают изменение адренолитического действия.

§ 3. Адренолитическая активность фенитрона (β -N-гексаметиленимино-мета-нитропропиофенона)

Анализ зависимости фармакологического действия от химической структуры аминокетонов позволил нам совместно с химиками синтетиками из Московского университета (А. Н. Кост, В. В. Ершов, П. Б. Терентьев) про-

известии попытку целенаправленного изыскания новых аминокетонсов, обладающих адренолитическим действием.

Синтезированные соединения имеют в основе структуру пропиофенона, а в качестве аминокомпонента — семичленный остаток гексаметиленимина. Предполагалось, что введение этого гетероцикла вызовет дальнейшее нарастание адренолитической активности в ряду β -аминокетонсов. Кроме того, в ароматическое ядро была введена нитрогруппа с целью усиления адренолитического и гипотензивного действия.

Помимо β -аминокетонсов, содержащих остаток гексаметиленимина, были синтезированы кетоны, имеющие другие аминорадикалы. Структурные формулы изученных нами веществ представлены в табл. 15. Вещества были исследованы в виде гидрохлоридов.

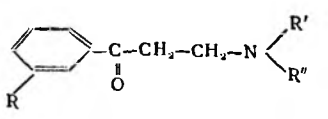


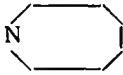




При фармакологическом изучении данных β -аминокетонсов было обнаружено, что адренолитическим действием обладает лишь соединение под шифром ТГ-6, или β -N-гексаметиленимино-мета-нитропропиофенон. Остальные изученные соединения, несмотря на весьма близкое структурное сходство, не оказывают адренолитического действия (В. Г. Воробьев, 1965, 1966; А. Н. Кудрин и др., 1965). В ряду этих β -аминокетонсов выявляются следующие зависимости адренолитического действия от химической структуры. Активность соединений зависит, с одной стороны, от величины аминорадикала и, с другой стороны, от наличия нитрогруппы и ее положения в ароматическом ядре.

Адренолитическую активность проявляет лишь β -аминокетон ТГ-6, содержащий остаток гексаметиленимина и мета-нитрогруппу в ароматическом кольце. Наличие одного гексаметилениминового радикала без нитрогруппы недостаточно для появления адренолитического действия: соединение ТГ-3, содержащее этот же аминорадикал, но лишенное нитрогруппы, не обладает указанной активностью.

Сочетание нитрогруппы и аминорадикала с меньшим числом углеродных атомов также не вызывает адренолитического действия. Нитропроизводные β -аминокетонсы, содержащие пиперидин или диалкиламиногруппу, не обладают адренолитической активностью (см. табл. 15, соединения под шифром НС).

Решающую роль в проявлении фармакологической активности β -гексаметилениминокетона играет местопо-

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ АДРЕНОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
И ТОКСИЧНОСТЬ НИТРОПРОИЗВОДНЫХ β -АМИНОКЕТОНОВ**

		Адреноли- тическая активность	Токсич- ность (LD ₅₀) в мг/кг при подкожном введении крысам	
Шифр соединения	R			
ТГ-6 (Фенинрон)	мета-NO ₂		Есть	300
ТГ-7	пара-NO ₂		Нет	400
ТГ-3	H		»	200
НС-3	мета-NO ₂		»	300
НС-2	мета-NO ₂		»	300
НС-1	мета-NO ₂		»	300

ложение нитрогруппы в ароматическом ядре. Перемещение нитрогруппы из мета-положения, где она способствует адренолитической активности (ТГ-6), в пара-положение приводит к утрате этой активности (ТГ-7).

Изучение адренолитического действия β -аминокетон-ов проводилось нами на различных экспериментальных животных как в условиях целостного организма, так и на изолированных органах.

Опыты в условиях целостного организма были поставлены на крысах, кошках и собаках. Помимо крыс с нормальным уровнем артериального давления, были использованы крысы с экспериментальной почечной ги-

пертонией, вызванной дозированным сужением почечных артерий по методике А. Х. Когана (1961, 1962). Крыс и кошек наркотизировали уретаном, который вводили внутрибрюшинно в дозе 1—1,2 г/кг. Собакам вводили подкожно морфин (20 мг/кг). Артериальное давление в сонной или бедренной артерии регистрировали с помощью ртутного манометра. В опытах на крысах использовали специальный ртутный манометр, отличающийся

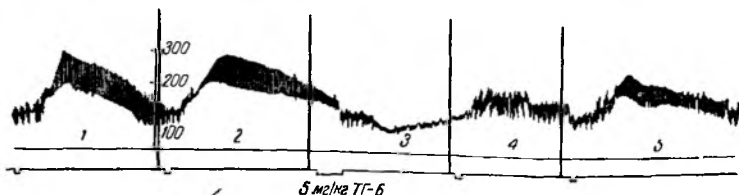


Рис. 2. Уменьшение прессорного эффекта адреналина и норадреналина под влиянием фенитрона в опыте на собаке.

Обозначения кривых (сверху вниз): артериальное давление, нулевая линия манометра, отметка введения. Внутривенное введение препаратов: 1 и 4 — адреналина (0,3 мл 0,1% раствора); 2 и 5 — норадреналина (0,3 мл 0,1% раствора); 3 — фенитрона (5 мг/кг). Интервал между введением препаратов 5—6 минут.

небольшим внутренним диаметром (около 3 мм). У кошек, кроме артериального давления, регистрировали также тонус третьего века и дыхание.

Испытуемые соединения вводили внутривенно в диапазоне доз от 1 до 20 мг на 1 кг веса.

Наиболее подробно нами изучено действие препарата ТГ-6, который получил рациональное название фенитрон.

Фенитрон при внутривенном введении, начиная с дозы 1 мг/кг, вызывает уменьшение прессорного эффекта адреналина и норадреналина. У кошек, кроме того, фенитрон в дозе 1 мг/кг уменьшает на 30% контрактильную реакцию третьего века на адреналин. Одновременно с этим под влиянием фенитрона происходит кратковременное понижение артериального давления.

С увеличением дозы действие фенитрона усиливается (рис. 2). В опытах на крысах и кошках после внутривенного введения 5 мг/кг фенитрона прессорный эффект адреналина уменьшался на 50—60%, норадреналина — на 30%. Кроме того, фенитрон вызывает понижение артериального давления, которое выражено особенно заметно у животных с хронической почечной гипертонией.

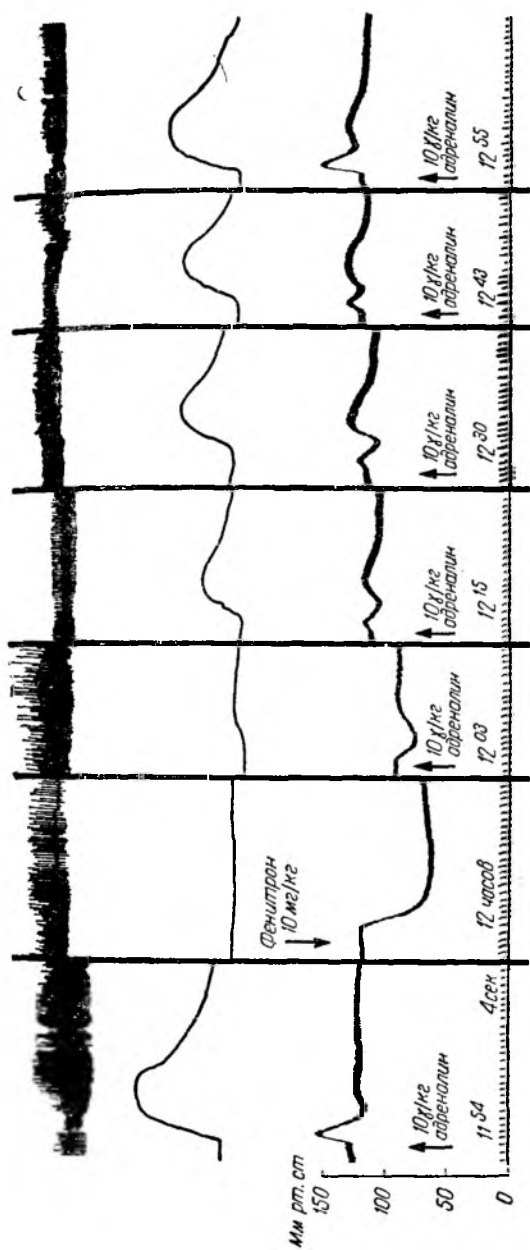


Рис. 3. Гипотензивное и адренолитическое действие фенитрона (10 мг/кг) в опыте на кошке, наркотизированной уретаном. Обозначения кривых (сверху вниз): дыхание, третье веко, артериальное давление, нулевая линия манометра, отметка времени (4 секунды). Стрелками показано внутривенное введение веществ.

После внутривенного введения 10 мг/кг фенитрона уровень артериального давления у кошек понижался на 30—70 мм рт. ст. Под влиянием фенитрона, введенного в дозе 10 мг/кг, прессорный эффект адреналина не только устраняется, но и превращается в депрессорный. В $\frac{1}{3}$ опытов вместо повышения артериального давления адрена-

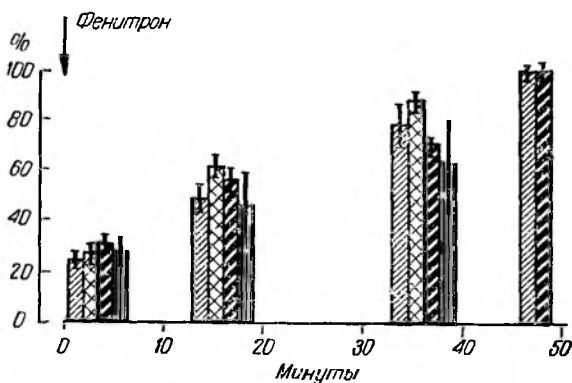


Рис. 4. Адrenoлитическое действие фенитрона (10 мг/кг) в опытах на кошках.

По вертикали — реакция третьего века и артериального давления в процентах к исходной величине, принятой за 100%; по горизонтали — время после внутривенного введения фенитрона в минутах. Первые три столбика обозначают реакцию третьего века: с тонкой косой штриховкой — при внутривенном введении адреналина (10 мкг/кг), с перекрестной штриховкой — при раздражении преганглионарных волокон шейного симпатического нерва; с толстой косой штриховкой — при постганглионарном раздражении. Столбиком с продольной штриховкой обозначена прессорная реакция артериального давления на введение адреналина (10 мкг/кг).

лин вызывал его понижение на фоне действия фенитрона. Одновременно с ослаблением и извращением прессорного эффекта адреналина фенитрон, введенный в дозе 10 мг/кг, подавлял реакцию третьего века на адреналин, которая уменьшалась более чем на 75% по сравнению с исходной (рис. 3). Восстановление артериального давления и эффектов адреналина до исходного уровня происходило в течение часа.

Прессорное действие норадреналина тормозится фенитроном слабее по сравнению с адреналином. Эффект норадреналина лишь уменьшался, но не извращался под влиянием фенитрона.

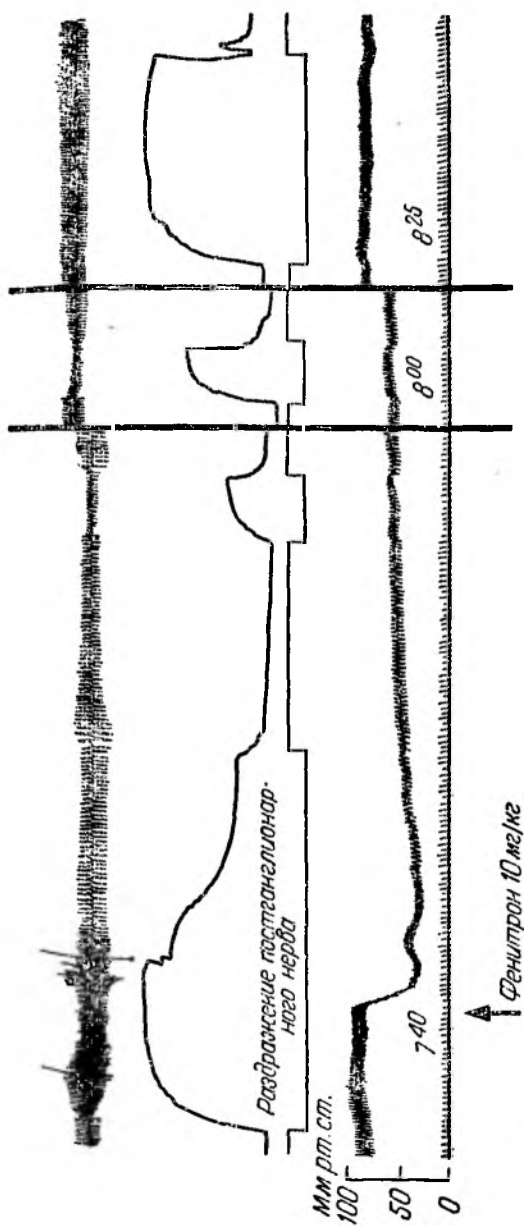


Рис. 5. Влияние фенитрона на дыхание, артериальное давление и тонус третьего века при раздражении постганглионарных волокон шейного симпатического нерва в опыте на кошке. Обозначения кривых (сперху вниз): дыхание, третье веко, отметка раздражения симпатического нерва, артериальное давление, отметка времени (4 секунды). Стрелкой показано внутривенное введение фенитрона (10 мг/кг).

Устранение прессорного эффекта адреналина и превращение его в депрессорный под влиянием фенитрона можно поставить в связь с блокадой α -адренорецепторов и сохранением функции β -адренорецепторов.

Дополнительные опыты, поставленные с изадрином, показывают, что фенитрон не влияет на функцию сосудистых β -адренорецепторов, так как фенитрон не изменяет действия изадрина, который оказывает гипотензивный эффект вследствие возбуждения β -адренорецепторов.

Интересно отметить, что фенитрон уменьшает контрактильную реакцию мигательной перепонки на адреналин в такой же степени, как и прессорный эффект (рис. 4). Поэтому можно считать, что фенитрон в равной степени понижает чувствительность и сосудистых адренорецепторов, и адренорецепторов мигательной перепонки.

Под влиянием фенитрона адренергические рецепторы третьего века становятся менее чувствительными не только к адреналину, введенному извне, но и к собственному медиатору, выделяющемуся на постганглионарных окончаниях симпатического нерва. В результате нарушается передача возбуждения с симпатического нерва на мигательную перепонку. Вследствие этого фенитрон уменьшает сокращение мышцы третьего века, вызванное электрическим раздражением постганглионарных волокон шейного симпатического ствола. Фенитрон, введенный в дозе 1 мг/кг на фоне постганглионарного раздражения симпатического нерва, вызывает расслабление мигательной перепонки на 19—34% (в среднем на 29%) от исходного сокращения.

После внутривенной инъекции фенитрона в дозе 10 мг/кг амплитуда сокращения мигательной перепонки уменьшается на 62—79% (в среднем на 69%) от исходного сокращения, вызванного постганглионарной стимуляцией. Следует отметить, что действие фенитрона проявляется сразу же после его введения и продолжается в течение 40—60 минут (рис. 5).

Способность фенитрона тормозить эффект возбуждения симпатического нерва проявляется при введении тех же доз, которые оказывают и аденолитическое действие.

Эти данные показывают, что чувствительность адренорецепторов к медиатору, выделяющемуся на окончаниях симпатического нервного волокна, снижается под влиянием фенитрона в такой же степени, как и к адреналину, введенному извне.

Эта особенность фенитрона выгодно отличает данный препарат от известных адренолитических средств.

Обычно адренолитический эффект у препаратов, блокирующих адренергические рецепторы, сильнее, чем эффект устранения раздражения постганглионарных симпатических нервов, и для проявления последнего, как правило, требуются дозы, значительно более высокие, чем для проявления адренолитического действия того же вещества (Р. А. Хаунина, 1956, 1961).

Адренолитическое действие фенитрона проявляется не только в условиях целого организма, но и на сосудах изолированных органов. Опыты, проведенные с фенитроном на изолированных органах, представляют особый интерес в связи с тем, что при этом была использована модель холестеринавого атеросклероза.

Известно, что при экспериментальном атеросклерозе повышается и извращается реактивность кровеносных сосудов на различные сосудосуживающие воздействия, в том числе и на адреналин (М. П. Николаев, 1940—1949). Так, реактивность сосудов изолированного уха кроликов на адреналин повышается при холестериневом атеросклерозе в 3 раза по сравнению с интактными животными (Н. Б. Полякова, 1953).

Венечные сосуды изолированного сердца кроликов с экспериментальным атеросклерозом в ответ на введение адреналина не расширяются, как это бывает в норме, а напротив, суживаются (Н. Б. Полякова, 1960). У собак при холестериневом атеросклерозе сосуды изолированного сердца суживаются под влиянием адреналина в несколько раз сильнее, чем у здоровых животных (А. Н. Федосеев, 1961).

Представлялось интересным выяснить, как изменяется под влиянием фенитрона реактивность сосудов различных изолированных органов в норме и при холестериневом атеросклерозе. Исследованию подвергались сосуды тех органов, которые наиболее часто и тяжело поражаются при атеросклерозе и гипертонической болезни. В опытах на собаках была изучена реактивность коронарных и почечных сосудов, на кроликах — реактивность сосудов головного мозга. Кроме того, были поставлены опыты на изолированном ухе кролика.

Атеросклероз у животных вызывали путем скармливания им холестерина и метилтиоурацила в течение 2—4 месяцев.

Изолированные органы, взятые у забитых животных, подвергали перфузии по методике Кравкова — Писемского. О реактивности сосудов судили по изменению оттока перфузируемой жидкости при применении адреналина или норадреналина. Эти вещества вводили в кон-

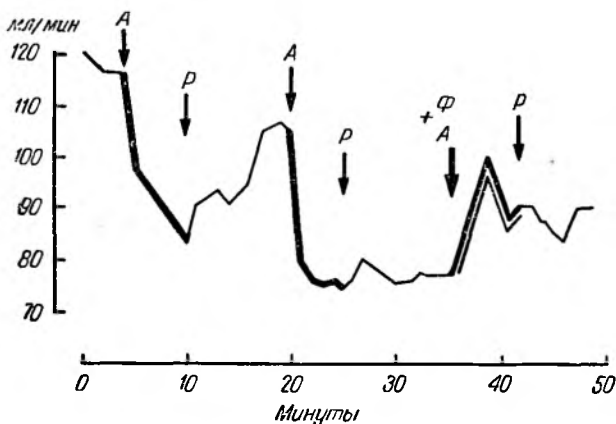


Рис. 6. Извращение сосудосуживающего эффекта адреналина под влиянием фенитрона в опыте на изолированном сердце собаки с экспериментальным атеросклерозом.

По вертикали — величина оттока перфузируемой жидкости в мл/мин; по горизонтали — время в минутах. Стрелками обозначена перфузия растворов: А — адреналин ($0,2 \cdot 10^{-6}$), Ф — фенитрон (10^{-6}), Р — раствор Рингера — Локка без препаратов.

центрациях, оказывающих выраженный сосудосуживающий эффект. Фенитрон применяли в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ г/мл.

В первой серии опытов было изучено влияние фенитрона на реактивность коронарных сосудов у собак в норме и при экспериментальном атеросклерозе.

При перфузии изолированных сердец собак адреналин в концентрации $0,2 \cdot 10^{-6}$ г/мл вызывал умеренное сужение просвета коронарных сосудов, которое было выражено в большей степени у собак с холестериновым атеросклерозом. Кроме того, у собак, получавших холестерин, адреналин вызывал более сильное сужение коронарных сосудов, чем у интактных собак.

Приведенные факты свидетельствуют о том, что у собак с холестериновым атеросклерозом реактивность

венечных сосудов увеличена по сравнению с интактными животными.

При совместной перфузии адреналина и фенитрона коронаросуживающее действие адреналина устраняется как у интактных собак, так и при холестериновом атеросклерозе. В отдельных опытах фенитрон вызывает извращение эффекта адреналина: совместная перфузия этих веществ вызывает значительное — до 30% расширение просвета коронарных сосудов (рис. 6).

Норадреналин был испытан только на сердцах интактных животных. При перфузии раствора норадреналина в концентрации $1 \cdot 10^{-8}$ г/мл просвет коронарных сосудов интактных собак уменьшался на 17—58% от исходного уровня. В присутствии фенитрона норадреналин практически не вызывает сужения коронарных сосудов (рис. 7).

Таким образом, фенитрон устраняет коронаросуживающее действие адреналина и норадреналина в условиях перфузии изолированных сердец, взятых у собак интактных и с экспериментальным холестериновым атеросклерозом (В. Г. Воробьев, А. Н. Федосеев, А. Д. Гаврилова, 1965).

Во второй серии опытов, выполненных также на собаках интактных и с холестериновым атеросклерозом, способность фенитрона изменять сосудосуживающее действие адреналина и норадреналина была изучена на сосудистом ложе изолированной почки (А. Н. Федосеев, В. Г. Воробьев, А. Д. Гаврилова, 1965). Сведений о влиянии адреналина и норадреналина на сосуды изолированной почки при холестериновом атеросклерозе в доступной литературе мы не обнаружили.

При перфузии раствора адреналина или норадреналина в концентрации $1 \cdot 10^{-7}$ г/мл отток жидкости из сосудов изолированных почек, взятых у собак с экспериментальным атеросклерозом, снижается в $1\frac{1}{2}$ —2 раза больше, чем у интактных животных.

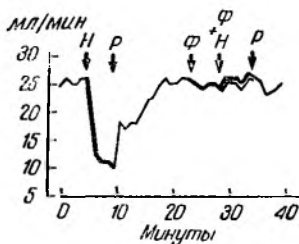


Рис. 7. Устранение сосудосуживающего действия норадреналина под влиянием фенитрона в опыте на изолированном сердце интактной собаки.

Н—норадреналин (10^{-8}); остальные обозначения те же, что на рис. 6.

Усиление сосудосуживающего действия адреналина и норадреналина при перфузии изолированных почек собак с холестериновым атеросклерозом служило показателем увеличения реактивности почечных сосудов при этой экспериментальной патологии.

В присутствии фенитрона сосудосуживающее действие норадреналина и особенно адреналина на сосуды

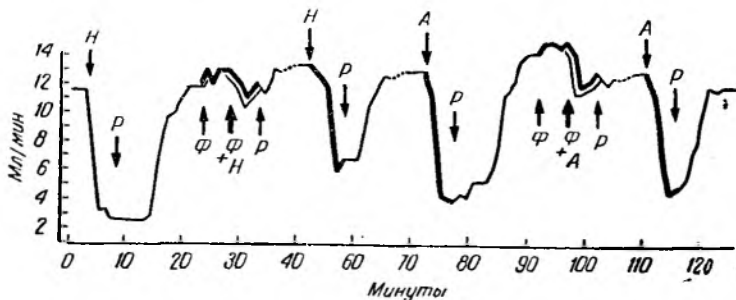


Рис. 8. Устранение сосудосуживающего действия адреналина (10^{-7}) и норадреналина ($1 \cdot 10^{-7}$) под влиянием фенитрона (10^{-6}) при перфузии изолированной почки собаки с экспериментальным атеросклерозом.

Обозначения те же, что и на рис. 6 и 7.

почек в значительной мере уменьшалось или полностью устранялось как у интактных животных, так и у животных с холестериновым атеросклерозом (рис. 8). В отдельных опытах при совместной перфузии адреналина с фенитроном было отмечено увеличение оттока жидкости на 6—35%, т. е. сосудосуживающий эффект адреналина превращался в сосудорасширяющий. Извращения сосудосуживающего эффекта норадреналина в присутствии фенитрона не наблюдалось.

В третьей серии опытов было изучено влияние фенитрона на сосуды изолированных органов кроликов интактных и с холестериновым атеросклерозом (А. Н. Кудрин и др., 1962).

Было найдено, что фенитрон полностью устраняет или уменьшает более чем на 50% сосудосуживающее действие адреналина в концентрации $1 \cdot 10^{-8}$ г/мл на сосуды изолированного уха кроликов.

Кроме того, фенитрон в опытах на изолированном мозге кроликов устраняет сужение мозговых сосудов, вызванное комбинацией адреналина, ацетилхолина и ги-

стамина (рис. 9). Применение комбинации этих веществ вызывает отчетливое сужение мозговых сосудов и может до некоторой степени рассматриваться как модельный опыт на состоянии сосудов при сильном напряжении организма, которое сопровождается выделением в кровь этих медиаторов (А. Е. Трошина, 1960).

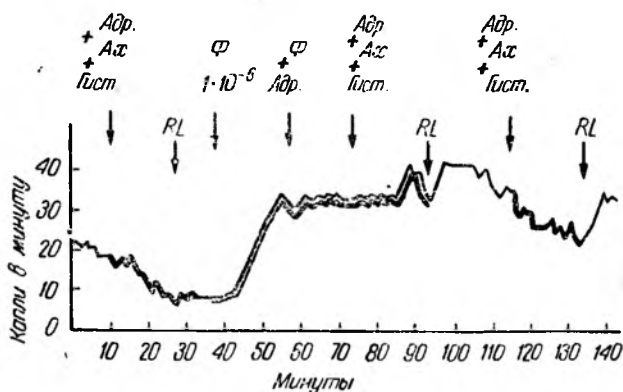


Рис. 9. Сосудорасширяющее действие фенитрона на сосуды изолированного головного мозга кролика с холестериновым атеросклерозом.

Стрелками обозначена перфузия растворов: Адр. — адреналин (10^{-6}); Ax. — ацетилхолин (10^{-7}); Гист. — гистамин ($0,2 \cdot 10^{-6}$); Ф — фенитрон (10^{-6}); RL — раствор Рингера—Локка без препаратов.

Проведенные опыты показывают, что фенитрон вызывает блокаду адренергических α -рецепторов. Он подавляет реактивность кровеносных сосудов на адреналин и норадреналин как в нормальных условиях, так и при холестериновом атеросклерозе.

Устранение сосудосуживающего эффекта адреналина и превращение его в сосудорасширяющий под влиянием фенитрона имеет, по нашему мнению, весьма существенное значение при лечении гипертонической болезни и устранении ангиоспазмов, так как под влиянием препарата естественный гормон адреналин вместо сужения сосудов даже умеренно расширяет их, т. е. из болезнетворного агента превращается в лечебный.

Механизм аденолитического действия фенитрона имеет, очевидно, конкурентный и обратимый характер.

Адренергическая блокада, которую вызывает фенитрон, как показывают опыты, непродолжительна.

Во взаимодействии молекул фенитрона с адренергическим α -рецептором, по-видимому, принимают участие нитрогруппа, кетонная и аминная группы. При этом введение нитрогруппы в мета-положение у ароматического кольца необходимо для проявления избирательного адренолитического действия.

Степень и прочность взаимодействия вещества с адренорецептором зависит от целого ряда причин и прежде всего от общей структуры соединения, характера введенных радикалов и их местоположения в молекуле вещества. В связи с этим предстоят дальнейшие изыскания по увеличению длительности и прочности соединения β -аминокетона с адренорецептором.

Глава II

АМИНОКЕТОНЫ, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ

§ 1. Аминокетоны с холиномиметическим действием

Большинство аминокетонов, обладающих холиномиметической активностью, оказывают избирательное возбуждающее действие на никотиночувствительные холинорецепторы (так называемые Н-холинореактивные системы). Лишь некоторые из этих веществ оказывают возбуждающее действие на мускариночувствительные холинорецепторы (М-холинореактивные системы).

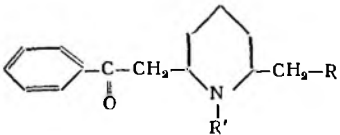



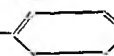
К числу аминокетонов, оказывающих никотиноподобное действие, принадлежит целый ряд природных алкалоидов растительного происхождения. К ним прежде всего относится лобелин (табл. 16) — главный алкалоид лобелии одутлой (*Lobelia inflata*). В настоящее время лобелин получают синтетическим путем. Синтетический лобелин оптически не активен и вдвое слабее, чем левовращающий естественный алкалоид.

В медицинской практике применяется гидрохлорид лобелина — *Lobelinii hydrochloridum*. Его используют как средство, стимулирующее дыхание. Действие лобелина на дыхание проявляется главным образом рефлекторно и связано с возбуждением каротидных клубочков (Неупапс и др., 1931); отмечается и непосредственное действие алкалоида на дыхательный центр (М. Д. Машковский, 1941, 1967).

При введении лобелина наблюдается возбуждение наряду с дыхательным центром и других образований центральной и периферической нервной системы. При введении лобелина в средних дозах наблюдаются рефлекторное возбуждение сосудодвигательного центра и стимуляция вегетативных ганглиев и хромаффинной

**ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА АЛКАЛОИДОВ ЛОБЕЛИИ
И ИХ СРАВНИТЕЛЬНОЕ ВОЗБУЖДАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ
НА ДЫХАТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР**

(по данным В. В. Закусова, 1933; Bovet, Bovet-Nitti, 1948) ;

			Возбуждение дыхательного центра
название алкалоида	R'	R	
Лобелин	CH ₃	СНОН— 	+++
Норлобелин	H	СНОН— 	+
Лобеланин	CH ₃	CH ₂ —СО— 	+
Норлобеланин	H	CH ₂ —СО— 	+
Лобенин	H	СНОН—CH ₂ —CH ₃	+++

Условные обозначения: +++ возбуждающее действие; ++ слабое возбуждающее действие; + очень слабое возбуждающее действие.

ткани надпочечников, что приводит к повышению артериального давления. Однако влияние лобелина на систему кровообращения осложняется тем, что он возбуждает центр блуждающего нерва, вследствие чего может произойти замедление сердцебиений и понижение артериального давления.

При введении лобелина в больших дозах он оказывает возбуждающее действие на рвотный центр, вызывает паралич сердца, глубокое угнетение дыхания и клонико-тонические судороги. Эти явления характерны для действия на организм ядов группы никотина, с которыми лобелин сходен по химическому строению: оба эти алкалоида — производные пиперидина.

Выпускают гидрохлорид лобелина в ампулах по 1 мл 1% раствора.

Rp. Sol. Lobelini hydrochloridi 1%—1,0

D. t. d. N. 6 in amp.

S. Вводить в вену 0,5 мл в течение 1—2 минут

Недостатком лобелина являются также его кратковременный эффект и развитие угнетающего действия на дыхательный центр при повторном введении и введении больших доз.

При угнетении дыхательного центра гексеналом, в опытах А. Н. Кудрина (1948, 1950) на кошках, однократное внутривенное введение малых доз лобелина порядка 0,125 мг/кг вызывает значительное, но кратковременное, в пределах одной минуты, возбуждение дыхательного центра.

При введении более высоких доз лобелина наблюдаются три фазы действия. После первоначального кратковременного сильного возбуждения дыхания наступает вторая стадия, которая характеризуется кратковременным резким угнетением дыхания вплоть до остановки с последующим умеренным угнетением его в течение 15—20 минут. В третий период происходит постепенное восстановление дыхания с умеренным увеличением его, которое продолжается несколько часов в зависимости от дозы.

При увеличении доз, начиная со средних порядка 0,3 мг/кг, наблюдается уменьшение возбуждающего и увеличение угнетающего эффекта во всех трех периодах действия лобелина.

При повторном внутривенном введении различных доз лобелина наблюдается усиление угнетающего действия и отсутствие усиления возбуждающего действия.

Лобелин как дыхательный аналептик слабее пикротоксина, коразола и стрихнина. Его терапевтический индекс небольшой — в пределах 5 (А. Н. Кудрин, Г. Т. Пономарева, 1967).

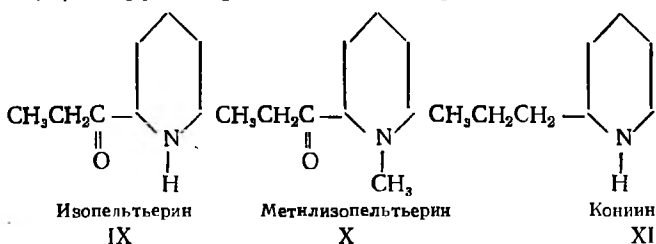
Лобелин, введенный в дозах, возбуждающих дыхание, в незначительной степени ускоряет пробуждение животных, отравленных гексеналом, а в более высоких дозах лобелин не только не спасает животных от гибели, но даже ускоряет ее вследствие развития угнетающего действия на центральную нервную систему (А. Н. Кудрин, 1948).

Кроме лобелина в лобелии одутлой содержится ряд других алкалоидов — производных пиперидина. Большинство из них являются, как и лобелин, β-аминокето-

нами, однако по сравнению с ним они слабее возбуждают дыхательный центр (см. табл. 16).

Кетогруппа, содержащаяся в структуре лобелина, имеет, по-видимому, существенное значение для проявления его возбуждающего действия на дыхание. При замене кетогруппы на спиртовой гидроксил стимулирующий эффект на дыхание полностью утрачивается: гидроксильный аналог лобелина (норлобеланидин) не активен в этом отношении.

К α -аминокетонам растительного происхождения, обладающим никотиноподобным действием, следует отнести ряд алкалоидов, содержащихся в коре гранатового дерева. Это — изопельтьерин (IX), метилизопельтьерин (X) и другие производные пиперидина.



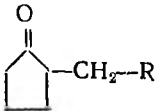

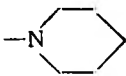
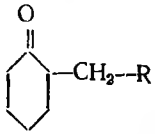

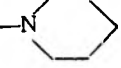
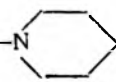




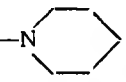
Как известно, экстракт и отвар из коры гранатника (*Cortex Granati*) иногда применяют в качестве глистогонного средства при инвазиях различными ленточными глистами.

Применение препаратов коры гранатника требует большой осторожности в связи с высокой токсичностью алкалоидов, содержащихся в нем. По химическому строению и по действию на организм они близки к кониину (XI). При резорбтивном действии алкалоидов гранатового дерева наблюдаются головокружение, слабость, расстройство зрения, судороги; при тяжелом отравлении развиваются мышечный паралич и остановка дыхания (В. П. Парибок, 1954).

Помимо природных алкалоидов растительного происхождения, существуют многочисленные аминокетоны, полученные синтетическим путем и оказывающие никотиноподобное действие.

Учитывая фармакологические свойства и химическую структуру природного алкалоида лобелина, венгерские исследователи Porszasz, Nador и др. (1955—1958) пред-

**ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА β -АМИНОКЕТОНОВ
С НИКОТИНОПОДОБНОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

Общая формула	-R	Шифр соединения
		N-425
		N-484
		N-428
		NA-66
$R-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$ 		N-550
		NA-109
		N-533
$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}$		N-441
		N-73
	$^+\text{N}\equiv(\text{CH}_3)_2 \cdot \bar{\text{J}}$	NA-102

приняли попытку найти стимуляторы среди синтетических аминокетонов. С этой целью ученые синтезировали и исследовали целый ряд β -аминокетонов, среди которых были обнаружены вещества с никотиноподобными свойствами. Наиболее активные из них приведены в табл. 17.

По химической структуре аминокетоны с никотиноподобной активностью можно разделить на три группы.

К первой группе соединений относятся циклические β -аминокетоны, у которых кетогруппа находится в цикле. Вторая группа β -аминокетонов представляет собой соединения, у которых рядом с кетонной группой стоит гетероциклический радикал. Наконец, третья группа аминокетонов имеет открытую углеродную цепь, соединенную с аминорадикалом; в эту же группу входят кетоны, содержащие четвертичный атом азота. Все эти вещества при внутривенном введении в дозе 0,25—5 мг/кг вызывают у кошек повышение артериального давления, сокращение мигательной перепонки и усиление дыхания. Прессорный эффект этих β -аминокетонов, по-видимому, обусловлен возбуждением симпатических ганглиев и надпочечников, так как он предотвращается введением ганглиоблокирующих средств или удалением надпочечников.

По данным венгерских авторов, β -аминокетоны, приведенные в табл. 17, усиливают дыхание животных, наркотизированных уретаном или хлоралозой, и в этом отношении примерно равны лобелину. Однако по способности восстанавливать дыхание, угнетенное большой дозой морфина (20 мг/кг), они оказались в 2—3 раза слабее лобелина, но не уступали кордиамину. Кордиамин при угнетении дыхательного центра является слабым аналептиком (А. Н. Кудрин, 1948, 1950). Стимуляция дыхательного центра под влиянием β -аминокетонов происходит главным образом рефлекторно вследствие возбуждения каротидных клубочков: предварительная обработка каротидного синуса местным анестетиком кокаином значительно ослабляет возбуждение дыхания, вызываемого этими соединениями.

Наряду с рефлекторным влиянием β -аминокетоны оказывают и непосредственное воздействие на дыхательный центр. В больших, сублетальных дозах они, подобно никотину, вызывают возбуждение центральной нервной системы и клонико-тонические судороги, которые можно устранить введением фенобарбитала.

В результате сравнительного экспериментального изучения ряда β -аминокетонов в клиническую практику был передан в качестве стимулятора дыхания препарат NA-66 (пиперидино-метилциклогексанон), который получил название спирактин или карион.

Карион оказывает лобелиноподобное действие. У наркотизированных животных данный препарат, введенный в дозе 1—5 мг/кг, возбуждает дыхание в такой же сте-

пени, как и лобелин, но более продолжительное время. Наряду с этим карион вызывает умеренное повышение артериального давления, которое не сопровождается его понижением, характерным для действия лобелина. На изолированное сердце лягушки карион не оказывает отрицательного действия даже в концентрации 100 мкг/мл, тогда как лобелин уже в дозе 10 мкг/мл угнетает деятельность сердца и нарушает его ритм.

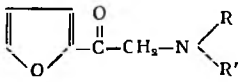

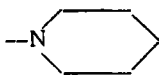
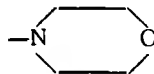
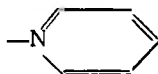
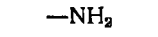
Карион в несколько раз менее токсичен, чем лобелин. Абсолютная смертельная доза кариона при подкожном введении 400 мг/кг, при внутривенном введении 80 мг/кг; для лобелина LD_{100} составляет соответственно 150 и 15 мг/кг. Широта терапевтического действия кариона больше, чем у лобелина. В опытах на кроликах минимальная токсическая доза кариона в 6 раз превышает дозу, восстанавливающую дыхание при угнетении его морфином, тогда как у лобелина токсические дозы лишь в 3—4 раза больше эффективных. Судороги у животных возникают лишь после введения кариона в дозе 100 мг/кг (Porszasz, 1958).

Таким образом, карион имеет некоторые преимущества перед лобелином. Однако он не лишен основного недостатка, характерного для лобелина: при частом повторном введении карион, как и лобелин, не только не усиливает возбуждающего действия на дыхательный центр, но даже вызывает его угнетение.

Изыскания аналептиков, построенных по типу лобелина, шли и среди α -аминокетонов. Исходя из того, что при замене фенильных групп на фуриловые радикалы часто наблюдается повышение фармакологической активности, латвийские химики С. А. Гиллер и Н. О. Салдабол синтезировали ряд третичных и четвертичных аминометил-2-фурилкетонов (табл. 18). Фармакологические исследования, проведенные Н. С. Ратенбергом (1957), показали, что наиболее активным является пиперидинометил-2-фурилкетон (соединение под шифром С-1). Бромистоводородная соль этого препарата в дозе 1 мг/кг повышает артериальное давление и усиливает дыхание. Возбуждение дыхания при этом связано с влиянием препарата на химиорецепторы каротидного клубочка и с его прямым действием на дыхательный центр. Стимуляция дыхания ослабевает, если каротидный синус предварительно обработать новокаином. Препарат С-1 вызывает также сокращение мышцы третьего века вследствие воз-

Таблица 18

**ХИМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ И Н-ХОЛИНОМИМЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
НЕКОТОРЫХ АМИНОМЕТИЛ-2-ФУРИЛКЕТОНОВ**

		Н-холиномиметическая активность
шифр соединения		
C-1		Есть
C-19		Нет
C-20		»
C-21		»

буждения клеток верхнего шейного симпатического ганглия. В концентрации $1 \cdot 10^{-7}$ г/мл он сокращает изолированную прямую мышцу живота лягушки.

Интересно отметить, что по химической структуре этот препарат сходен с соединением NA-109 (см. табл. 17). Различие между ними состоит лишь в том, что первый является α -аминокетоном, второй — β -аминокетоном. По-видимому, сходство радикалов этих соединений обеспечивает одинаковые фармакологические — никотиноподобные свойства, несмотря на различное положение аминорадикала по отношению к кетонной группе.

Н-холиномиметическая активность зависит от структуры аминорадикала и проявляется у кетонов, имеющих остаток пиперидина. Замена пиперидинового радикала пиридиновым (см. табл. 18, соединение C-20) или морфолиновым радикалом (соединение C-19) приводит к утрате никотиноподобных свойств. Соединение с первичной аминогруппой (C-21) также не активно.

Интересную в теоретическом отношении группу аминокетонов составляют соединения, содержащие четвертичный атом азота. Среди них впервые были изучены

алифатические аминокетоны, химическая структура и активность которых представлена в табл. 19 (Edwards, Marsh, 1951; Welsh, Taub, 1951; Ing и др., 1952). Одним из наиболее активных соединений этого ряда оказался 4-кетоамилтриметиламмоний (соединение № 2). Данный γ -аминокетон имеет структурное сходство с ацетилхолином и отличается от него тем, что вместо эфирного кислорода содержит метиленовую группу. Вследствие структурного сходства с медиатором данный γ -аминокетон обладает выраженным холиномиметическим действием, но в отличие от ацетилхолина возбуждает преимущественно Н-холинорецепторы. При внутривенном введении в дозе 50 мкг/кг он вызывает резкий подъем артериального давления и сокращение мигательной перепонки у кошки. Изолированную прямую мышцу живота лягушки γ -аминокетон сокращает в такой же степени, как и ацетилхолин. Вместе с тем этот γ -аминокетон вызывает сокращение изолированного кишечника и угнетение изолированного сердца. Последние два эффекта связаны главным образом с возбуждением Н-холинорецепторов парасимпатических ганглиев; небольшую роль играет и возбуждение М-холинорецепторов. Влияние γ -аминокетона на кишечник и изолированное сердце значительно ослабевает в присутствии ганглиоблокатора — гексония, а остаточный мускариноподобный эффект полностью устраняется при добавлении атропина (Ing и др., 1952).

Кроме γ -аминокетона, были изучены его изомеры и другие соединения с четвертичным азотом. Оказалось, что перемещение кетогруппы в алифатической цепи из 4-го положения в 3-е и далее во 2-е положение, т. е. переход от γ -аминокетона к β - и далее к α -аминокетону, вызывает прогрессивное снижение Н-холиномиметической активности.

Welsh и Taub (1950), используя сердце моллюска *Venus Mercenaria*, на котором можно определять почти исключительно никотиноподобную активность веществ, показали, что аминокетоны № 2, 3 и 6 (см. табл. 19) соответственно в 12, 160 и 620 раз слабее ацетилхолина. Одновременно с ослаблением активности уменьшается токсичность соединений.

Решающим фактором, имеющим значение для проявления Н-холиномиметической активности, является расстояние между кетогруппой и четвертичным атомом азота. В молекуле γ -аминокетона (№ 2) кетогруппа удалена

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ТОКСИЧНОСТЬ

$R-N^+(CH_3)_3 J^-$		Эффект на артериальное давление
№ п/п	R	
1 (ацетилхолин)	$CH_3-CO-O-CH_2-CH_2-$	Прессорный ¹
2	$CH_3-CO-CH_2-CH_2-CH_2-$	Прессорный
3	$CH_3-CH_2-CO-CH_2-CH_2-$	То же
4	$CH_3-CO-CH_2-CH_2-$	Прессорный ¹
5	$CH_3-CH_2-CO-CH-CH_2-$	Депрессорный ¹
6	$CH_3-CH_2-CH_2-\overset{\begin{array}{c} \\ CH_3 \end{array}}{CO}-CH_2$	Прессорный ¹

¹ После атропинизации.

от азота на максимальное расстояние порядка 7 Å (Welsh и Taub). По-видимому, это расстояние является оптимальным и способствует более прочному образованию комплекса молекулы аминокетона с холинорецептором. Важную роль при этом играет кислород кетогруппы, который может присоединиться к рецептору, например, посредством водородной связи (Р. Барлоу, 1959).

Укорочение алифатической цепи β-аминокетона на одну метиленовую группу приводит к усилению мускариноподобной активности при сохранении никотиноподобного действия (ср. соединения № 3 и 4, табл. 19). Так, если β-аминокетон № 3 вызывает у кошек только прессорный эффект, то его низший гомолог — № 4 при внутривенном введении в дозе 0,5 мг/кг оказывает вначале кратковременный депрессорный эффект, который сопровождается в дальнейшем длительным повышением артериального давления. На фоне атропина та же доза соединения № 4 вызывает только прессорный эффект (Ing и др., 1952). Это было подтверждено позднее венгерскими авторами (Porszasz, Nador и др., 1955), которые синтезировали аналогичный препарат (см. табл. 17, шифр NA-102) и нашли, что он усиливает дыхание только у атропинизированной кошки, т. е. никотиноподобный эффект вещества проявляется лишь после блокады М-холинорецепторов.

ЧЕТВЕРТИЧНЫХ АМИНОКЕТОНОВ В СРАВНЕНИИ С АЦЕТИЛХОЛИНОМ

Холиномиметическая активность в молярном отношении				Токсичность (LD ₅₀) в мг/кг при подкожном введении мышам
сокращение		угнетение изолированного сердца		
прямой мыш- цы живота лягушки	изолированной кишки морс- кой свинки	лягушки	кролика	
1	1	1	1	170
0,9	1/80	1/416	1/50	16
0,7	1/670	1/1670	1/250	34
1,4	1/160	1/230	1/70	41
1/700	1/580	1/20000	1/4700	
1/150	1/330	1/5000	1/1660	200

Введение бокового метильного радикала рядом с кетогруппой приводит почти к полной утрате никотиноподобной активности β-аминокетона: соединение № 5 (см. табл. 19) даже в больших дозах — около 50 мг/кг в вену — не вызывает у кошки повышения артериального давления в условиях атропинизации. Одновременно это соединение проявляет весьма слабые мускариноподобные свойства (Ing и др., 1952).

Ароматические α-аминокетоны, содержащие четвертичный атом азота, обладают как никотино-, так и мускариноподобными свойствами (Wong, Long, 1962). Эти соединения при внутривенном введении в дозе 25—500 мкг/кг вызывают повышение артериального давления у наркотизированных и атропинизированных собак. Прессорный эффект блокируется гексонием. Эти аминокетоны, кроме того, вызывают сокращение изолированного кишечника кролика.

Холиномиметическая активность, особенно никотиноподобная, снижается при паразамещении у ароматического кольца (табл. 20). По мнению Wong и Long, снижение никотиноподобной активности связано с уменьшением электронной плотности у кислорода кетогруппы в связи с введением радикалов в пара-положение ароматического кольца.

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХОЛИНОМИМЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
α-АМИНОКЕТОНОВ**

№ п/п	R	Относительная активность	
		Н-холиними- тетическая: прессорный эффект на артериальное давление собак	М-холиноми- тетическая: сокращение изолированной кишки кролика
1	H	100	100
2	4-Cl	88	80
3	4-Br	81	92
4	4-NO ₂	6,4	17
5	2,4-диCH ₃	1,7	58
6	4-NH ₂	>100	»100

Анализируя приведенный выше материал, можно в общих чертах установить определенную зависимость холинимиетической активности от химического строения соединений.

Аминокетоны, имеющие некоторое структурное сходство с алкалоидами группы никотина, оказывают, подобно им, возбуждающее действие преимущественно на Н-холинорецепторы. Кроме того, никотиноподобная активность аминокетонов проявляется, когда кетогруппа включена в цикл или связана с метильным или гетероциклическим радикалом.

Алифатические и ароматические кетоны, содержащие четвертичный атом азота, оказывают наряду с никотиноподобным действием возбуждающее влияние и на М-холинорецепторы.

§ 2. Аминокетоны, угнетающие синтез ацетилхолина (вещества типа гемихолина)

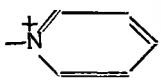
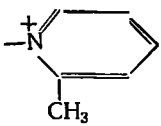
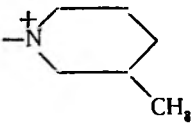
Ароматические α-аминокетоны, как было установлено Long и Wong (1962), обладают выраженным холинимиетическим действием.

Фармакологическая активность совершенно меняется, когда две молекулы таких α-аминокетонов объединяются в одну структуру, связанную между собой ароматическими кольцами (табл. 21).

Таблица 21

ЗАВИСИМОСТЬ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ
И ТОКСИЧНОСТИ ОТ СТРУКТУРЫ АМИНОРАДИКАЛОВ
В РЯДУ АНАЛОГОВ ГЕМИХОЛИНИЯ

№ п/п	$\text{R}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_4-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{R}$		Антагонист	
	R	токсичность LD ₅₀ в мг/кг при внутри- брюшин- ном введе- нии мышам		преимуществен- ный тип действия
1 (НС-3)	$\begin{array}{c} + \\ \\ \text{---N} \begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CH}_3 \end{cases} \end{array}$	0,02	Действие, по- добное эффек- ту гемихоли- ния (НС-3): медленно раз- вивающийся дыхательный и мышечный паралич	Холин
2	$\begin{array}{c} + \\ \\ \text{---N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CH}_2\text{CH}_3 \end{cases} \end{array}$	0,035		
3	$\begin{array}{c} + \\ \\ \text{---N} \begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{cases} \end{array}$	0,15		
4	$\begin{array}{c} + \\ \\ \text{---N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{cases} \end{array}$			
5	$\begin{array}{c} + \\ \\ \text{---N} \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_{10} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{array} \end{array}$	0,12		
6	$\text{---N}^+ \equiv (\text{CH}_3)_3$	0,8	Действие, по- добное эффек- ту тубокура- рина: быстро развивающийся мышечный паралич	Эзерин, прозерин
7	$\text{---N}^+ \equiv (\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$	1,0		
8	$\begin{array}{c} + \\ \\ \text{---N} \begin{array}{c} \text{C}_8\text{H}_{15} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \end{array}$	0,9		

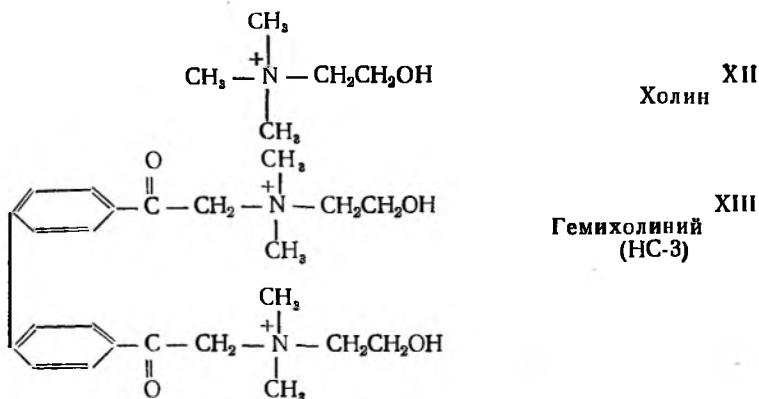
№ п/п	$\text{R}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_4-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{R}$		Антагонист
	R	токсичность LD ₅₀ в мг/кг при внутри- брюшин- ном введе- нии мышам	
9		4,9	Антихолинэсте- разное дейст- вие сильнее, чем у прозе- рина
10		1,5	
11		0,5	

В зависимости от характера аминогруппы такие производные биацетофенона могут проявлять следующие виды фармакологического действия:

- 1) блокада нервно-мышечных синапсов скелетной мускулатуры;
- 2) антихолинэстеразный эффект;
- 3) угнетение синтеза ацетилхолина в холинергических нервных окончаниях.

Впервые эти вещества были синтезированы и изучены американскими учеными Long и Schueler (1954). Оказалось, что четвертичные амины — производные биацетофенона обладают высокой токсичностью и вызывают у животных характерную картину отравления, центральное место в которой занимает нарушение дыхания.

Вследствие того что в структуре этих соединений имеются 2 остатка холина (XII), Schueler (1955) называл эти вещества гемихолинами.



Наиболее активным соединением в этом ряду веществ является гемихолиний № 3 (XIII), который кратко обозначается НС-3 (по начальным латинским буквам, с которых начинаются составные части слова «hemicholinium»).

Летальные дозы гемихолиния № 3 при внутрибрюшинном введении мышам и крысам колеблются в пределах 0,02—0,05 мг/кг. Гибель более крупных животных — собак, кроликов наступает при внутривенном введении НС-3 в дозе 0,05—0,2 мг/кг.

После введения малых доз НС-3 у животных наблюдается постепенно развивающееся угнетение дыхания (Long, Schueler, 1954; Schueler, 1955, 1960). Расстройство дыхания наступает не сразу, а после латентного периода, во время которого животные внешне не отличаются от интактных. Через 10—20 минут после внутривенного введения гемихолиния, дыхание прогрессивно угнетается, появляются асфиктические судороги и спустя 20—120 минут наступает смерть от остановки дыхания. Сердце продолжает работать некоторое время после прекращения дыхания. Если животные выживают после отравления гемихолинием, то они довольно быстро приходят в исходное нормальное состояние. Искусственное дыхание также возвращает животных к жизни.

Медленно развивающийся дыхательный паралич, возникающий от введения малых доз НС-3, является главным образом результатом действия на центральную нервную систему. НС-3 действует на уровне спинного мозга (Schueler, 1955) или на уровне мозгового ствола (Kase,

Borison, 1958). В больших же дозах НС-3 вызывает быстро наступающую нервно-мышечную блокаду, которая значительно усугубляет центральные парализующие эффекты НС-3, однако и в данном случае угнетение дыхательных центров предшествует нервно-мышечной блокаде.

По современным представлениям, в основе механизма действия гемихолина лежит его способность тормозить синтез ацетилхолина, что приводит к нарушению холинергической передачи в синапсах центральной и периферической нервной системы.

Это положение было впервые выдвинуто McIntosh и соавторами и подтверждено ими экспериментально, в частности опытами с перфузией верхнего шейного симпатического ганглия (McIntosh и др., 1956, 1961). Добавление НС-3 в концентрации $2 \cdot 10^{-5}$ М к перфузируемой через ганглий питательной жидкости вызывало резкое уменьшение как выхода, так и содержания ацетилхолина в ганглии. НС-3 почти полностью лишал ганглий его способности синтезировать ацетилхолин. Кроме того, было показано, что НС-3 значительно угнетает синтез ацетилхолина в головном мозгу животных (Gardiner, 1961).

Нарушение дыхания у животных связано с истощением запасов ацетилхолина в синапсах дыхательных нервных путей. Причем, чем выше частота дыхания, тем скорее наступает истощение запасов ацетилхолина. Этим объясняется тот факт, что мелкие животные гибнут раньше и от меньших доз гемихолина, чем крупные животные, имеющие более редкое дыхание.

Угнетающие эффекты гемихолина устраняются или предотвращаются при добавлении холина (Schueler, 1955; С. Н. Голиков, С. И. Локтионов, 1963, 1964).

Возникает вопрос, в каком звене происходит нарушение синтеза ацетилхолина под влиянием НС-3. Как известно, исходным веществом для синтеза ацетилхолина в организме является холин, который подвергается ацетилированию под воздействием фермента холинацетилазы. Этот фермент катализирует реакцию переноса ацетильной группы с ацетил-кофермента А на холин:

$$\text{ацетил-КоА} + \text{холин} \xrightarrow[\text{ацетилаза}]{\text{холин-}} \text{КоА} + \text{ацетилхолин}.$$

Можно допустить три основных механизма тормозящего действия какого-либо вещества на этот синтез: бло-

кирование холинацетилазы; воздействие на кофермент А; влияние на холин.

Вначале предполагалось, что НС-3 обладает способностью угнетать холинацетилазу, конкурируя с холином (ввиду их химического сходства) за присоединение к энзиматическим центрам. Однако такой механизм действия маловероятен, так как в опытах *in vitro* НС-3 очень слабо влияет на синтез ацетилхолина в среде, состоящей из холинацетилазы, ацетил-КоА и холина. В то же время в мозгу и перфузируемом ганглии НС-3 отчетливо угнетает образование ацетилхолина (McIntosh и др., 1956).

Далее было высказано предположение о том, что НС-3, возможно, предотвращает образование ацетил-КоА. Но и эта гипотеза была поставлена под сомнение в связи с общеизвестными сведениями о ключевой позиции ацетил-КоА в различных биохимических процессах. Кроме того, показано, что НС-3 совсем не вмешивается в ацетилирование сульфаниламидов печенью, что является классическим примером механизма, зависящего от кофермента А (McIntosh и др., 1956, 1958).

В связи с этим остается полагать, что механизм действия НС-3 связан с влиянием на холин. McIntosh и соавторы (1958) предполагают, что НС-3 блокирует транспорт холина через протоплазматические мембраны из внеклеточной жидкости внутрь клеток.

Наряду с этой гипотезой имеется и другое объяснение механизма действия НС-3 (McIntosh, 1961). Общеизвестно, что в многочисленных пузырьках, находящихся в пресинаптической зоне нервного окончания, содержатся запасы ацетилхолина. Во время нервного импульса в пресинаптическую аксоплазму поступает холин, который накапливается там и служит сырьем для образования ацетилхолина. При воздействии НС-3 на нервные окончания он, вследствие химического сходства с холином, поступает в пузырьки и накапливается в них, в результате чего в последних уменьшается количество ионов ацетилхолина. Это приводит к тому, что кванты медиатора вместо чистого ацетилхолина начинают содержать примесь НС-3, причем его пропорция возрастает с каждым последующим импульсом, поступающим в синапс. Число квантов медиатора на один импульс как будто не изменяется, но их эффект на постсинаптическую мембрану прогрессивно снижается из-за все большего замещения ацетилхолина гемихолинием.

По мнению McIntosh, изложенная гипотеза хорошо объясняет те эффекты, которые возникают при действии НС-3 на межнейронные и нервно-мышечные синапсы. НС-3 оказывает угнетающее действие на способность нервных клеток высвободить ацетилхолин в том случае, если запасы медиатора быстро расходуются в результате длительной импульсации (McIntosh, 1961). Так, в опытах на кошках с длительным преганглионарным раздражением шейного симпатического ганглия в присутствии НС-3 реакция третьего века постепенно, в пределах 5 минут, начинала падать и вскоре прекращалась совсем. Инъекция холина быстро восстанавливала реакцию мигательной перепонки (С. Н. Голиков, С. И. Локтионов, 1961). На холинергические постганглионарные рецепторы НС-3 не оказывал угнетающего влияния (Wong, Long, 1961).

В опытах с поперечнополосатыми мышцами было установлено, что НС-3 не вызывает полного прекращения проводимости в нервно-мышечных синапсах в том случае, если нервы раздражаются редкими одиночными ударами электрического тока. Когда же нервы раздражаются электрическими ударами с высокой частотой или применяется прерывистая тетаническая стимуляция, НС-3 является весьма активным нервно-мышечным блокаторм (Reitzel, Long, 1959). При частоте раздражения 6 ударов в минуту ED_{50} НС-3 для нервно-мышечного блокирующего эффекта на препарате икроножной мышцы кролика составляет 1800 мкг/кг. При использовании прерывистой тетанической стимуляции с частотой ударов 250 ударов в секунду ED_{50} равняется 24 мкг/кг, причем для развития блокады требовался латентный период 10—15 минут. Введение холина устраняет нервно-мышечную блокаду, вызванную гемихолинием (Long, Evans, Wong, 1967).

НС-3 значительно уменьшает количество ацетилхолина, извлекаемое из мышцы после длительной тетанической стимуляции ее двигательного нерва. Без раздражения нерва НС-3 не влиял на содержание ацетилхолина в мышце (McIntosh, 1961).

Во всех этих случаях эффекты гемихолиния связаны с его пресинаптическим действием, при котором происходит угнетение транспорта холина и истощение запасов ацетилхолина в нервных окончаниях. Однако существуют факты, которые невозможно объяснить с точки зрения

пресинаптического действия и которые свидетельствуют в пользу постсинаптического тормозящего действия НС-3.

При воздействии очень больших доз НС-3 (2—4 мг/кг) нервно-мышечная блокада возникает почти немедленно. Блок, вызванный большими дозами НС-3, устраняется ингибиторами холинэстеразы, прозеринном (Long, 1961). По-видимому, НС-3 подобно тубокурарину блокирует нервно-мышечную проводимость путем угнетения чувствительности концевых пластинок к ацетилхолину. Восстановление потенциалов концевой пластинки и чувствительности ее к ацетилхолину, а соответственно и нервно-мышечная проводимость достигается эзеринном, но не холином (Thies, Brooks, 1961).

Эти факты свидетельствуют в пользу постсинаптического тормозящего действия НС-3. Тем не менее они укладываются в изложенную выше гипотезу (McIntosh), согласно которой гемихолиний накапливается в пресинаптических пузырьках и уменьшает количество ацетилхолина в них. При передаче нервных импульсов в синаптическую щель поступает лишь небольшое количество ацетилхолина, которого недостаточно для возбуждения постсинаптической мембраны. Такой нервно-мышечный блок устраняется ингибитором холинэстеразы, вызывающим накопление и усиление действия ацетилхолина. Однако эта гипотеза не может объяснить, почему только холин, но не ингибитор холинэстеразы, является специфическим антидотом при отравлении гемихолинием, по крайней мере, у большинства видов животных. Лишь у мышей наряду с холином отчетливый антитоксический эффект оказывает эзерин (Schueler, 1955).

В опытах же на морских свинках эзерин даже в сублетальной дозе не снижает гибели животных от НС-3, хотя частично и устраняет нервно-мышечный блок, вызванный гемихолинием (Thies, Brooks, 1961).

Действие гемихолиния на организм не исчерпывается сказанным выше. При инстиляции в глаз НС-3 вызывает отчетливое расширение зрачка у кроликов и кошек. Мидриатический эффект развивается и при парентеральном введении и наблюдается вплоть до остановки дыхания. Этот эффект не обусловлен атропиноподобным или прямым симпатомиметическим действием НС-3 и устраняется холином. Внутриглазное давление остается при этом без изменений (Schueler, 1960). Кроме того, в опытах

in vitro НС-3 проявляет слабую антихолинэстеразную активность. В концентрации $1 \cdot 10^{-3}$ М он угнетает холинэстеразу бычьих эритроцитов на 25%, в то время как эзерин в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ М вызывает угнетение на 67% (Powers и др., 1962).

В опытах на кошках НС-3 при внутривенном введении вызывает небольшое кратковременное снижение артериального давления и несколько усиливает гипотензивный эффект ацетилхолина. Эти эффекты НС-3, вероятно, связаны с его слабым антихолинэстеразным действием (С. Н. Голиков, С. И. Локтионов, 1964).

Таким образом, гемихолиний угнетает синтез ацетилхолина в нервных окончаниях и незначительно угнетает холинэстеразу.

Определенная зависимость фармакологической активности аналогов гемихолиния от химической структуры аминорадикалов видна из табл. 21, составленной нами по данным ряда авторов (Schueler, 1955; Long, 1961; Long, Evans, Wong, 1967).

При изучении различных алкильных, алканольных и гетероциклических аналогов гемихолиния было установлено, что наиболее активными соединениями являются только аминокэтанольные производные. Эти вещества оказывают выраженное действие подобное гемихолинию в том случае, когда в аминорадикале, помимо этанолового радикала, содержатся метильные, этильные группы или пиперидиновый остаток (см. табл. 21, соединения № 1—5).

Аналог гемихолиния, содержащий три этанольных остатка у азота, совершенно не активен.

При удлинении алкильной или алканольной боковой цепи, стоящей у азота, гемихолиниевоподобная активность почти полностью исчезает; так бутиловый и бутаноловый аналоги гемихолиния почти не обладают способностью вмешиваться в холинергическую передачу и лишь в больших, сублетальных дозах вызывают нарушение нервно-мышечной передачи (Long, Evans, Wong, 1967).

Аналоги гемихолиния, у которых катионная часть молекулы представлена триметил- и триэтиламиногруппой или содержит N-этил-морфолиновый радикал, вызывают нарушение нервно-мышечной проводимости подобно тубокурарину (см. табл. 21, соединения № 6—8). Этот эффект предотвращается и устраняется с помощью эзерина или прозерина.

При замене в молекуле гемихолина диметиламиноэтаноловых радикалов пиридином или пиколином образуются соединения с выраженной антихолинэстеразной активностью (см. табл. 21, соединения № 9—11). Гетероциклические аналоги гемихолина угнетают холинэстеразу в опытах *in vitro* в концентрации $1 \cdot 10^{-8}$ — $1 \cdot 10^{-10}$ М; в этих условиях они в 100—1000 раз сильнее по сравнению с прозеринном (Long, 1961, 1967). Эти вещества в ма-

Таблица 22

**ЗАВИСИМОСТЬ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ И ТОКСИЧНОСТИ
АНАЛОГОВ ГЕМИХОЛИНИЯ
ОТ СТРУКТУРЫ ЦЕНТРАЛЬНОГО ЯДРА МОЛЕКУЛЫ**
(по данным Marshall, Long, 1959; Powers, Kruger, Schueler, 1962)

$\text{HOCH}_2\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{N}^+}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{N}^+}}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$			
№ п/п	-R-	нервно-мышечный блок, устраняемый введением холина (относительная активность)	токсичность (LD ₅₀) в мг/кг при внутрибрюшинном введении мышам
1 (НС-3)		1,0	0,06
2		0,3	0,5
3		0,15	0,7
4	$-(\text{CH}_2)_8-$	<1	0,5

лых дозах 1—30 мг/кг вызывают у кошек 5—10-кратное увеличение депрессорного эффекта ацетилхолина. В больших дозах 1—10 мг/кг они вызывают нервно-мышечный блок (Schueler, 1955).

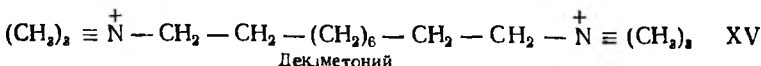
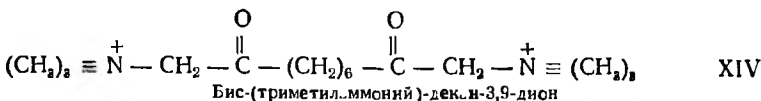
Фармакологическая активность в ряду аналогов гемихолина зависит не только от структуры катионной части молекулы, но и от строения центрального ядра. Установлено, что введение кислородного или метиленового мостика в бифенильное ядро гемихолина хотя и не изменяет характера действия, но приводит к значительному снижению активности (Marshall, Long, 1959). Одновременно с этим уменьшается и токсичность веществ (табл. 22, соединения № 1—3).

По мнению авторов, одной из причин снижения угнетающего влияния этих аналогов гемихолина на нервно-мышечные синапсы является увеличение расстояния между катионными частями молекулы в результате введения кислородного атома или метиленовой группы между ароматическими ядрами. Кроме того, при этом изменяется общая конфигурация молекулы.

По-видимому, у гемихолина (НС-3) расстояние между катионными частями молекулы оптимальное.

Фармакологическая активность гемихолина сохраняется, если бифенильное ядро замещается алифатической цепью, состоящей из шести углеродных атомов (см. табл. 22, соединение № 4). Вероятно, в этом случае расстояние между четвертичными атомами азота существенно не изменяется. Такой алифатический аналог гемихолина проявляет все фармакологические свойства последнего, но уступает ему по активности и обладает меньшей токсичностью. При введении дозы 1 мг/кг он, подобно гемихолинию, вызывает у собак постепенно развивающееся угнетение дыхания, которое останавливается полностью через 100 минут. Токсический эффект, так же как и нервно-мышечный блок, вызванный этим соединением, устраняется холином (Powers и др., 1962).

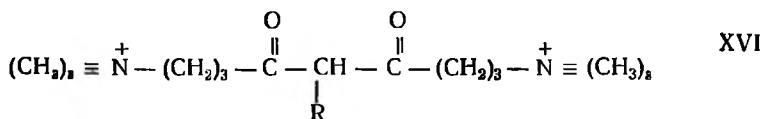
Сходство фармакологических свойств гемихолина и его алифатического аналога обусловлено одинаковым строением их аминорадикалов. При замене диметиламиноэтанола на триметиламмоний алифатический дикетон утрачивает гемихолиниевоподобную активность. Бистриметиламмонийный дикетон (XIV) вызывает нервно-мышечный блок, который в отличие от гемихолина не устраняется, а напротив, усугубляется холином. Паралич дыхания под влиянием этого соединения наступает быстро и также не предотвращается холином (Powers и др., 1962).



Нетрудно заметить, что по химическому строению этот дикетон весьма сходен с декаметонием (XV), типичным представителем миорелаксантов с деполаризующим ти-

пом действия (Barlow, Ing, 1948). Оба соединения содержат одинаковые аммонийные радикалы, соединенные алифатической цепью из 10 углеродных атомов. Сходство в химической структуре определяет одинаковый механизм действия: мышечный паралич развивается в результате стойкой деполяризации концевых пластинок нервно-мышечного синапса.

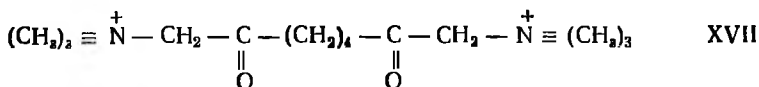
Миорелаксирующий эффект был обнаружен у бис-аммонийных дикетонов, имеющих алифатическую цепь из 9 углеродных атомов (XVI).



Бис-(триметиламмоний)-5-алкил-нонан-4,6-дионы, где R-H или алкнл.

По сравнению с курареподобным действием дитилина эти соединения были менее активны, но обладали большей длительностью действия. Наиболее активным был амилпроизводный дикетон (XVI; R-C₅H₁₁), который вызывал отчетливую миорелаксацию у кошек при внутривенном введении в дозе 0,05 мг/кг (Vuchi и др., 1960).

При укорочении алифатической цепи дикетона до 8 углеродных атомов курареподобное действие исчезает: соединение XVII не активно даже в дозе 10 мг/кг (Bovet и др., 1951).



В том случае, когда алифатическая цепь замещается на бифенильное ядро, миорелаксирующее действие бис-аммонийного дикетона сохраняется, но механизм его становится иным. Как уже отмечалось, бифенильные триалкиламмонийные аналоги гемихолина вызывают нарушение нервно-мышечной проводимости по конкурентному типу действия подобно тубокурарину. Блокирующее действие этих соединений устраняется эзерином или прозерином (см. табл. 21, соединения № 6—7).

Изучение фармакологических свойств гемихолина и его аналогов представляет несомненный интерес не только потому, что эти аминокетоны обладают новым типом механизма действия (угнетение синтеза ацетилхолина),

но и в связи с тем, что, изменяя структуру аминокомпонента и центрального ядра молекулы этих соединений, можно получить вещества с антихолинэстеразным и миорелаксирующим эффектами.

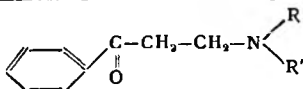
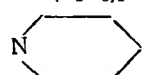

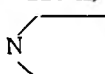
§ 3. Аминокетоны с холинолитическим действием

Среди аминокетонов найдены довольно активные Н-холинолитические вещества, соединений же с выраженным М-холинолитическим (атропиноподобным) действием не обнаружено.

М-холинолитическая активность β-аминокетонов была впервые исследована американскими учеными Denton и

Таблица 23

М- и Н-ХОЛИНОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ β-АМИНОКЕТОНОВ

№ п/п		М-холинолитическая активность ¹	Н-холинолитическая активность ²
1	N(CH ₃) ₂	+	++
2	N(C ₂ H ₅) ₂	+	+++
3		++	+++
4		-	-
5			+
	Спазмолитин	++	
	Пентафен (парпанит)		+++

¹ Расслабление изолированной кишки кролика, спазмированной йодидом фурфурилтриметиламмония (данные Denton и др., 1949, 1950).






² Устранение судорог, вызванных введением никотина у мышей и кроликов (данные Issekutz и др., 1954; Porgasz и др., 1957, 1958).

Условные обозначения: ++++ очень сильная активность, +++ сильная активность, ++ умеренная активность, + слабая активность, - отсутствие активности.

сотрудниками (1949, 1950). Они изучили более 50 соединений. При этом авторы использовали изолированную кишку кролика, спазм которой вызывали йодидом фурфурилтриметиламмония (фурметидом, аналогом бензамона). Оказалось, что некоторые производные пропиофенона заметно ослабляют спазм кишки, вызванный этим холиномиметиком. Наиболее активен был β -пиперидинокетон (табл. 23, соединение № 3), который по силе холинолитического действия примерно равен спазмолитину.

Таблица 24

**M-ХОЛИНОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
АМИНОПРОПИОФЕНОНОВ И ИХ α -ФЕНИЛЗАМЕЩЕННЫХ**

$\begin{array}{c} R' \\ \diagdown \\ N-CH_2-CH-C-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagup \\ R'' \end{array}$			M-холинолитическая активность ¹
№ п/п	$\begin{array}{c} R' \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R'' \end{array}$	R	
1		а) H б) 	— ++
2		а) H б) 	++ ++
3	$\begin{array}{c} H_3C \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ H_3C \end{array}$	а) H б) 	+ +

¹ См. табл. 23.

Диалкиламинокетоны (см. табл. 23, соединения № 1 и 2) были менее активны, а β -морфолинопропиофенон (соединение № 4) совсем не проявлял M-холинолитического действия.

Depton с сотрудниками установили, что морфолиновый гетероцикл вызывает, как правило, резкое понижение и исчезновение M-холинолитической активности кетонов. Однако при введении в α -положение дополнительного фенильного радикала активность повышается: α -фенил- β -морфолинокетон (табл. 24, соединение № 1б)

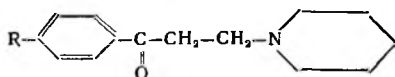
тормозит фурметидный спазм кишечника с такой же силой, как и спазмолитин.

Введение α -фенильного радикала в молекулу β -диметиламино- или пиперидинокетона не оказывает существенного влияния на их холинолитическую активность (см. табл. 24, соединения № 2 и 3).

Введение простых радикалов (галоид, низший алкил, нитрогруппа и др.) в пара-положение у ароматического ядра приводит к ослаблению или полному исчезновению М-холинолитической активности (табл. 25, соединения № 1—8).

Таблица 25

М- и Н-ХОЛИНОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
ПАРАМЕЩЕННЫХ β -ПИПЕРИДИНОПРОПИОФЕНОНА



№ п/п	R	М-холинолитическая активность ¹	Н-холинолитическая активность ²
1	H	+++	++++
2	Cl	—	++
3	Br	+	+
4	CH ₃	+	+
5	C ₂ H ₅	+	—
6	CH ₃ O	—	—
7	OH	—	—
8	NO ₂	—	—

^{1 2} См. табл. 23.

Оценивая по опытам Denton и его сотрудников М-холинолитическую активность β -аминокетонов — производных пропиофенона, можно заключить, что они обладают довольно слабым действием. Лишь некоторые из них по М-холинолитической активности примерно равны спазмолитину. Последний же, как известно, обладает только умеренным атропиноподобным действием (С. С. Либерман, 1950; Т. Н. Томилина, 1951).

Одновременно со слабым М-холинолитическим действием β -аминокетоны, представленные в табл. 23 и 25, оказывают Н-холинолитическое действие, которое выражено у них в большей степени.

Венгерские фармакологи Issekutz, Porszasz и др. (1954) в опытах на изолированном кишечнике кролика и морской свинки обнаружили, что эти β -аминокетоны тормозят спазм, вызванный не только ацетилхолином, но и никотином. При этом для предотвращения никотинового спазма кишечника требуются меньшие концентрации β -аминокетонов, чем для расслабления кишки, спазмированной ацетилхолином. Это свидетельствует об относительной избирательности никотинолитического действия данных β -аминокетонов.

Кроме того, производные пропиофенона (см. табл. 23, 25) уменьшают тремор и судороги, возникающие у кроликов после введения никотина, и защищают мышей от смертельной дозы никотина. Эти факты указывают на центральное Н-холинолитическое действие β -аминокетонов.

Наиболее активен в этом отношении β -диэтиламинокетон (см. табл. 23, соединение № 2), который по силе никотинолитического действия превосходит пентафен (парпанит). Последний был в свое время предложен как активное средство для лечения паркинсонизма.

Венгерские исследователи (Porszasz и др., 1957, 1958) не обнаружили у никотинолитических β -аминокетонов атропиноподобной, адренолитической и антигистаминной активности. В опытах на кошках эти соединения понижают артериальное давление, но не ослабляют гипотензивного действия карбохолина. Следовательно, М-холинолитическое действие β -аминокетонов, обнаруженное в опытах *in vitro*, настолько слабое, что совсем не проявляется в целом организме.

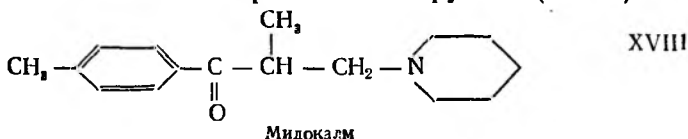
Ганглиоблокирующее влияние этих β -аминокетонов, по мнению венгерских авторов, также отсутствует.

Нам кажется, что с этим заключением окончательно нельзя согласиться, так как трудно представить себе соединение, которое, обладая никотинолитическим действием, не вызывало бы торможения ганглионарных Н-холинорецепторов. Это подтверждается французскими исследователями Mercier и Sestier (1953), которые нашли, что диэтиламинопропиофенон (см. табл. 23, соединение № 2) вызывает отчетливую блокаду парасимпатических ганглиев; он устраняет эффект раздражения блуждающего нерва при сохранении чувствительности периферических М-холинорецепторов. По-видимому, гипотензивный эффект β -аминокетонов, который они вызывают у живот-

ных, связан по крайней мере частично с их ганглиоблокирующим действием.

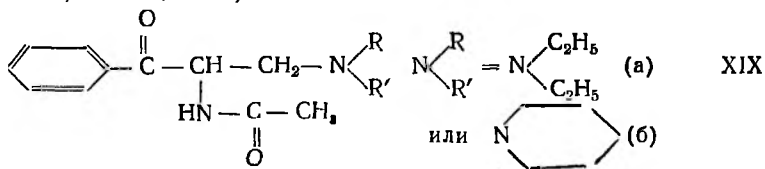
Porszasz с сотрудниками (1957, 1958) нашли, что никотинолитическая активность β -аминокетонов значительно ослабевает при введении простых радикалов в пара-положение у бензольного кольца (см. табл. 25). В этом случае проявляется та же закономерность, которая была обнаружена Denton с сотрудниками при изучении М-холинолитической активности этих же соединений.

Среди пара-замещенных пропиофенона тем не менее нашел практическое применение препарат под названием мидокалм. Он отличается тем, что имеет метильный радикал не только в пара-положении у ароматического кольца, но и в α -положении рядом с кетогруппой (XVIII).



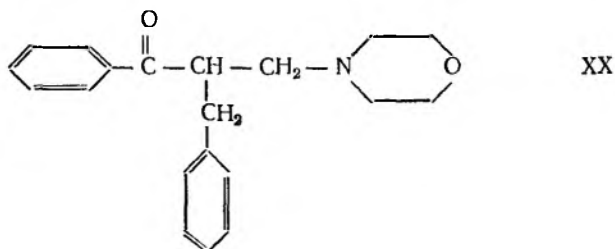
Мидокалм оказывает центральное и периферическое Н-холинолитическое действие: он уменьшает судорожное и токсическое действие никотина и нарушает проведение возбуждения в ганглиях вегетативной нервной системы (Porszasz, Nador и др., 1960). Кроме того, мидокалм обладает рядом свойств, которые позволяют применять его при заболеваниях, сопровождающихся повышением тонуса поперечнополосатой мускулатуры (см. главу VII, § 4). Четкого и полного параллелизма между Н- и М-холинолитической активностью среди рассматриваемых β -аминокетонов не наблюдается. Кроме того, необходимо иметь в виду, что никотинолитическое действие у этих соединений выражено гораздо сильнее, чем М-холинолитическое (атропиноподобное) действие, которое проявляется только в опытах на изолированных органах.

М-холинолитическое действие β -аминокетонов — производных пропиофенона значительно усиливается при введении в α -положение ацетамидогруппы (Ray Chaudhuri, Ghosh, 1951):



Такие соединения (см. XIX а, б) при внутривенном введении животным существенно не изменяют артериального давления, но заметно уменьшают депрессорный эффект ацетилхолина. На изолированном сердце лягушки они уменьшают угнетающее влияние ацетилхолина и частично блокируют реакцию сердца на раздражение блуждающего нерва. Особенно выражены атропиноподобные свойства у пиперидинокетона (см. XIX б), который устраняет вызванную карбохолином остановку сердца и стимулирует сокращения миокарда (A. Bose, S. Bose, 1960).

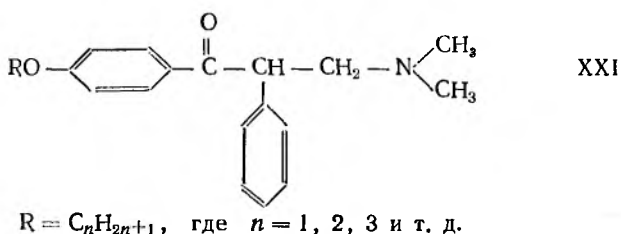
М- и Н-холинолитическая активность, утраченная у β -аминокетона с морфолиновым радикалом, заметно восстанавливается при введении в α -положение бензильного радикала. При внутривенном введении в дозе 5—10 мг/кг такое вещество (XX) вызывает у наркотизированных собак и кроликов понижение артериального давления и устранение эффекта ацетилхолина и никотина (Lespagnol и др., 1960).



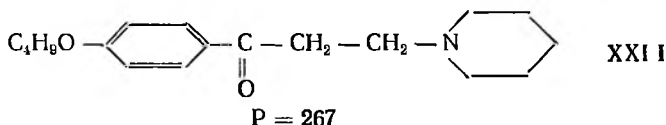
Сила холинолитического действия β -аминокетонов зависит не только от введения в α -положение ароматического или иного радикала. Она в значительной степени определяется радикалом, стоящим в пара-положении у бензольного кольца пропиофенона. Выше уже отмечалось, что простые радикалы в пара-положении ослабляют холинолитическую активность (см. табл. 25). Эта закономерность была подтверждена при изучении пара-алкоксипроизводных α -фенил- β -диметиламинокетонов (XXI).

О. Л. Мнджоян и Г. М. Погосян (1963), исследовавшие эти соединения, нашли, что введение метоксильной группы резко снижает никотинолитическую активность исходного соединения (без алкоксигруппы), которое полностью устраняло эффект субехолина (коркония), стимулирующего Н-холинорецепторы. При удлинении ал-

коксильного радикала от метильного до пропильного никотинолитическая активность увеличивается и имеет наивысшее значение в случае изопропильного радикала (XXI; R-изо-C₃H₇). Последующее удлинение радикала ($n > 4$) приводит к понижению активности. По мнению авторов, появляется возможность восстановления потерянной начальной активности при определенном значении радикала пара-алкоксигруппы.

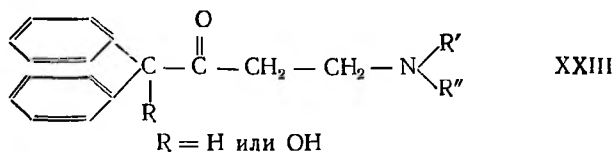


Среди алкокси-β-аминокетонов активное центральное никотинолитическое действие оказывает соединение P = 267, или бутокси-β-пиперидинопропифенон (XXII).

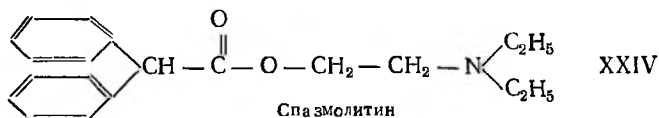


При введении в желудок крысам в дозе 60 мг/кг это соединение полностью устраняет тонические судороги и уменьшает частоту клонических судорог, вызванных внутривенной инъекцией никотина (Orgutt и др., 1963). В опытах на прямой мышце живота лягушки β-аминокетон P = 267 в концентрации 1 : 50 000 наполовину уменьшает контракильную реакцию мышцы на ацетилхолин в разведении 1 · 10⁻⁶ г/мл (Sharma, 1962).

Холинолитическое действие оказывают β-аминокетоны, имеющие два ароматических ядра, присоединенных к углеродному атому рядом с кетогруппой (XXIII).



Такие соединения, содержащие в аминокомпоненте диалкиламинорадикал или гетероцикл, были изучены рядом авторов (Schlesinger, Gordon, 1955; Sprague, Schultz, 1958, и др.). Эти β -аминокетоны по сравнению со спазмолитином (XXIV), имеющим с ними некоторое структурное сходство, значительно слабее тормозят ацетилхолиновый спазм изолированной кишки морской свинки (Marshall и др., 1952).



Дифенильные β -аминокетоны, содержащие гидроксил (XXIII; R = OH) более активны, чем соединения, не содержащие его (XXIII; R = H). Подобно спазмолитину эти аминокетоны обладают не только M-, но и H-холинолитической активностью (Buehler и др., 1961; Н. М. Либман, С. Г. Кузнецов, 1963).

Среди циклических β -дикетонов, синтезированных в Институте органического синтеза АН Латвийской ССР под руководством Г. Я. Ванага, был найден новый класс нейротропных аминокетонов, относящихся к производным фенилиндандиона. Они обладают наркотическими и противосудорожными свойствами, которые подробнее описаны в главе VII (§ 4). Некоторые из этих соединений оказывали выраженное центральное холинолитическое действие. Так, соединения V-31 и V-45 (XXV) при внутривенном введении кроликам в дозе 10—20 мг/кг предотвращают судороги, вызванные никотином. Кроме того, соединение V-31 проявляет M-холинолитическое действие; оно ослабляет судороги, вызванные ареколином (М. Л. Беленький, С. К. Германс, А. К. Арен, Г. Я. Ванга, 1960).

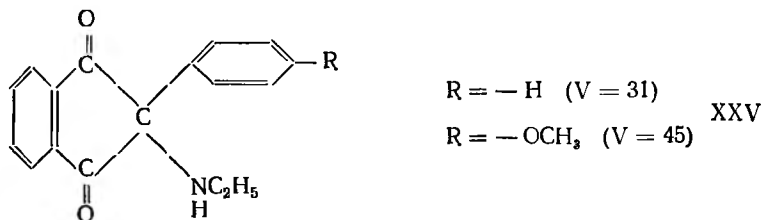








Таблица 26

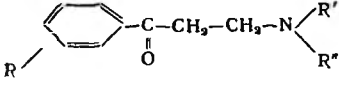




М-ХОЛИНОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АНАЛЬГЕТИЧЕСКИХ
 γ-АМИНОКЕТОНОВ — АНАЛОГОВ ФЕНАДОНА

$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R})-\text{N}(\text{R}')(\text{R}'')$				Относительная активность	
№ п/п	Шифр и название соединения	R	$\text{N}(\text{R}')(\text{R}'')$	М-холино-	анальге-
				литиче- ская ¹	тическая ²
1	10820 Фенадон	CH ₃	N(CH ₃) ₂	1,5	5—10
2	10582 Норфенадон	H	N(CH ₃) ₂	1	3
3	10819	CH ₃		3	5—10
4	10636	H		5	2
5	10805 Дипранопон	CH ₃		1,5	7
6	10495 Hexalgone	H		7	3
7	10600 Phenadoxone	CH ₃		0,5	10
8	10581	H		0,3	5
	Атропин			1000	0
	Лидол			3	1

¹ В сравнении с атропином, активность которого принята за 1000, по способности расслаблять изолированную кишку, спазмированную карбахолином.

² В сравнении с лидолом, активность которого по методу термического болевого раздражения на мышах принята за 1.

ВЛИЯНИЕ НИТРОПРОИЗВОДНЫХ β -АМИНОКЕТОНОВ
НА ПРЕССОРНЫЙ И СУДОРОЖНЫЙ ЭФФЕКТЫ НИКОТИНА

			Влияние	
Шифр соединений	R		на прессорный эффект никотина	на судорожный эффект никотина
НС-1	мета-NO ₂	N(CH ₃) ₂	+	0
НС-2	мета-NO ₂	N(C ₂ H ₅) ₂	+	+
НС-3	мета-NO ₂		+	+
ТГ-6 (фенитрон)	мета-NO ₂		—	—
ТГ-7	пара-NO ₂		—	—

Условные обозначения: + усиление действия; — ослабление действия; — — полное устранение действия; 0 — отсутствие действия.

В опытах на изолированной кишке морской свинки эти соединения умеренно тормозят спазм, вызванный ацетилхолином, и в этом отношении уступают атропину (С. К. Германе, 1960, 1961).

Поиски холинолитических веществ не ограничивались изучением β -аминокетонных, к которым относятся все рассмотренные соединения. Холинолитическими свойствами обладают и γ -аминокетоны, к которым принадлежит фенадон и его аналоги, обладающие морфиноподобным анальгетическим действием (табл. 26). Эти соединения тормозят спастическое сокращение изолированной кишки морской свинки, вызванное карбахолом (Bockmühl, Ehrhart, Schaumann, 1948). В этих условиях они значительно уступают атропину (Schaumann, Lindner, 1951). Так, пиперидиновый аналог фенадона (см. табл. 26, соединение № 5) по способности предупреждать ацетилхолиновую контрактуру изолированной кишки в 140 раз слабее атропина (Loght, Fanelli, 1960).

Характерно, что среди γ -аминокетонов проявляется та же зависимость химической структуры и М-холинолитического действия, которая была обнаружена и у β -аминокетонов.

Так, наименьшая холинолитическая активность наблюдается у морфолинового производного (см. табл. 26, соединения № 7 и 8). Введение в γ -положение дополнительной метильной группы несколько усиливает активность морфолинокетона (см. табл. 26, соединение № 7 ср. с соединением № 8).

Параллелизма между силой анальгетического действия и холинолитической активностью среди γ -аминокетонов не наблюдается.

Слабые холинолитические свойства анальгетика фенадона и его аналогов, по-видимому, не имеют большого практического значения. Однако они являются предметом теоретических исследований, касающихся механизма спазмолитического действия фенадона. Работы такого характера проводятся, например, югославскими фармакологами. Beleslin с сотрудниками (1966), изучив угнетающее действие фенадона на перистальтику изолированного кишечника, пришел к выводу, что этот эффект развивается вследствие конкурентной блокады холинорецепторов и уменьшения выхода ацетилхолина из окончаний холинергических нервов. Кроме того, играет роль и прямое миолитическое влияние фенадона на гладкую мускулатуру кишечника (см. главу IV).

Приведенные в обзоре данные об аминокетонах, оказывающих холинолитическое действие, свидетельствуют о том, что этой активностью обладают главным образом ароматические β - и γ -аминокетоны. Практический интерес представляет Н-холинолитическая активность рассматриваемых соединений, которая обычно выражена сильнее, чем М-холинолитическое действие.

Введение простых радикалов в пара-положение у ароматического ядра, так же как и введение морфолинового гетероцикла в аминокомпонент, ослабляет холинолитическую активность аминокетонов.

Дополнительный ароматический или алифатический радикал, введенный в α -положение по отношению к кетогруппе, а также удлинение и разветвление алкильного радикала, стоящего в пара-положении у ароматического кольца, приводят к усилению холинолитического действия.

§ 4. Холинолитическое действие фенитрона и других нитропроизводных β-аминокетонов

В данном разделе рассматриваются оригинальные нитропроизводные β-аминокетоны. Эти соединения, изученные нами, уже обсуждались с точки зрения их действия на адренорецепторы (см. главу I, § 3). Было показано, что среди них наиболее активным адреноблокирующим действием обладает препарат под названием фенитрон, который представляет собой β-N-гексаметилен-имино-мета-нитропропиофенон.

Фенитрон и другие нитро-β-аминокетоны, отличающиеся структурой аминок компонента или положением нитрогруппы, были исследованы нами в отношении их действия на холинорецепторы. Химическая структура изученных соединений представлена в табл. 27.

В первой серии опытов нами было исследовано влияние этих соединений на токсическое и судорожное действие никотина.

Опыты проводили на белых мышах-самцах с использованием методики внутривенного «титрования» никотина. При этом 0,02% раствор никотина — основания, разведенного на изотоническом растворе хлорида натрия, вводили мышам в хвостовую вену туберкулиновым шприцем с постоянной скоростью 0,005 мл в секунду. Каждое животное получало абсолютную смертельную дозу никотина — 1,5 мг/кг, что составляло 0,18—0,23 мл 0,02% раствора в зависимости от веса мыши (25—30 г). Указанный объем раствора вводили в течение 6—7 минут. При таком медленном вливании никотина судороги у мышей развивались «на игле», т. е. прежде, чем успевали ввести весь объем раствора. В тот момент, когда у животного появлялись первые судорожные движения, регистрировали объем введенного раствора никотина, который принимали за пороговую судорожную дозу никотина.

В контрольной группе животных первые судороги появлялись уже при внутривенном введении 0,06—0,1 мл 0,02% раствора никотина (в среднем 0,082 мл). В пересчете на 1 кг веса пороговая судорожная доза никотина составляла в контроле 2,93 мл/кг.

После внутривенного вливания полного объема раствора никотина в дозе 1,5 мг/кг все животные контрольной группы погибали при явлениях резко выраженных

**НИКОТИНОЛИТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ФЕНИТРОНА
(ПОВЫШЕНИЕ СУДОРОЖНОЙ ПОРОГОВОЙ ДОЗЫ И УМЕНЬШЕНИЕ
ТОКСИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА НИКОТИНА ПОД ВЛИЯНИЕМ ФЕНИТРОНА)**

Доза фенитрона в мг/кг, введенного подкожно за 30 минут до введения никотина	Доза никотина в мг/кг, введенного в вену	Пороговая судорожная доза в мл 0,02% раствора никотина, введенного со скоростью 0,005 мл/сек			Количество мышей погибших/взятых в опыт
		абсолютная		относительная, %	
		мл($M \pm m$)	мл/кг		
Контроль	1,5	0,082 ± 0,004	2,93	100	10/10
10	1,5	0,111 ± 0,007	4,1	140	4/10
30	1,5	0,119 ± 0,004	4,5	153	0/10

клонико-тонических судорог и глубокого угнетения дыхания. Гибель наступала сразу же после введения или через 10—15 секунд после него.

Исследованные β-аминокетоны в дозе 10 или 30 мг/кг вводили мышам подкожно за полчаса до внутривенного вливания никотина.

Результаты, полученные в контроле и в группе животных после введения изучаемых соединений, сравнивали между собой.

Результаты опытов с фенитроном, представленные в табл. 28, показывают, что этот препарат защищает мышей от смертельной дозы никотина. После подкожного введения фенитрона в дозе 30 мг/кг выживают все мыши, отравленные никотином. В группе из 10 животных, которым фенитрон был введен в меньшей дозе — 10 мг/кг, от никотина погибли лишь 4 мыши, однако и у них проявлялось антитоксическое действие фенитрона; гибель этих мышей развивалась позднее, чем в контроле, — только через 40—60 секунд после окончания внутривенного вливания никотина.

Судороги, вызванные никотином, не устраняются введением фенитрона, однако пороговая судорожная доза никотина под влиянием фенитрона значительно повышается (на 40—53% по сравнению с контролем).

В данных условиях опыта при использовании постоянной скорости медленного внутривенного введения никотина это означает, что фенитрон заметно задерживает развитие судорожного эффекта никотина.

Возникновение судорог под влиянием никотина, по современным представлениям, обусловлено преимущественно его действием на центральную нервную систему, где он вызывает возбуждение Н-холинорецепторов. В связи с этим можно заключить, что фенитрон, ослабляющий судорожный эффект никотина, обладает центральным Н-холинолитическим действием.

При изучении других нитро- β -аминокетонов была выявлена определенная зависимость Н-холинолитического действия от химической структуры (А. Н. Кудрин, А. Н. Кост и др., 1962). Оказалось, что никотинолитическое действие β -аминокетона связано с наличием в его молекуле остатка гексаметиленимина. Уменьшение судорожного эффекта никотина отмечено лишь под влиянием фенитрона и его структурного изомера, содержащего нитрогруппу в пара-положении (см. табл. 27, соединение ТГ-7). Перемещение нитрогруппы из мета-положения (фенитрон) в пара-положение (см. табл. 27, соединение ТГ-7) существенно не изменяет характера действия β -гексаметилениминокетона.

Переход от семичленного остатка гексаметиленимина к пиперидину и далее диалкиламиногруппе приводит к полному исчезновению Н-холинолитического действия в ряду нитро- β -аминокетонов. Так, диметиламинокетон (см. табл. 27, соединение НС-1) совсем не влияет на действие судорожной дозы никотина. Соединения, содержащие пиперидин (НС-3) или диэтиламинорадикал (НС-2), не ослабляют, а напротив, усиливают судорожный эффект никотина.

Структура и величина аминокомпонента имеют существенное значение для проявления не только центрального, но и периферического Н-холинолитического действия нитро- β -аминокетонов. Это положение вытекает из второй серии опытов, поставленных с целью выяснения влияния указанных соединений на прессорный эффект никотина.

Опыты проводили на крысах и кошках, наркотизированных уретаном. Никотин вводили внутривенно в дозе 0,1—0,5 мг/кг. Артериальное давление регистрировали в сонной артерии. Сопоставляли величину и длительность прессорного эффекта никотина до и после введения испытуемых веществ.

Было выяснено, что два соединения — фенитрон и β -аминокетон ТГ-7, содержащие в аминокомпоненте

остаток гексаметиленмина, уменьшают прессорный эффект никотина. Из них более активен в этом отношении фенитрон (ТГ-6). После внутривенного введения этого препарата в дозе 5—10 мг/кг величина прессорного эффекта никотина уменьшалась на 20—60% по сравнению с контролем. Одновременно длительность прессорной реакции на никотин уменьшалась в 2—3

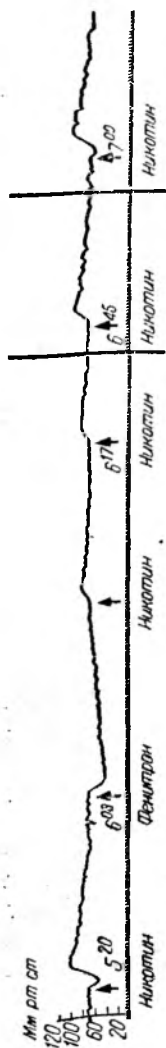


Рис. 10. Уменьшение прессорного эффекта никотина под влиянием фенитрона в опыте на каротизированной крысе. Обозначения кривых (сверху вниз): артериальное давление, отметка времени (4 секунды). Стрелка — обозначено внутривенное введение препаратов: никотин (0,25 мг/кг), фенитрон (10 мг/кг).

раза по сравнению с исходной (рис. 10). После внутривенного введения фенитрона в дозе 20 мг/кг наблюдалось не только ослабление, но и полное устранение прессорного эффекта никотина.

Перемещение нитрогруппы из мета-положения (ТГ-6) в пара-положение (ТГ-7) вызывает ослабление Н-холинолитического действия. Соединение ТГ-7, содержащее в отличие от фенитрона пара-нитрогруппу, только уменьшает, но не устраняет полностью прессорный эффект никотина (А. Н. Кудрин и др., 1962).

С уменьшением величины аминок компонента утрачивается способность нитроаминокетонов ослаблять прессорный эффект никотина. Здесь наблюдается та же закономерность, которая была отмечена при изучении судорожного действия никотина. Соединения НС-1, НС-2 и НС-3, содержащие соответственно диметиламино-, диэтиламино- и пиперидиногруппу, совсем не обладают никотинолитической активностью. Они не только не уменьшают, но напротив, усиливают прессорный эффект никотина (см. табл. 27).

Повышение артериального давления, которое вызывает никотин, обусловлено главным образом возбуждением Н-холиноре-

цепторов симпатических ганглиев и хромаффинных клеток мозгового слоя надпочечников, которые при этом секретируют в повышенном количестве адреналин и норадреналин вследствие прямого воздействия никотина на мозговой слой надпочечников (А. И. Кузнецов, 1928) и в результате рефлекса, возникающего с хеморецепторов каротидного клубочка (С. В. Аничков, 1934).

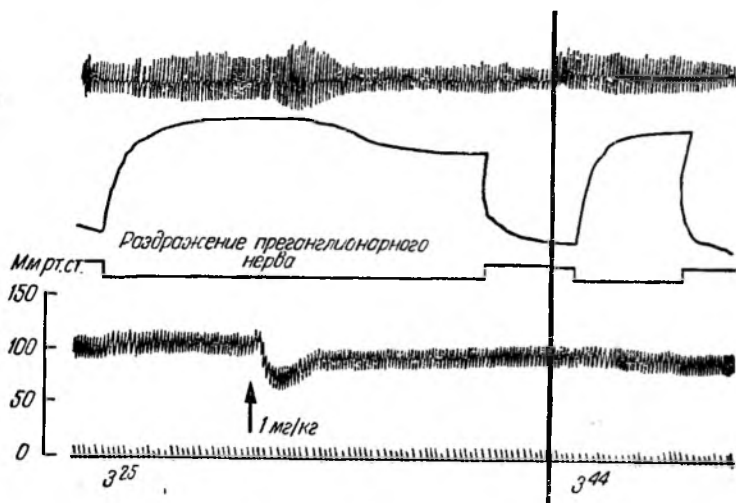


Рис. 11. Влияние фенитрона на дыхание, артериальное давление и тонус третьего ребра при преганглионарном раздражении шейного симпатического нерва в опыте на кошке.

Обозначения кривых (сверху вниз): дыхание, третье ребро, отметка раздражения преганглионарного нерва, артериальное давление, отметка времени (4 секунды). Стрелкой обозначено введение в вену фенитрона (1 мг/кг).

Адреналин и норадреналин, выделяющиеся надпочечниками, а также в окончаниях постганглионарных симпатических нервов, вызывают возбуждение сосудистых α -адренорецепторов, вследствие чего и происходит повышение артериального давления. В связи с этим ослабление прессорного эффекта никотина, происходящее под влиянием фенитрона и его структурного изомера — соединения ТГ-7, можно рассматривать как результат торможения Н-холинорецепторов симпатических ганглиев и мозгового слоя надпочечников.

Учитывая, что фенитрон обладает, кроме того, адrenomитическими свойствами, можно полагать, что в меха-

низме действия фенитрона, помимо угнетения Н-холинорецепторов, играет роль и торможение α -адренорецепторов сосудов. Вероятно, благодаря выгодному сочетанию адренолитического и Н-холинолитического действия, фенитрон не только уменьшает, но и полностью устраняет прессорный эффект никотина, в этом отношении он более активен, чем его пара-нитроаналог ТГ-7, который не обладает адренолитическими свойствами и полностью не

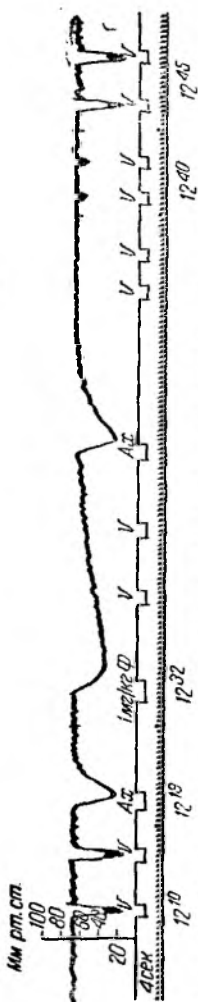


Рис. 12. Влияние фенитрона (1 мг/кг) на депрессорную реакцию, вызванную раздражением блуждающего нерва и введением ацетилхолина (1 мкг/кг) в опыте на наркотизированной крысе.

Обозначения кривых (сверху вниз): артериальное давление, отметка раздражения нерва (V) и введения вещества (Ac — ацетилхолин; Ф — фенитрон), отметка времени (4 секунды).

устраняет эффекта никотина.

Для подтверждения того факта, что фенитрон оказывает угнетающее действие на Н-холинорецепторы вегетативных ганглиев, нами была поставлена третья серия опытов, в которых исследовалось влияние фенитрона на проведение возбуждения в симпатических и парасимпатических ганглиях.

Опыты проводили на кошках и крысах, наркотизированных уретаном. Путем электрического раздражения преганглионарных волокон шейного симпатического ствола у кошек вызывали длительное тоническое сокращение мигательной перепонки. На фоне этой контррактур вводим фенитрон и регистрировали изменение тонуса мигательной перепонки. Под влиянием фенитрона происходит быстрое расслабление тонизированной мигательной перепонки, степень которого зависит от введенной дозы препарата.

При внутривенном введении фенитрона в дозе 1 мг/кг в условиях непрерывного раздражения преганглионарных симпатических волокон тонус мигательной перепонки временно снижается в среднем

на 25% (рис. 11). При увеличении дозы препарата до 10 мг/кг тонус третьего века снижался в этих же условиях на 73% по сравнению с исходным сокращением.

В качестве контроля ганглиоблокирующего действия препарата мы использовали эффекты раздражения постганглионарных волокон и введения адреналина в дозах, которые вызывают сокращение мышцы третьего века.

Оказалось, что фенитрон, введенный на фоне постганглионарного раздражения симпатического нерва, также вызывает расслабление мышцы третьего века. При этом степень расслабления контрактуры мигательной перепонки как в условиях преганглионарного, так и постганглионарного раздражения была практически одинаковой (см. рис. 4, стр. 48).

Одновременно с уменьшением контрактуры мигательной перепонки, вызванной стимуляцией симпатического нерва, под влиянием фенитрона, как уже отмечалось выше, происходит уменьшение сократительной реакции мышцы третьего века на адреналин.

Опыты, проведенные на кошках, не дают основания для вывода о том, что фенитрон блокирует передачу возбуждения в симпатическом ганглии, так как в данных условиях проявляется аденолитическое действие препарата, вследствие которого происходит угнетение проводимости в постганглионарном нервно-мышечном синапсе.

Более четкие результаты были получены при изучении влияния фенитрона на передачу возбуждения в парасимпатических ганглиях. При этом мы использовали методику, позволяющую регистрировать изменение артериального давления в ответ на раздражение преганглионарных волокон периферического отрезка блуждающего нерва.

Оказалось, что фенитрон, начиная с дозы 1 мг/кг, введенный внутривенно, устраняет гипотензивную реакцию, возникающую при раздражении блуждающего нерва у наркотизированных крыс и кошек (рис. 12). При этом полностью сохраняется гипотензивная реакция на введение ацетилхолина. Следовательно, устранение гипотензивной реакции на раздражение блуждающего нерва можно отнести за счет угнетения передачи возбуждения в сердечных ганглиях блуждающего нерва.

Механизм передачи импульсов в ганглионарных синапсах как симпатических, так и парасимпатических нервов идентичен и осуществляется посредством ацетилхо-

лина (А. В. Кибяков, 1933; Eccles, 1944). Поэтому можно заключить, что при введении фенитрона происходит угнетение Н-холинорецепторов как в парасимпатических, так и в симпатических ганглиях.

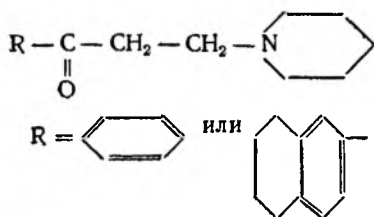
Проведенные опыты дают основание полагать, что фенитрон оказывает умеренное угнетающее действие на Н-холинорецепторы центральной и периферической нервной системы. Н-холинолитическая активность связана с величиной гетероциклического аминорадикала, а также с положением нитрогруппы ароматического ядра. Оптимальным для проявления Н-холинолитического действия нитро- β -аминокетона является наличие в его молекуле остатка гексаметиленimina и мета-нитрогруппы у бензольного кольца.

Глава III

АМИНОКЕТОНЫ С МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ

§ 1. Зависимость местноанестезирующего действия от химической структуры аминокетонов

Аминокетоны, обладающие местноанестезирующим действием, были впервые синтезированы в начале 20-х годов нынешнего столетия немецким химиком Карлом Маннихом. Он разработал оригинальный метод получения β-аминокетонов, названный впоследствии его именем. Этот метод, имеющий значение и в настоящее время, состоит в том, что β-кетооснования образуются в результате конденсации кетонов с формальдегидом и солями первичных или вторичных алифатических аминов. Таким способом были получены β-аминокетоны, оказывающие выраженное местноанестезирующее действие (Mannich, Lammering, 1922):

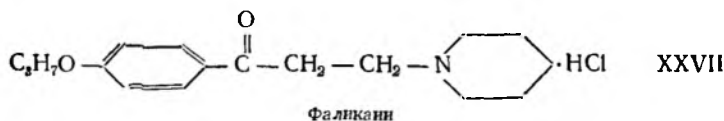


XXVI

Данные вещества (XXVI), не являясь высокоэффективными местными анестетиками, представляли интерес как соединения нового в химическом отношении типа анестезирующих веществ, содержащих в своей молекуле кетогруппу.

С 1949 г. немецкий ученый Profft продолжил работы по синтезу новых местноанестезирующих веществ в этом

классе соединений. С помощью реакции Манниха он получил новый β-аминокетон, впоследствии названный фаликаином. По химической структуре фаликаин является пара-пропокси-β-пиперидинопропиофеноном (XXVII).



По способности вызывать поверхностную анестезию фаликаин в 10 раз активнее, чем кокаин, и на 30% активнее, чем дикаин. Эти данные были получены в опытах на роговице глаза кролика (Nappig, 1952), а также при испытании анестезирующей активности веществ на слизистой оболочке языка человека. На язык исследуемого наносили 0,5 мл испытываемого раствора, через 45 секунд рот прополаскивали и вкусовой пробой определяли силу и длительность анестезии (Profft, 1951, 1952).

По способности вызывать проводниковую анестезию фаликаин в 10 раз превосходит новокаин, что было показано в опытах на седалищном нерве кошки (Nappig, 1952).

Вместе с тем фаликаин обладает довольно высокой токсичностью; он в 4—5 раз токсичнее новокаина при внутривенном введении мышам и крысам. При подкожном способе введения мышам фаликаин в 10 раз, а в опытах на крысах даже в 56 раз токсичнее, чем новокаин.

По сравнению с дикаином фаликаин менее токсичен, но эта разница незначительна.

Гибель животных после введения летальных доз фаликаина наступает при явлениях клонико-тонических судорог и паралича дыхания. Кроме того, фаликаин оказывает угнетающее влияние на сердечную мышцу, вызывая нарушение ритма и возбудимости. На изолированном сердце лягушки фаликаин в 30 раз, а на сердце теплокровных животных — в 5—10 раз токсичнее, чем новокаин (Nappig, 1952).

Фаликаин оказывает местное раздражающее действие, которое обусловлено, по-видимому, наличием в его молекуле пиперидинового цикла. После подкожного введения раствора фаликаина, начиная с 0,25% концентрации и выше, отмечается гиперемия и образование инфильтрата на месте инъекции. При закапывании в глаз

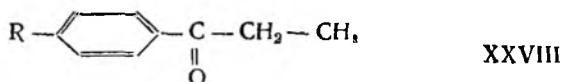
кролика 3—4% растворов фаликаина развивается отек конъюнктивы и помутнение роговицы (Hannig, 1952).

Ценным свойством фаликаина является то, что он оказывает бактерицидное действие, особенно в отношении золотистого стафилококка и кишечной палочки (Profft, 1953).

Фаликаин нашел применение для различных видов местной анестезии. Однако этот препарат имеет ряд отрицательных сторон действия и не удовлетворяет полностью требованиям, предъявляемым к местноанестезирующим средствам. Поэтому поиски лучших местноанестезирующих препаратов, в том числе среди аминокетонов, продолжаются.

Сравнительное изучение β-аминокетонов дает возможность установить некоторую зависимость между химическим строением и анестезирующей активностью.

Hannig (1955) изучал анестезирующую активность веществ, содержащих в своей структуре различные части фаликаина. При этом было установлено, что пропиофенон (XXVIIIa), его пара-оксипроизводное (XXVIIIб) и эфиры, например пара-пропоксипропиофенон (XXVIIIв), не обладают ни проводниковой (опыты на нервно-мышечном препарате лягушки), ни поверхностноанестезирующей активностью (опыты на роговице глаза кролика).

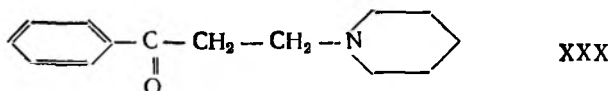


R = H — (a); HO — (б) или C₂H₅O — (в)

Практически отсутствует местноанестезирующая активность у пиперидина (XXIX) и его производных, не имеющих кетогруппы (Hannig, 1955; Profft, 1958).



β-Пиперидино-пропиофенон (XXX), отличающийся от фаликаина отсутствием пропоксигруппы в бензольном кольце, вызывает анестезию роговицы глаза кролика, но действует в 10 раз слабее фаликаина (см. XXVII). Однако раздражающее действие на слизистые оболочки и токсичность этого соединения меньше, чем у фаликаина (Hannig, 1955).

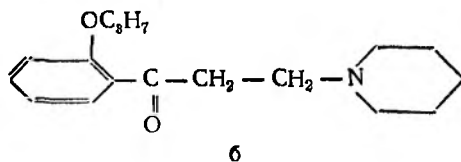
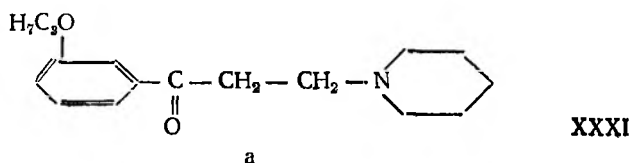


Сравнительное изучение местноанестезирующих свойств этих двух соединений показывает, что качественное значение имеет наличие аминокомпонента в β -положении пропиофенона. Наличие пропоксигруппы в молекуле фаликаина имеет лишь количественное значение для анестезирующего эффекта.

Восстановление β -кетооснований ведет к образованию соответствующих аминоспиртов, которые совершенно не имеют анестезирующих свойств (Mannich, Lampiering, 1922). Замена кетогруппы метиленовой приводит к полному устранению анестезирующего эффекта (Profft, 1954). Наличие только аминокруппы недостаточно для проявления анестезирующего эффекта.

В молекуле фаликаина и других родственных ему соединений решающее значение для проявления местного анестезирующего действия имеет сочетание аминокруппы с кетогруппой, стоящей в боковой алифатической цепи у ароматического ядра.

Положение пропоксигруппы в бензольном кольце β -аминокетонов имеет большое значение как для проявления специфической фармакологической активности соединения, так и для наличия побочного, отрицательного действия. Эти видно из сопоставления фаликаина и его стереоизомеров, содержащих пропоксигруппу в мета- или орто-положении.

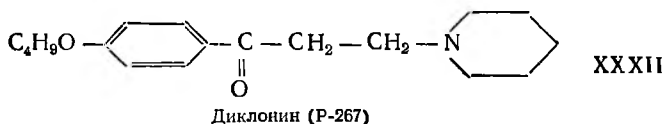


Мета-пропоксисоединение (XXXIa) обладает более слабой, чем у фаликаина, местноанестезирующей активностью. Орто-пропоксисоизомер (XXXIб) совсем не ока-

зывает анестезирующего действия. Таким образом, наибольшая анестезирующая активность в ряду стереоизомеров фаликаина наблюдается при положении пропоксигруппы в пара-положении (фаликаин). При замещении мета-положения анестезирующее действие ослабевает, орто-производные совсем неактивны.

Оба изомера (XXXIa, б) менее токсичны, чем фаликаин. Однако местным раздражающим действием на слизистые оболочки обладает в большей степени орто-пропоксисоединение (Hannig, 1955).

Несколько другая закономерность отмечена среди бутоксианалогов фаликаина. Пара-бутокси-β-пиперидинопропиофенон (XXXII), получивший фармацевтическое название диклонин, более активен, чем фаликаин. Диклонин оказывает такое же анестезирующее действие на язык человека, как и фаликаин, но обладает большей продолжительностью. Диклонин несколько более токсичен, чем фаликаин, но обладает меньшим раздражающим действием (Profft, 1952; Hannig, 1955).

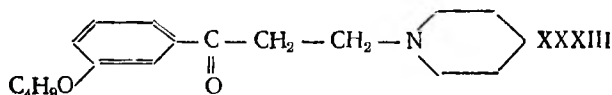


По способности вызывать анестезию роговицы глаза у морской свинки диклонин в 10 раз активнее кокаина и в 5 раз активнее ксикаина. Диклонин оказывает более сильную по сравнению с новокаином проводниковую анестезию в опытах на поясничном сплетении у лягушек (Sharma, 1962).

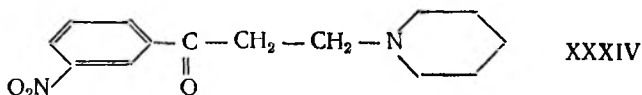
Диклонин, как и фаликаин, обладает значительной антимикробной активностью по отношению к ряду микроорганизмов (Florestano, Bahler, 1956, 1957).

В результате указанных положительных свойств диклонин был рекомендован для применения в качестве местноанестезирующего средства (Abreu, Richards и др., 1955; Merifield, Johnson, 1961). Особенностью данного препарата является медленное развитие действия. Так, при закапывании 1% раствора диклонина в глаз человеку анестезия роговицы начинается лишь через 4—8 минут и продолжается 30—40 минут. По силе и продолжительности действия 1% раствор диклонина равен 4% раствору кокаина (Aroga, Sharma, 1955).

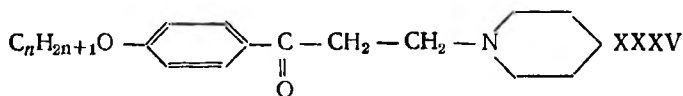
Изомер диклонина, содержащий бутокси группу в мета-положении (XXXIII), оказывает еще более сильное анестезирующее действие. Это соединение в 25 раз активнее кокаина при поверхностной анестезии и в 29 раз активнее новокаина при инфильтрационной анестезии. Наличие бутокси группы в мета-положении приводит одновременно к значительному снижению токсичности: соединение XXXIII в 1,8 раза менее токсично, чем фаликаин (Celadnik, Palat и др., 1957).



Бутокси-, как и пропоксигруппа, обязательно необходима для сохранения местноанестезирующей активности β -аминокетона. При замене бутокси группы в мета-положении нитро группой, как у соединения XXXIV, анестезирующая активность исчезает (Celadnik и др., 1957).



Сила и длительность анестезирующего действия β -аминокетонов зависит от количества углеродных атомов в алкоксигруппе, находящейся у ароматического кольца. В ряду гомологов фаликаина (XXXV) при изучении их поверхностно-анестезирующего действия на слизистой языка человека выявлены следующие закономерности (Profft, 1951; Profft, Jumar, 1956).



где $n=1, 2, 3, \dots, 12$.

При увеличении количества углеродных атомов в пара-алкоксигруппе увеличивается анестезирующая активность; особенно резко она возрастает при переходе от этокси- ($n=2$) к пропоксисоединению ($n=3$).

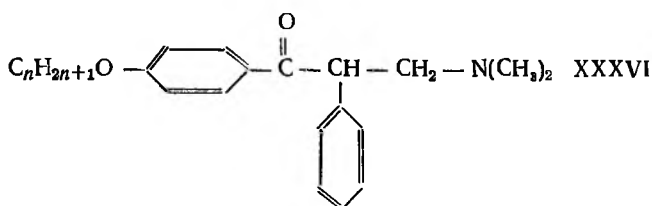
При дальнейшем увеличении количества углеродных атомов сила анестезии продолжает возрастать, однако одновременно с этим отмечается увеличение раздражающих свойств и токсичности соединений. Максимальная

сила анестезирующего действия наблюдается у амилокси-соединения ($n = 5$).

Гомологи фаликаина, у которых значение n находится в интервале между 3 и 8, мало отличаются друг от друга по силе вызываемой ими анестезии. При дальнейшем удлинении углеродной цепи алкоксигруппы ($n > 8$) наблюдается значительное уменьшение силы анестезирующего действия. Так, дециловый гомолог ($n = 10$) фаликаина равен по силе действия метоксисоединению ($n = 1$).

Продолжительность анестезирующего действия в ряду гомологов фаликаина закономерно увеличивается при переходе от метоксисоединения вплоть до децилокси-соединения ($n = 10$). При дальнейшем увеличении количества углеродных атомов алкоксигруппы ($n > 10$) анестезирующая активность почти полностью исчезает.

Подобная зависимость анестезирующей активности от количества углеродных атомов в алкоксигруппе β -аминокетонов отмечена многими исследователями (Hannig, 1955; Abreu, Richards и др., 1955; Hannig, Kagaу, 1958).



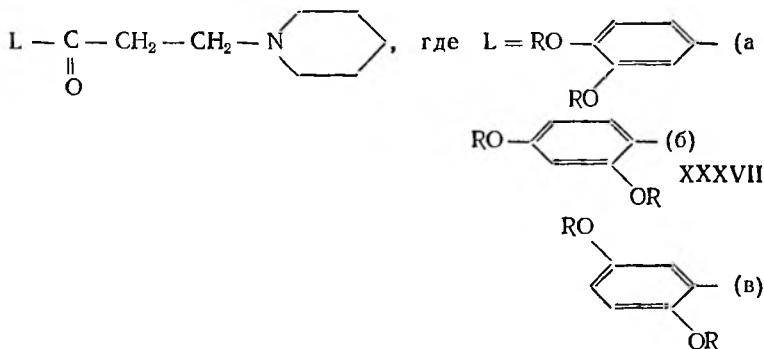
где $n = 1, 2, \dots, 6$.

О. Л. Мнджоян и Г. М. Погосян (1960), изучая ряд алкоксипроизводных α -фенил- β -аминокетона (см. XXXVI), нашли, что анестезирующий эффект, измеренный на роговице глаза кролика методом Ренье, резко повышается при удлинении алкильного остатка. Высокая активность сохраняется примерно на одном уровне у бутокси-, амилокси- и гексилоксипроизводных ($n = 4, 5$ и 6). Интересно отметить, что одновременно с введением этих радикалов снижается и токсичность соединений. Токсичность n -амилоксипроизводного примерно в $2^{1/2}$ раза ниже, чем у этоксипроизводного. Дальнейшее увеличение алкильной цепи ведет к резкому снижению активности. Замена диметиламинорадикала остатком пиперидина обеспечивает повышение анестезирующей активности и снижение токсичности. Соединения этого ряда (XXXVI)

нестойкие, скорость разложения их с образованием ненасыщенных алкоксикетонов возрастает с удлинением алкильного остатка в алкоксигруппе.

Сравнение *n*-алкокси-β-аминокетонов и соответствующих им изоалкоксисоединений не обнаруживает строгого соответствия в специфической активности и токсичности. В одних случаях можно наблюдать уменьшение анестезирующей активности, в других — увеличение ее. Так, у изомера фаликаина с разветвленной пропоксигруппой анестезирующая активность снижается в 3 раза, а токсичность только в 2 раза по сравнению с самим фаликаином. Разветвление бутоксигруппы не вызывает существенного изменения активности и токсичности по сравнению с *n*-бутоксисоединением (Hannig, 1955).

Для изучения зависимости анестезирующих свойств от наличия в молекуле фаликаина двух алкоксигрупп были испытаны β-аминокетоны (XXXVII), являющиеся дизфирами ряда пирокатехина (а), резорцина (б) и гидрохинона (в).

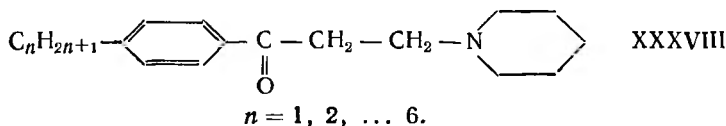


Сильное анестезирующее действие сохраняется лишь для тех веществ, которые, как и фаликаин, имеют алкоксигруппу в параположении. Вторая алкоксигруппа проявляет максимальный эффект в том случае, если она находится в орто-положении. Таким образом, производные резорцина (XXXVIIб) оказывают более сильное анестезирующее действие, чем соответствующие производные пирокатехина (XXXVIIа). Производные гидрохинона (XXXVIIв) наименее активные анестезирующие вещества. По сравнению с фаликаином эти соединения вызывают менее глубокую анестезию (Profft, 1956).

Наряду с диэфирами были исследованы и некоторые моноэфиры диоксисоединений. Монопропиловый эфир резорцина несколько активнее фаликаина. В целом моноэфиры более активны, чем диэфиры, т. е. наличие свободной гидроксильной группы в бензольном кольце фаликаина усиливает анестезирующие свойства соединений.

Введение метильного радикала в орто- или мета-положение у ароматического кольца фаликаина ведет к увеличению анестезирующей активности в $1\frac{1}{2}$ —2 раза при незначительном изменении токсичности. Введение двух метильных групп в бензольное кольцо фаликаина приводит к уменьшению анестезирующего действия (Profft, 1952, 1954; Hannig, 1955).

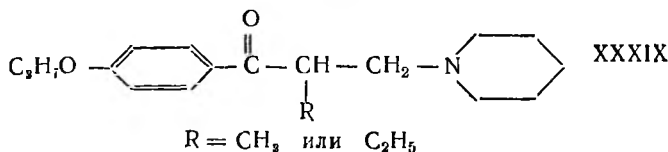
β -Аминокетоны, имеющие в пара-положении бензольного кольца алкильный радикал, менее активны, чем соответствующие соединения с алкоксигруппой.



Любое из веществ данного ряда (XXXVIII) оказывает более слабое анестезирующее действие, чем фаликаин. Среди них наиболее активно в этом отношении пара-бутилпроизводное (Profft, Kretschman, 1961).

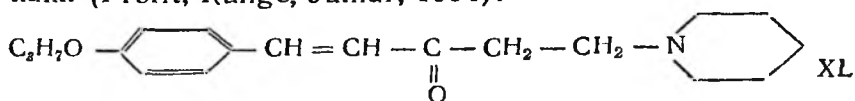
Перемещение алкильного радикала у бензольного кольца из пара- в мета- и особенно в орто-положение значительно снижает анестезирующую активность β -аминокетонов (Profft, 1954).

При введении алкильного радикала в молекулу фаликаина в боковую цепь рядом с кетогруппой (XXXIX) анестезирующий эффект соединения ослабевает. Возможно, это связано с изменением положения данной группы в пространстве (Hannig, 1955).

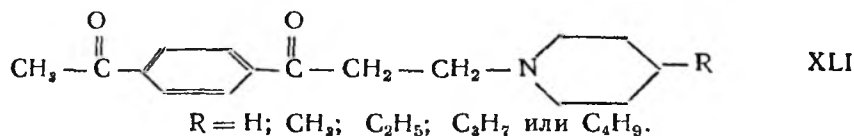


Удаление кетогруппы от бензольного кольца и введение винильной группы приводит к заметному снижению

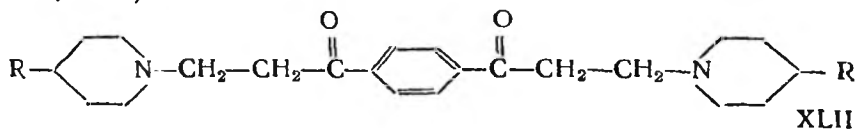
анестезирующей активности. Такой β -аминокетон (XL), отличающийся от фаликаина только дополнительной винильной группой, гораздо менее активен, чем фаликаин (Profft, Runge, Jumar, 1954).



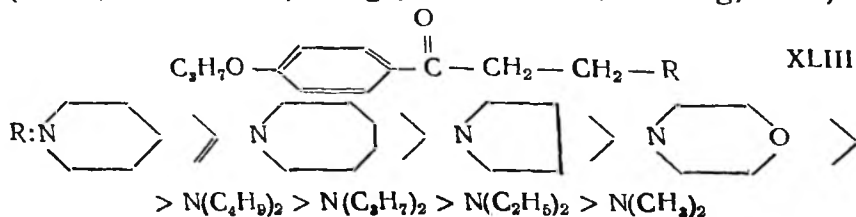
Ацетильные производные алкилпиперидинопропиофенона (XLI) обладают слабыми анестезирующими свойствами. При исследовании данных производных на слизистой оболочке языка анестезирующая активность исходного соединения — пара-ацетил- β -пиперидинопропиофенона (XLI; R = H) примерно равна кокаину. Введение в пиперидиновый цикл алкильных радикалов при увеличении числа атомов в радикале от 1 до 4 несколько повышало силу и длительность анестезии. Однако все эти соединения были значительно слабее фаликаина (Profft, Hoffmeister, 1961).



β -Аминокетоны — производные дипропионилбензола, содержащие два остатка алкилпиперидина (XLII), по силе и длительности анестезии приближаются к кокаину, но значительно уступают фаликаину (Profft, Hoffmeister, 1961).



Характер аминокомпонента существенным образом влияет на анестезирующую активность β -аминокетонов (Profft, 1954; Profft, Runge, Jumar, 1954; Hannig, 1955).

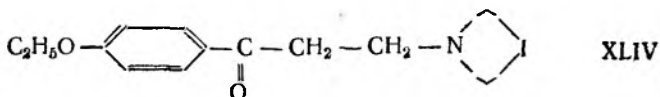


При введении различных аминокомпонентов в молекулу пара-пропокси-β-аминопропиофенона (XLIII) максимум анестезирующего действия при испытании на слизистой оболочке языка наблюдался у соединения с пиперидиновым циклом, т. е. у фаликаина. При переходе к гексаметиленминокетону отмечалось ничтожное уменьшение активности. Более выраженное уменьшение активности наблюдалось при введении пирролидина, далее в порядке уменьшения активности располагались соединения, имеющие морфолиновый, дибутил-, дипропил-, диэтил- и диметиламиноновый радикал.

β-Диалкиламинокетоны, имеющие ациклический азот, по силе и длительности анестезирующего действия значительно уступают фаликаину и другим кетонам с азотсодержащим гетероциклом (Celadnik, 1957; Hannig, Kagan, 1958; Profft, 1959).

Следует подчеркнуть, что указанные данные об изменении активности в зависимости от аминокомпонента (XLIII) получены при испытании анестезирующего действия соединений на слизистой оболочке языка человека и нуждаются в дополнительной проверке с использованием других, более точных, методов изучения анестезирующей активности веществ. Таким методом является, например, определение поверхностноанестезирующего действия веществ на роговице глаза животных. Используя этот метод, Н. Г. Слюсарь (1967) в нашей лаборатории удалось показать, что рост анестезирующей активности в ряду β-аминокетонов — аналогов фаликаина продолжается при переходе от пиперидина к семи-членному остатку гексаметиленмина.

Полагая, что дальнейшее увеличение количества углеродных атомов в азотсодержащем гетероцикле может привести к усилению анестезирующей активности, американские исследователи Luts и Nobles (1965) синтезировали ряд β-аминокетонов, содержащих восьми-членный остаток гептаметиленимина. Однако эти вещества, примером которых может служить соединение XLIV, совершенно лишены анестезирующего действия и, кроме того, мало активны по другим фармакологическим показателям

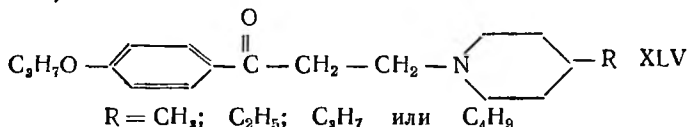


Таким образом, максимальная активность β-аминокетонов проявляется при наличии остатка гексаметилен-имина. Дальнейшее увеличение числа углеродных атомов в циклическом аминоконпоненте нецелесообразно.

Переход от третичного к четвертичному атому азота в аминоконпоненте фаликаина ведет к заметному снижению анестезирующей активности (Profft, 1954).

Сравнительное изучение производных β-пиперидино-кетонов, имеющих алкильные радикалы у пиперидинового кольца, показало, что для анестезирующей активности соединений имеет большое значение как структура радикала, так и положение его.

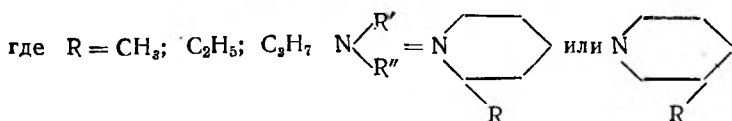
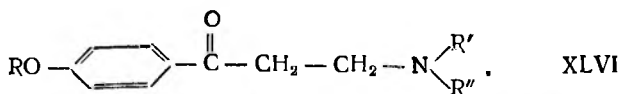
Введение алкила в 4-е положение пиперидинового цикла обычно приводит к повышению анестезирующей активности. Так, 4-алкилпиперидинопроизводные фаликаина (XLV) обладают более выраженной анестезирующей активностью по сравнению с самим фаликаином (Celadnik и др., 1957; Profft, 1958). При этом происходит увеличение как силы, так и длительности анестезии, особенно заметное при введении в 4-е положение пиперидинового цикла бутильного радикала (Profft, Zschumel, 1961).



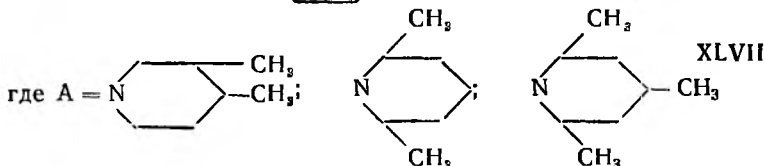
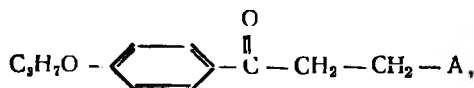
В отношении 4-метилпиперидинового производного (XLV; R = CH₃) имеются противоречивые данные. При испытании его на слизистой оболочке языка установлено, что это соединение уступает фаликаину по силе и длительности анестезирующего действия (Profft, 1958; Profft, Schulz, 1961). Однако в опытах на роговице глаза было отмечено, что это же соединение обладает более выраженной анестезирующей активностью по сравнению с фаликаином (Celadnik, Palat, Sekera, Vrba, 1957).

Противоречивость этих данных обусловлена применением различных методик. По-видимому, метод определения анестезирующего действия веществ на роговице глаза дает более точные результаты.

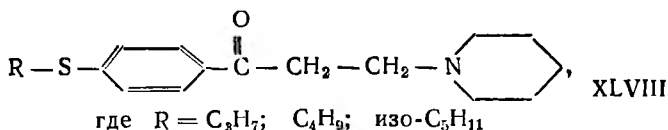
Введение алкильного радикала во 2-е или 3-е положение пиперидинового цикла (XLVI) обычно вызывает ослабление анестезирующей активности (Celadnik и др., 1957; Profft, Soli, 1960; Profft, Schulz, 1961).



Производные фаликаина с двумя или тремя метильными радикалами у пиперидинового кольца (XLVII) приблизительно равны фаликаину или более активны по сравнению с ним (Čeladnik и др., 1957; Profft, 1958; Profft, Schulz, 1961).



В попытках получения высокоэффективных местных анестетиков исследователи постоянно обращаются к модификации структуры фаликаина. Так, были изучены производные фаликаина, у которых пара-алкоксирадикал замещен алкилмеркапторадикалом (XLVIII)



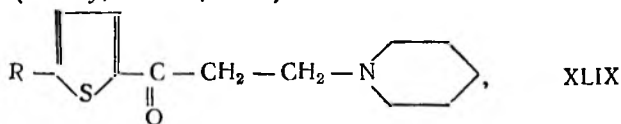
При определении анестезирующей активности на языке человека было найдено, что некоторые из этих соединений, в частности бутил- и изоамилипроизводные, по силе и особенно по длительности вызываемой ими анестезии превосходят фаликаин (Profft, 1953).

Однако по сравнению с соответствующими кислородсодержащими соединениями тиопроизводные фаликаина существенно не отличаются при определении их местно-анестезирующей активности на роговице глаза (Hannig, 1955; Čeladnik и др., 1958).

Токсичность тиопроизводных фаликаина при подкожном введении мышам в 2—3 раза меньше, чем у соответствующих алкокси-соединений. При введении же в вену токсичность тиосоединений снижается незначительно. Например LD_{50} для бутилтиопроизводного при внутривенном введении мышам составляет 28 мг/кг, в то время как у соответствующего ему бутоксисоединения — 20 мг/кг. В других случаях токсичность тиосоединений даже повышается. Так, LD_{50} изоамилтиопроизводного составляет 26 мг/кг, у соответствующего ему изоамилоксисоединения — 32 мг/кг (Profft, 1953).

В связи с этим можно заключить, что замена алкокси на алкмеркапторадикал в ряду производных фаликаина не дает ощутимых преимуществ.

β -Аминокетоны, имеющие незамещенное ядро тиофена (XLIX; R = H), обладают слабой анестезирующей активностью (Levvy, Nisbet, 1938).

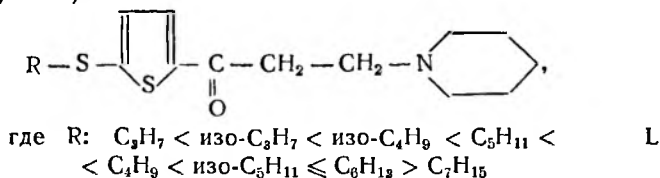


где R: H < C₂H₅ < C₃H₇^н < C₄H₉ < изо; C₄H₉ > C₅H₁₁^н > изо-C₅H₁₁

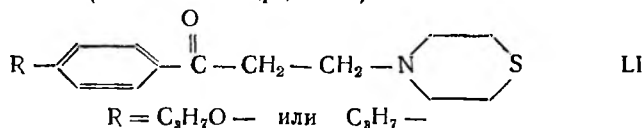
Введением алкильного радикала во 2-е положение тиофенового ядра может быть достигнуто заметное повышение активности. При этом анестезирующее действие на слизистой оболочке языка человека увеличивается при переходе от этилового радикала к пропиловому и далее к бутиловому радикалу. Максимальная же активность наблюдается у изобутилтиофенового соединения. Дальнейшее увеличение числа углеродных атомов в алкильном радикале у тиофенового ядра приводит к снижению активности. Так, изоамилсоединение действует почти так же, как и пропилсоединение. Однако ни одно из этих веществ не превосходит фаликаин по силе и длительности анестезии (Profft, 1958).

Несколько другая зависимость найдена в ряду β -аминокетонов, содержащих алкилтиогруппу во 2-м положении тиофенового ядра (L). Анестезирующая активность нарастала от пропилтиосоединения к бутил- и амилтиосоединению и была наибольшей у гексилтиопроизводного, который лишь немного уступает фаликаину по силе и значительно превосходит его по продолжительности анестезирующего действия. При дальнейшем увеличении

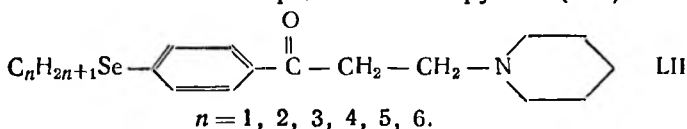
количества углеродных атомов в алкилтиорадикале происходит резкое ослабление силы, но одновременно с этим увеличивается длительность анестезирующего действия (Profft, 1958).



Аминокетоны, имеющие атом серы в азотсодержащем гетероцикле (LI), в 3—4 раза более активны и наряду с этим менее токсичны, чем соответствующие им кислородсодержащие соединения с остатком морфолина. Однако эти β-аминокетоны менее активны по сравнению с фаликаином (Čeladnik и др., 1958).



Сравнительно недавно (Happig, 1963, 1964) были синтезированы и изучены аналоги фаликаина, содержащие атом селена вместо кислорода алкоксигруппы (LII).



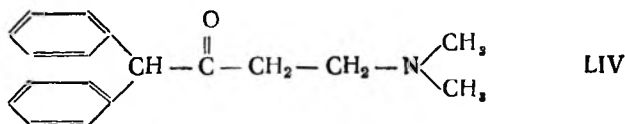
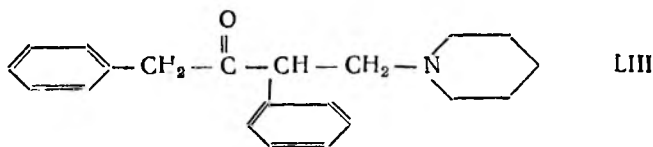
Анестезирующие свойства 0,1% растворов этих соединений определялись методом Ренья на роговице глаза кроликов. При этом оказалось, что все соединения этого ряда, за исключением малоактивного метилселенопроизводного ($n = 1$) обладают значительной силой анестезирующего действия. Пропилселенокетон ($n = 3$), соответствующий фаликаину, почти не отличается от него по анестезирующим свойствам, но в 1½ раза менее токсичен. Бутил-, амил- и особенно гексилселенопроизводные ($n = 4, 5$ и 6 соответственно) превосходят фаликаин по длительности анестезирующего действия и, кроме того, в 2—3 раза менее токсичны, чем фаликаин. Длительность анестезии возрастает с увеличением количества углеродных атомов в алкилселеногруппе.

Введение атома селена вместо кислорода в молекулу β -аминокетонов не приводит к заметному увеличению анестезирующей активности.

Следует отметить, что приведенные здесь зависимости действия от химической структуры аминокетонов установлены в основном при изучении их поверхностноанестезирующей активности. В случае же проводниковой и инфильтрационной анестезии отмеченные закономерности не всегда проявляются, что объясняется различием в механизме действия этих веществ и проникновения их в нервные рецепторы и проводники.

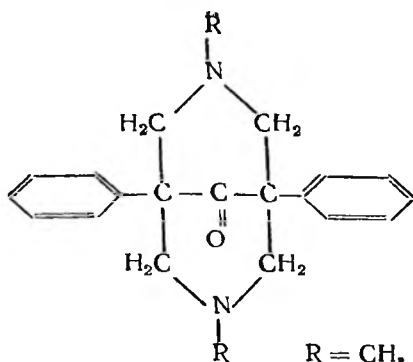
С целью создания активных местноанестезирующих соединений исследователи различным образом модифицируют структуру β -аминокетона.

Так, был синтезирован ряд оснований Манниха, которые содержат два ароматических ядра (Wilson, Kyi, 1952).



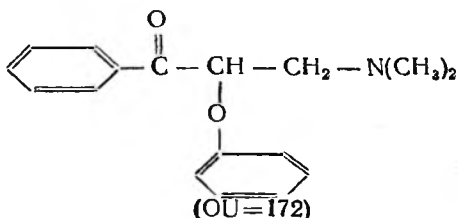
Два соединения из этого ряда (LIII и LIV) в 4—5 раз превосходят новокаин и лишь в 2 раза уступают совкаину (цинхокаину) в отношении инфильтрационной анестезии у морских свинок. Поверхностноанестезирующая активность этих β -аминокетонов на роговицу глаза морской свинки значительно меньше и составляет только $\frac{1}{8}$ активности совкаина. Недостатком этих соединений является неустойчивость их растворов, что лишает их практического значения (Marshall и др., 1952).

Бициклические β -аминокетоны (биспидины, LV) обладают более выраженной активностью по сравнению с новокаином при инфильтрационной анестезии, но значительно уступают совкаину в отношении поверхностноанестезирующей анестезии на роговице глаза у морских свинок (Marshall и др., 1952).



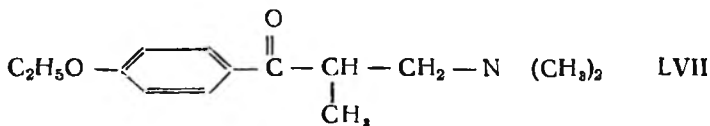
LV

Местноанестезирующей активностью обладают β-аминокетоны, имеющие различные заместители в α-положении (Wright, Lincoln, 1953). Так, соединение под шифром U-0172, содержащее α-феноксирадикал (LVI), в 3 раза активнее кокаина на роговице глаза морской свинки и в 5 раз активнее новокаина при инфильтрационной анестезии. Кроме того, соединение U-0172 сильнее, чем новокаин, тормозит проведение возбуждения по нервным волокнам поясничного сплетения лягушки (Sharma, 1962).



LVI

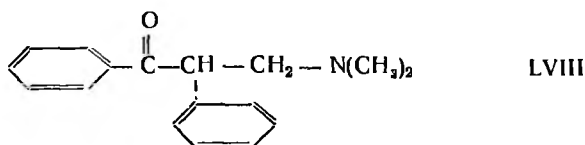
Местноанестезирующие свойства сохраняются и при введении алкильного радикала в α-положение, например у соединения LVII, имеющего метильный радикал (Hapell, Sundbeck, 1957).



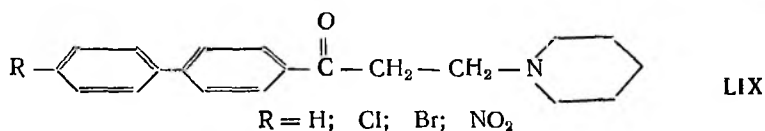
LVII

В том случае, если в α-положение вводится бензольное кольцо (LVIII), местноанестезирующая активность β-аминокетона исчезает (О. Л. Мнджоян, Г. М. Погосян, 1963). Утраченную активность можно восстановить пу-

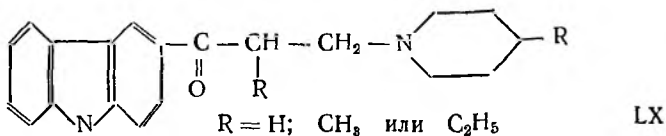
тем введения алкоксигруппы в пара-положение ароматического ядра, стоящего рядом с кетогруппой (см. выше соединение XXXVI, стр. 105).



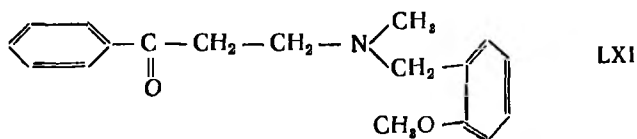
Японским исследователем Hiroshi Niwa (1957) был синтезирован ряд бифенильных β-аминокетонов (LIX), которые были испытаны в виде 1% растворов на слизистой оболочке языка человека. Наиболее сильное анестезирующее действие оказывали соединения с остатком пиперидина, содержащие в ароматическом ядре атом хлора или брома в пара-положении. Введение нитрогруппы в ароматическое ядро полностью лишает соединение анестезирующих свойств. При замене пиперидинового остатка на морфолиновый радикал анестезирующее действие ослабевает и появляются местнораздражающие свойства.



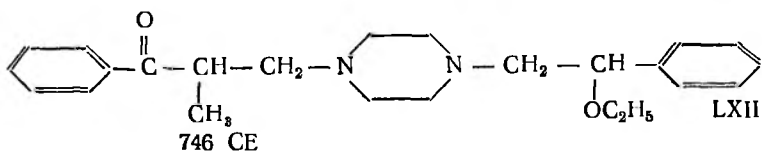
β-Аминокетоны карбазолового ряда (LX) по анестезирующей активности существенно не отличаются от соединений ряда фаликаина (Hannig, Schobess, 1963).



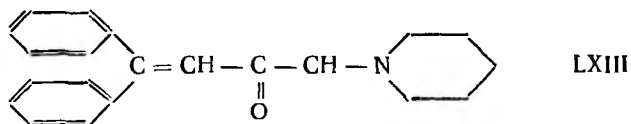
Соединение LXI обладает проводниковой анестезирующей активностью, равной новокаину, но значительной поверхностной анестезии не вызывает (Reichert, 1957).



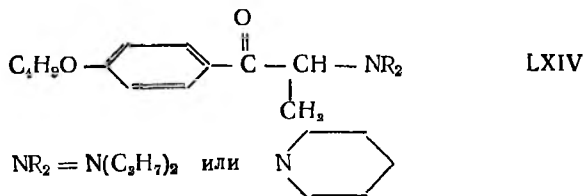
Выраженным местноанестезирующим действием обладает соединение, содержащее в аминокомпоненте кольцо пиперазина (LXII). Этот препарат оказался более активен, чем ксикаин, при нанесении 0,25—2% растворов на роговицу глаза кроликов и при внутрикожном введении морским свинкам (Vacher и др., 1967).



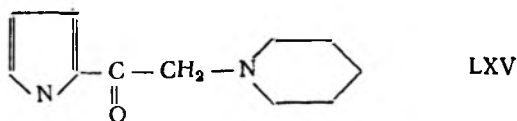
Местноанестезирующие свойства обнаружены у некоторых α -аминокетонов. Так, соединение LXIII из ряда аминобутенонов в 10 раз активнее новокаина и ксикаина при поверхностной и инфильтрационной анестезии. Кроме того, это соединение почти вдвое менее токсично, чем новокаин (Gautier и др., 1963, 1965).



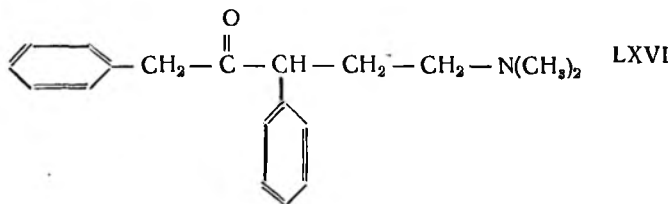
Анестезирующая активность отмечена у ряда производных α -аминопропиофенона (LXIV), которые были запатентованы в Японии (Teshigawara и др., 1963).



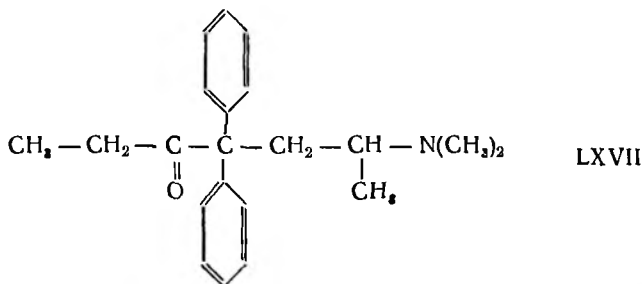
Исходя из того что ядро пиррола входит в состав многих веществ, участвующих в физиологических процессах, был синтезирован α -аминокетон, содержащий ядро пиррола (LXV). Этот аминокетон оказывает выраженное анестезирующее действие при нанесении на слизистую оболочку языка человека (Blicke, Blake, 1930).



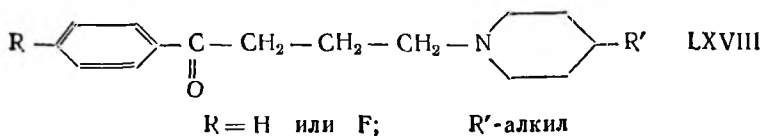
Среди γ -аминокетонов также были найдены соединения с местноанестезирующей активностью. Так, соединение LXVI при испытании инфильтрационной анестезии оказалось в 4 раза активнее новокаина, но было слабее совкаина по способности вызывать терминальную анестезию (Marshall и др., 1952).



К γ -аминокетонам относится фенадон (LXVII), обладающий сильным болеутоляющим действием (см. главу VIII). При нанесении на роговицу глаза кролика фенадон вызывает анестезирующий эффект, равный действию кокаина (Everett, 1948). Однако при этом наблюдается выраженное раздражающее действие.



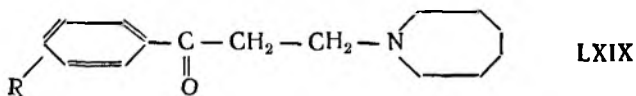
Местноанестезирующие свойства отмечены у γ -аминокетонов — производных бутирофенона (LXVIII). Ряд таких соединений запатентовано в Голландии (1966).



Из приведенного обзора и анализа литературных данных видно, что за последние годы химиками и фармакологами разных стран проводятся энергичные поиски местноанестезирующих средств среди аминокетонов. Наибольшие успехи в этом отношении были получены в ряду β -аминокетонов. Причем было показано, что при переходе от нециклических азотсодержащих радикалов к циклическим местноанестезирующая активность β -аминокетонов возрастает. Наибольший местноанестезирующий эффект вызывали те соединения β -аминокетонов, которые содержали пиперидин.

Исходя из теоретических соображений о роли аминоконенга в β -аминокетонах, мы (фармакологи — А. Н. Кудрин, Н. Г. Слюсарь и химики — А. Н. Кост, В. В. Ершов, П. Б. Терентьев) сочли целесообразным продолжить поиски новых β -аминокетонов, обладающих местноанестезирующим действием.

Была синтезирована серия β -аминокетонов, содержащих в аминоконенге остаток гексаметиленмина и имеющих следующую общую формулу (LXIX):



Соединения этой серии проявляют в большей или меньшей степени выраженную местноанестезирующую активность. Кроме того, раствор этих препаратов в концентрации $1 \cdot 10^{-3}$ — $1 \cdot 10^{-6}$ г/мл оказывает угнетающее действие на простейшие одноклеточные организмы, вызывая остановку движения парameций (А. Н. Кудрин, А. Н. Кост и др., 1960).

Фенитрон (ТГ-6), имеющий в мета-положении бензольного кольца нитрогруппу, в 2% растворе вызывал угнетение роговичного рефлекса у кроликов лишь в течение 5 минут. Соединение ТГ-7, имеющее нитрогруппу в пара-положении бензольного кольца, в 2% растворе вызывало неполное угнетение роговичного рефлекса в течение 10 минут (А. Н. Кудрин, А. Н. Кост и др., 1960). Наибольшую анестезирующую активность проявляли соединения с алкоксигруппой в пара-положении бензольного кольца. Остальные соединения этого ряда, хотя и проявляли анестезирующее действие, но оно было слабо

выражено. Этамин (ТГ-5), содержащий пара-этокси-группу, в 2% растворе вызывал анестезию роговицы глаза кролика, которая длилась 40 минут, и проводниковую анестезию седлащного нерва лягушки в течение 60 минут (В. В. Ершов, А. Н. Кост, А. Н. Кудрин и др., 1959; А. Н. Кудрин, 1961; А. Н. Кудрин, А. Н. Кост, В. В. Ершов, А. Е. Трошина и др., 1962). Анестезия роговой оболочки глаза под влиянием этамина наступала быстро, длительность ее примерно в 2 раза меньше, чем у дикаина. Этамин в 2% растворе вызывал слабое покраснение конъюнктивы, менее выраженное, чем под влиянием дикаина.

Смертельная доза этамина при подкожном введении белым мышам в 4 раза меньше, чем у дикаина и фаликаина (А. Н. Кудрин, В. А. Успенский, 1962).

Клинические испытания этамина показали пригодность его для поверхностной анестезии (В. И. Амитин, 1962).

Этамин хотя и обладает меньшей токсичностью по сравнению с дикаином, но уступает ему по анестезирующей активности. Дальнейшие поиски в этом ряду соединений привели к получению β -N-гексаметиленимино-пара-пропоксипропиофенона (ТГ-16) и β -N-гексаметиленимино-пара-бутоксипропиофенона (ТГ-17, см. LXIX, R = C₃H₇O — и C₄H₉O — соответственно), которые и были подвергнуты нами совместно с Н. Г. Слюсарь подробному фармакологическому изучению.

§ 2. Поверхностноанестезирующее и побочное действие соединений из класса β -аминокетонов, содержащих гексаметиленимин

Методика изучения

Поверхностноанестезирующую активность исследуемых веществ оценивали по скорости наступления эффекта, длительности его и степени силы анестезии. Опыты проводили на роговице глаза кроликов.

Чувствительность роговицы глаза кроликов определяли при раздражении ее волосками Фрея с определенной силой давления на 1 мм² поверхности.

По методике, описанной А. Я. Самойловым (1930), был приготовлен набор волосков:

№ волосков	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Сила давления (в г на 1 мм ²)	0,3	1	5	10	15	20	25	30	35	40

Исследование чувствительности роговицы с помощью волосков было предложено Фреем в 1894 г. Метод основан на определении порога раздражения различных участков роговой оболочки глаза. Это раздражение воспринимается как ощущение прикосновения и проявляется у животных смыканием век. Метод нашел применение при различных исследованиях, в том числе и при изучении анестезирующего действия на роговице глаза.

Изучение скорости наступления анестезии и длительности ее проводилось следующим образом.

Определяли чувствительность роговицы глаза кролика до нанесения растворов анестезирующих веществ. С этой целью подбирали волосок, являющийся пороговым раздражителем для чувствительных точек глаза: трех по горизонтали и двух по вертикали.

В каждую точку глаза наносили по 5 раздражений, следующих одно за другим. Подобранным волоском определяли чувствительность роговицы после нанесения растворов испытуемых веществ.

Растворы готовили на дистиллированной воде и наносили на роговицу глаза в количестве 0,05 мл. Чувствительность определяли через 10, 30, 60, 90, 120 секунд и затем через 5, 10, 15 минут и т. д. после инстилляций растворов.

За полную анестезию принимали отсутствие чувствительности в 5 точках глаза. Наличие чувствительности хотя бы в одной точке глаза свидетельствовало о неполной анестезии.

Силу анестезии определяли методом Ренье (Regnier, 1923). В центр роговицы глаза ритмично под удары метронома (100 ударов в минуту) наносили раздражения волоском Фрея с давлением 40 г на 1 мм². Раздражения наносили через 8, 10, 12, 15 минут после инстилляций растворов, а затем через каждые 5 минут, всего 13 раз в течение 1 часа. При отсутствии чувствительности роговицы при каждом измерении наносили 100 прикосновений, при пониженной чувствительности раздражения наносили до появления роговичного рефлекса, т. е. до смыкания век, наступающего в результате суммации

отдельных раздражений. Цифры, показывающие количество раздражений, полученное в 13 измерениях, суммировали и обозначали как индекс анестезии. Индекс, равный 100 в каждом отдельном измерении, являлся показателем полной анестезии в момент измерения ее. Индекс 13, полученный в результате 13 измерений в течение 1 часа, свидетельствовал о полном отсутствии анестезии.

По индексам, полученным в отдельных опытах, рассчитывали среднюю величину, определяли поправку средней и доверительный интервал при $P = 0,05$. Каждую серию опытов проводили на роговице глаза 5 или большего числа кроликов. Величины, характеризующие относительную активность веществ, определяли по формуле Валета (В. В. Закусов, 1953).

Высушивающее влияние на роговицу и раздражающее влияние на конъюнктиву отмечали визуально, степень выраженности эффекта обозначали как едва заметный, очень слабый, слабый, выраженный, сильный, очень сильный. Величину зрачка измеряли специальной линейкой из прозрачного материала с миллиметровыми делениями. Растворы инстиллировали в конъюнктивальный мешок пипеткой с делениями, равными 0,01 мл.

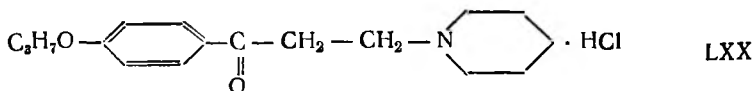
Острую токсичность веществ определяли на белых мышах при подкожном введении. Каждую дозу испытывали на 5 животных. Расчет LD_{50} проводили по методу Беренса.

Влияние на артериальное давление и дыхание изучали в острых опытах на кошках под уретановым наркозом (1,2—1,5 г/кг) и на кроликах с использованием местной анестезии 0,5% раствором новокаина. Артериальное давление регистрировали в общей сонной артерии.

Изученные нами новые β -аминокетоны (ТГ-16, ТГ-17) можно рассматривать как вещества, в химическом отношении близкие фаликаину. В связи с этим мы сочли целесообразным привести данные, характеризующие местноанестезирующую активность фаликаина.

Поверхностноанестезирующая активность, влияние на конъюнктиву, роговицу и величину зрачка

Фаликаин по химическому строению является гидрохлоридом пара-пропокси- β -пиперидинопропиофенона (LXX).



0,25% раствор фаликаина вызывает неполную анестезию роговицы глаза кролика длительностью в 1,6 минуты. При инстилляции 0,5% раствора через 40 секунд наступает полная анестезия, которая длится 6 минут. В 1% растворе фаликаин вызывает анестезию в течение первой минуты длительностью 15,7 минуты. Индекс анестезии 0,5% раствора фаликаина равен 300, 1% раствора — 589,7 и 2% раствора — 507,7. Дальнейшее увеличение концентрации раствора фаликаина до 3% ведет к уменьшению индекса анестезии до 446,8 (рис. 13).

Фаликаин в 0,5—3% растворах в значительном числе опытов оказывает раздражающее действие на конъюнктиву и вызывает обратимые изменения со стороны роговицы. Под влиянием 1% раствора фаликаина у серых кроликов не наблюдается изменений со стороны величины зрачка или он изменяется в пределах 1 мм, а у белых кроликов наступает незначительное сужение зрачка.

Этамин (ТГ-5) по химическому строению является гидрохлоридом-β-N-гексаметиленимино-п-этоксипропиофенона (LXXI) и отличается от фаликаина наличием гексаметиленимина вместо пиперидина и этоксигруппы вместо пропоксигруппы в пара-положении бензольного кольца (см. LXX).

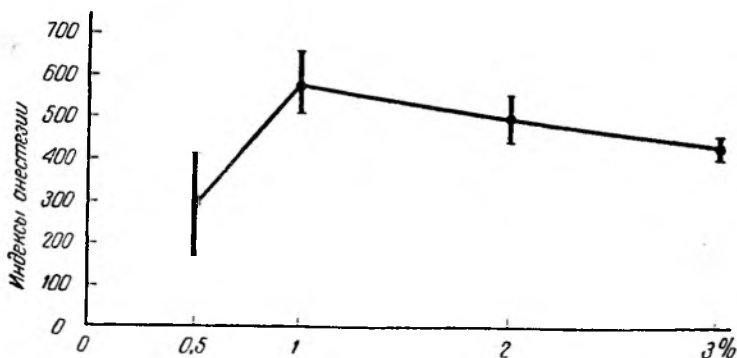
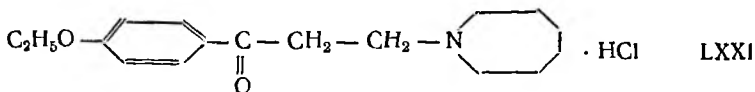


Рис. 13. Изменение силы анестезирующего действия фаликаина в зависимости от концентрации растворов (по данным Н. Г. Слюсарь в лаборатории проф. А. Н. Кудрина).



Этамин представляет собой порошок желтовато-белого цвета. Хорошо растворим в воде и спирте. Молекулярный вес 311,84, температура плавления 163—164°. Растворы стойки при хранении в прохладном месте в посуде из темного стекла. При кипячении растворов образуется муть. Этамин обладает бактериостатической и фунгистатической активностью в отношении целого ряда микроорганизмов.

Раствор этамина в 0,03% концентрации не вызывает анестезии роговицы глаза кролика. Пороговой является 0,05% концентрация раствора этамина, анестезия наступает в среднем через 1 минуту, длительность ее составляет 2,8 минуты. В 0,5% растворе этамин вызывает анестезию длительностью 6,8 минуты. Этамин в 1% растворе вызывает анестезию в среднем через 14 секунд, длительностью 17,7 минуты. Скорость анестезии, вызываемой 2% раствором этамина, составляет 18 секунд, длительность 14 минут.

Сила анестезирующего действия этамина возрастает при увеличении концентрации раствора до 1%, дальнейшее увеличение концентрации до 2% не ведет к увеличению силы анестезирующего действия. Индекс анестезии 0,1% раствора составляет 92,4; 0,2% раствора — 169,2;

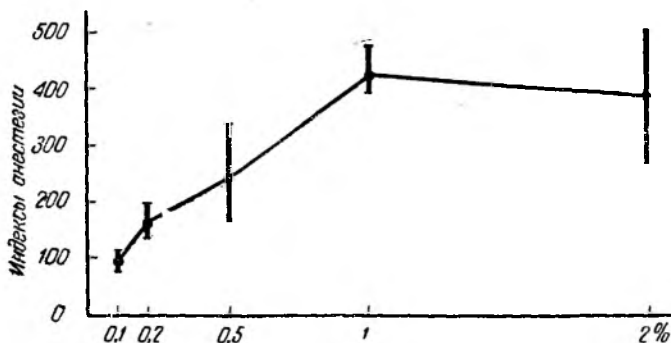


Рис. 14. Изменение силы анестезирующего действия этамина (ТГ-5) в зависимости от концентрации растворов.

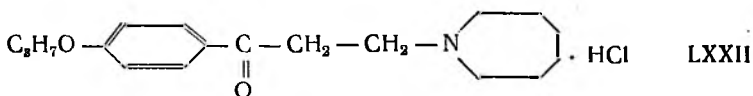
0,5% раствора — 247,4; 1% раствора — 431,5 и 2% раствора — 383,0 (рис. 14).

Раздражающее влияние на конъюнктиву глаза кролика 0,1, 0,2, 0,5 и 1% растворов этамина отсутствует или слабо выражено. Этамин в 2% растворе вызывает покраснение конъюнктивы в 55,6% опытов.

Растворы этамина в 0,1, 0,2, 0,5% концентрациях не оказывают высушивающего влияния на роговицу глаза кроликов. Под влиянием 1 и 2% растворов этамина в некоторых опытах наблюдается слабое или очень слабое высушивающее влияние на роговицу.

Этамин в 1% растворе вызывает небольшое, в пределах 0,6 мм сужение зрачка в опытах на серых кроликах, а на белых кроликах сужение составляет 1,3 мм.

Гексакан (ТГ-16) — это β -N-гексаметиленимино-пара-пропоксипропиофенон (LXXII). Он отличается от фаликаина (см. LXX) только лишь наличием гексаметиленимина вместо пиперидина.



Препарат ТГ-16 представляет собой белый или слегка желтоватый порошок без запаха, хорошо растворимый в воде и спирте, плохо растворимый в бензоле, нерастворимый в эфире и петролейном эфире. Молекулярный вес 325,87, температура плавления 142—143°. При кипячении растворов ТГ-16 в обычной стеклянной посуде выпадает осадок. Растворы ТГ-16, приготовленные на 0,05% растворе соляной кислоты, стойки и выдерживают стерилизацию кипячением в обычной стеклянной посуде. Раствор ТГ-16 1% концентрации, приготовленный на дистиллированной воде, имеет рН 3,82.

Пороговой является 0,05% концентрация, анестезия наступает через 25 секунд и длится 5 минут. ТГ-16 в 0,5% растворе вызывает анестезию через 26 секунд, длительностью 25 минут. ТГ-16 в 1% растворе вызывает анестезию через 10 секунд длительностью 30 минут. Длительность анестезии растворов ТГ-16 увеличивается с возрастанием концентрации от 0,05 до 1%, дальнейшее увеличение концентрации до 2% не ведет к увеличению длительности анестезии.

Сила анестезирующего действия ТГ-16 на роговице глаза кроликов увеличивается при переходе от 0,1 к 1%

раствору. Дальнейшее увеличение концентрации раствора до 2% не ведет к увеличению силы анестезии. Индекс анестезии 0,1% раствора составляет 156,6; 0,2% — 386,6; 0,5% — 492,6; 1% — 915,3 и 2% — 546,2 (рис. 15).

ТГ-16 в растворах 0,05, 0,1, 0,5 и 1% концентрации не оказывает раздражающего влияния на конъюнктиву глаза кроликов или оно слабо выражено. Под влиянием

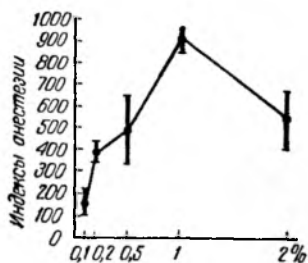


Рис. 15. Изменение силы анестезирующего действия гексакаина (ТГ-16) в зависимости от концентрации растворов.

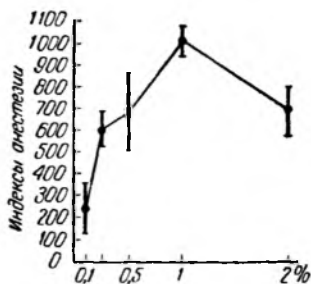


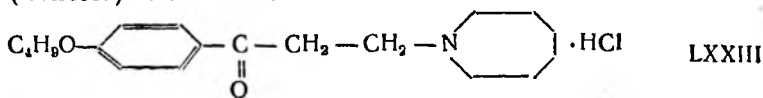
Рис. 16. Изменение силы анестезирующего действия препарата ТГ-17 в зависимости от концентрации растворов.

2% раствора ТГ-16 в 40% опытов наблюдалось покраснение конъюнктивы, в остальных 60 опытов — очень слабое или слабое покраснение ее.

Растворы ТГ-16 в 0,05, 0,1 и 0,2% концентрации не вызывают высушивания роговицы. Высушивающее влияние ТГ-16 в растворах 0,5, 1 и 2% концентрации на роговицу глаза кролика полностью отсутствовало или было выражено очень слабо.

Изменения со стороны роговицы, наблюдаемые в ряде опытов, носят обратимый характер. У серых кроликов изменений со стороны величины зрачка под влиянием растворов ТГ-16 не отмечено. У белых кроликов под влиянием 1% растворов ТГ-16 наблюдается сужение зрачка в пределах 2 мм.

Препарат ТГ-17 представляет собой гидрохлорид β -N-гексаметиленимино-пара-бутоксипропиофенона (LXXIII) и отличается



от фаликаина наличием гексаметиленмина вместо пиперидина и бутоксигруппы вместо пропоксигруппы в пара-положении бензольного кольца.

Препарат ТГ-17 — белый или слегка желтоватый порошок или пластинчатые кристаллы без запаха, растворимый в воде и спирте, плохо растворимый в бензоле, нерастворимый в эфире и петролейном эфире. Молекулярный вес 339,89, температура плавления 149—150°. При кипячении растворов в обычной стеклянной посуде выпадает осадок. Растворы ТГ-17, приготовленные на 0,05% растворе соляной кислоты, стойки и выдерживают стерилизацию кипячением в обычной стеклянной посуде.

Раствор ТГ-17 в 1% концентрации, приготовленный на дистиллированной воде, имеет рН 5, 6, 67. Раствор ТГ-17 в 1% концентрации во флаконе из темного стекла не утрачивает своей активности при хранении свыше одного месяца при комнатной температуре.

Пороговой является 0,05% концентрация раствора ТГ-17, которая вызывает в среднем через 43,6 секунды поверхностную анестезию роговицы глаза кролика, длительностью 5,5 минуты.

Дальнейшее увеличение концентрации растворов до 2% приводит к увеличению длительности анестезии. ТГ-17 в 0,1% растворе вызывает анестезию в среднем через 14,4 секунды, длительностью 10 минут; в 0,25% растворе — через 18 секунд, длительностью 20,5 минут; в 0,5% растворе — через 30 секунд, длительностью 30,3 минуты; в 1% растворе — через 23 секунды, длительностью 29 минут; в 2% растворе — через 12 секунд, длительностью 37,5 минуты.

Индекс анестезии 0,1% раствора составляет 243,8; 0,25% раствора — 612,8; 0,5% — 688,8; 1% — 1015,3; 2% — 690,2. Сила анестезирующего действия растворов ТГ-17 увеличивается при переходе от 0,1 к 1% концентрации, но дальнейшее увеличение концентрации растворов до 2% не ведет к увеличению силы анестезирующего действия (рис. 16).

Препарат ТГ-17 в 0,25 и 0,5% растворах иногда вызывает очень слабое или слабое покраснение конъюнктивы. Раздражающее действие 1 и 2% растворов отмечали у всех подопытных животных, причем от 1% раствора в 39,1%, а от 2% раствора в 60% опытов наблюдалось покраснение конъюнктивы.

Высушивающего влияния на роговицы глаза кроликов 0,1% и 0,25% растворов не отмечено. Растворы большей концентрации оказывают в ряде опытов высушивающее влияние. При инстилляциях 0,5% раствора ТГ-17 в 33,3% опытов высушивающего влияния не наблюдалось, а в 66,7% опытов оно было очень слабым или слабым. При инстилляциях 2% раствора высушивающее влияние в 33,3% опытов не отмечалось, в 40% опытов оно было очень слабым или слабо выражено, а в 26,7% опытов был выражен высушивающий эффект. Высушивающее влияние препарата ТГ-17 на роговицу носит обратимый характер.

Величина зрачка у серых кроликов под влиянием ТГ-17 не изменяется, а у белых кроликов наблюдается незначительное, в пределах 1 мм, сужение зрачка.

Токсичность β-аминокетонов

В опытах на мышах LD_{50} для этамина (ТГ-5) составляет $98,5 \pm 5,2$ мг/кг, для гексакаина $67,5 \pm 4,3$ мг/кг, а для ТГ-17 соответственно $63,7 \pm 4,9$ мг/кг. Согласно литературным данным, LD_{50} для фаликаина составляет 57 мг/кг (Hannig, 1954), для кокаина 62 мг/кг (Vanderhaeghe, 1954) и дикаина 42 мг/кг (Killian, 1959).

Под влиянием всех препаратов от токсических доз наступало общее возбуждение мышей с последующим угнетением, судороги, опистотонус, учащение дыхания и гибель. При вскрытии погибших мышей видимых изменений со стороны внутренних органов не наблюдалось.

Гексакаин (ТГ-16) как наиболее перспективный для практического применения изучался в опытах на кошках и кроликах. Введение 1% раствора гексакаина в бедренную вену со скоростью 4 мл в минуту в средней дозе 2 мг/кг вызывает незначительное снижение артериального давления и урежение дыхания. Индивидуальная чувствительность животных колеблется в больших пределах. Некоторые животные погибали при введении в вену 6—9 мг/кг, а другие от 40 мг/кг или больше.

При подкожном введении гексакаина кошкам и кроликам в дозе 70—75 мг/кг гибель животных не наступала. Умеренное снижение артериального давления, наблюдаемое при парентеральном введении гексакаина,

уменьшается под влиянием адреналина, добавленного в обычных дозах к раствору гексакаина (рис. 17).

При введении в конъюнктивальный мешок глаза кроликов гексакаина в дозе от 3 до 40 мг/кг отмечались лишь незначительные изменения со стороны дыхания и артериального давления, гибели животных не наступало. Если учесть, что для анестезии роговой оболочки глаза нужно всего лишь 2 капли 0,5—1% раствора препарата, т. е. 0,5—1 мг, что составит для человека весом 50 кг примерно 0,01—0,02 мг на 1 кг, то предел безопасности применения является очень большим. Введение кролику в нос 1% раствора гексакаина в дозе 10 мг/кг вызывало снижение артериального давления. Эта доза примерно в 400 раз больше той, которая необходима для анестезии слизистой оболочки носа человека. Введение в трахею кроликов 10% раствора гексакаина в дозе 30 мг/кг вызывает снижение артериального давления и в последующем гибель их. При добавлении 0,1% раствора адреналина к гексакаину гибель кошек и кроликов наступала при введении 50 мг/кг.

Гексакаин обладает анестезирующим действием на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта. Влияние гексакаина на окончания чувствительных нервов слизистой оболочки желудка и кишечника изучалось

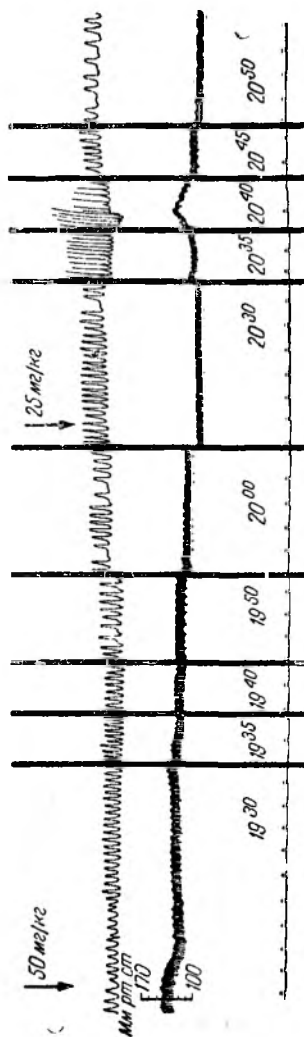


Рис. 17. Влияние смеси, содержащей гексакаин (1% раствор) и адреналин ($5 \cdot 10^{-5}$), на артериальное давление и дыхание в опыте на наркотизированной кошке. Обозначения кривых (сверху вниз): дыхание, артериальное давление, отметка времени (5 секунд). Стрелками обозначено внутривенное введение гексакаина (в смеси) в дозах 50 и 25 мг/кг.

Таблица 29

**СИЛА АНЕСТЕЗИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ КОКАИНА, ДИКАИНА,
ФАЛИКАИНА, ЭТАМИНА (ТГ-5), ГЕКСАКАИНА (ТГ-16)
И ТГ-17 В ОПЫТАХ НА РОГОВИЦЕ ГЛАЗА КРОЛИКОВ**

Название вещества	Концентрация раствора в %	Число опытов	Сила анестезирующего действия в индексах Ренье	
			средняя арифметическая и ее стандартная ошибка	доверительный интервал при $P=0,35$
Кокаин	0,5	9	77,2±13,8	45,4÷109,0
	1	10	246,0±25,2	187,9÷304,1
	2	9	383,7±41,0	288,9÷478,4
Дикаин	0,1	5	311,0±42,7	192,4÷429,6
	0,05	10	168,2±28,6	103,6÷232,8
	0,2	10	392,5±18,8	350,0÷435,0
	0,5	5	476,6±26,8	402,1÷551,1
	1	10	845,3±45,7	742,0÷948,6
	2	10	953,1±56,7	821,9÷1081,2
	3	5	469,4±47,6	437,1÷501,7
Фаликаин	0,5	9	300,1±54,6	174,0÷426,2
	1	10	589,7±29,9	522,1÷657,3
	2	9	507,7±24,4	451,4÷563,9
	3	10	446,8±11,4	423,9÷472,6
ТГ-5	0,1	5	92,4±4,3	80,5÷104,4
	0,2	5	169,2±8,3	146,1÷192,3
	0,5	5	247,4±33,6	154,0÷340,8
	1	10	431,5±16,2	394,9÷468,1
	2	5	383,0±42,9	263,7÷502,3
ТГ-16	0,1	5	156,6±20,3	100,2÷213,0
	0,2	5	386,6±14,1	347,4÷425,6
	0,5	5	492,6±14,1	343,9÷641,3
	1	10	915,3±25,4	857,9÷972,4
	2	5	546,2±51,6	402,7÷789,7
ТГ-17	0,1	5	243,8±42,3	126,2÷361,4
	0,25	10	612,8±33,6	536,9÷688,7
	0,5	8	688,8±78,1	504,5÷873,1
	1	10	1015,3±29,6	948,4÷1082,2
	2	15	690,2±54,1	574,4÷805,9

Н. Г. Слюсарь (1967) на кошках при введении им в желудок 0,5—1% растворов сульфата меди в количестве 20 мл. Гексакаин в концентрации от 0,3 до 1% растворов в количестве 20 мл предотвращает появление рвоты в течение 20—30 минут. При повторной даче гексакаина через рот, спустя 15—20 минут после введения сульфата меди, время появления рвоты или отодвигается или она не наступает.

§ 3. Сравнительная оценка поверхностноанестезирующей активности и побочного действия изученных β-аминокетонов с кокаином и дикаином

β-Аминокетоны — фаликаин, этамин (ТГ-5), гексакаин (ТГ-16) и ТГ-17 обладают значительной местноанестезирующей активностью и рядом свойств, которые позволяют использовать их в практической медицине. С целью выбора наиболее оптимального препарата их сравнивали между собой, а также с известными местными анестетиками — дикаином и кокаином по следующим показателям, характеризующим местноанестезирующее действие: пороговая концентрация, скорость развития действия, степень и длительность действия. Одновременно с этим было проведено сравнение по показателям, характеризующим побочное действие препаратов: влияние на роговицу, конъюнктиву, величину зрачка, острая токсичность.

Анализируя результаты, характеризующие поверхностно-анестезирующую активность этих соединений (табл. 29 и 30), можно сделать следующие обобщения.

1. Пороговая концентрация (0,05%) ТГ-5, ТГ-16 и ТГ-17 близка к таковой дикаина (0,03%) и в 10 раз ниже, чем у кокаина (0,5%) и фаликаина (0,5%).

2. Скорость наступления поверхностной анестезии на роговице глаза кролика практически можно считать одинаковой у всех рассмотренных препаратов, так как анестезия развивается в течение первой минуты и разница в скорости развития ее выражается в секундах.

По длительности эффекта, вызываемого 1% растворами, препараты ТГ-16 и ТГ-17 равны дикаину, остальные из рассматриваемых препаратов имеют меньшую длительность действия, чем дикаин, и их можно распо-

ложить в следующем убывающем порядке: ТГ-5, кокаин, фаликаин.

3. По степени анестезирующего действия препаратов, выражаемой индексами Ренье, их можно расположить в следующем убывающем порядке: ТГ-17, ТГ-16, дикаин, фаликаин, ТГ-5, кокаин (табл. 29, 30, рис. 18, 19). Сравнение анестезирующей активности по формуле Валета показывает, что наиболее активным из этих соединений является ТГ-17. По силе анестезирующего действия ТГ-17 в 2,62 раза превосходит дикаин и в 17,3 раза превосходит кокаин. ТГ-17 (гексакаин) превосходит дикаин в 1,6 раза, кокаин в 10,6 раза (табл. 30).

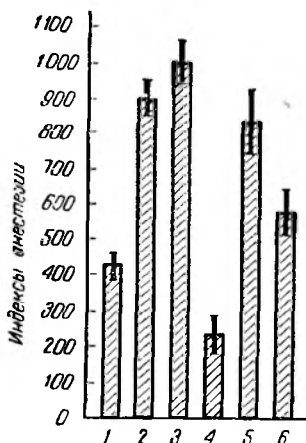


Рис. 18. Сравнение силы анестезирующего действия этамина (ТГ-5), гексакаина (ТГ-16), препарата ТГ-17, кокаина, дикаина и фаликаина в 1% растворах.

Высота столбиков соответствует индексам анестезии. 1 — этамин (ТГ-5); 2 — гексакаин (ТГ-16); 3 — препарат ТГ-17; 4 — кокаин; 5 — дикаин; 6 — фаликаин.

4. Сравняя острую токсичность этих соединений при подкожном введении белым мышам, можно отметить, что токсичность β -аминокетонов серии ТГ и фаликаина меньше, чем токсичность дикаина. Токсичность ТГ-5 и ТГ-16, меньше, чем токсичность кокаина. Токсичность ТГ-17 близка к токсичности кокаина (см. табл. 30).

5. В 1% растворах дикаин и ТГ-17 оказывают примерно одинаковое влияние на конъюнктиву, вызывая в ряде опытов ее покраснение. Гексакаин (ТГ-16) реже вызывает покраснение конъюнктивы. У кокаина и ТГ-5 (этамин) это свойство не выражено. Фаликаин чаще вызывает покраснение конъюнктивы, чем ТГ-16.

6. Высушивающее влияние на роговуцу у ТГ-5, фаликаина и кокаина в 1% растворах не выражено. Дикаин чаще вызывает высушивание роговуцы, чем ТГ-16 и ТГ-17.

Влияние сравниваемых веществ на величину зрачка выражено в слабой степени, изменения диаметра его в ту или иную сторону составляют 0,5—2 мм. Под влиянием кокаина наблюдается расширение зрачка.

Влияние сравниваемых веществ на величину зрачка выражено в слабой степени, изменения диаметра его в ту или иную сторону составляют 0,5—2 мм. Под влиянием кокаина наблюдается расширение зрачка.

Сужение зрачка в указанных пределах наблюдается под влиянием дикаина, фаликаина и β -аминокетонов серии ТГ.

Способность местных анестетиков вызывать некоторое сужение зрачка является весьма положительным свойством, так как позволяет использовать их при глаукоме.

Проведенные сравнения препаратов по показателям специфической местноанестезирующей активности, а также по показателям побочных явлений и токсичности показывают, что препараты ТГ-16 и ТГ-17 обладают наибольшей местноанестезирующей активностью и наименьшим отрицательным действием как в ряду β -аминокетонов, так и по сравнению с наиболее активным из известных местных анестетиков — дикаином.

В заключение можно сказать, что препараты ТГ-16 (гексакаин) и ТГ-17 имеют ряд преимуществ перед дикаином, они менее токсичны, обладают большей силой анестезирующего действия, у них менее выражено высушивающее влияние на роговицу, а у препарата ТГ-16 также менее выражено раздражающее действие на конъюнктиву. Дополнительно к этому гексакаин и ТГ-17 обладают широким спектром антимикробной активности.

Антимикробное действие β -аминокетонов ТГ-5, ТГ-16 и ТГ-17 исследовалось в отделе химиотерапии ВНИХФИ имени С. Орджоникидзе под руководством члена-корреспондента АМН СССР проф. Г. Н. Першина. Соединения испытывались в отношении кислотоупорных бактерий и грибков, начиная с разведения 1 : 1000, в остальных случаях — начиная с разведения 1 : 2000. Исследованные препараты обладают бактериостатической и фунгистатической активностью в отношении целого ряда микроорганизмов (табл. 31). В опытах *in vitro* β -аминокетоны вызывают антимикробный эффект уже в сравнительно малых концентрациях — от 1 : 30 000 для более чувствительных микроорганизмов (золотистый стафило-

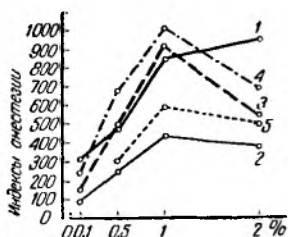


Рис. 19. Изменение силы анестезирующего действия дикаина, препаратов ТГ-5, ТГ-16, ТГ-17 и фаликаина в зависимости от концентрации растворов.

1 — дикаин; 2 — ТГ-5; 3 — ТГ-16; 4 — ТГ-17; 5 — фаликаин.

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПОВЕРХНОСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩЕЙ
(ТГ) С ДИКАИНОМ, ФАЛИ**

Препарат	Концентрации растворов		Характеристика поверхностно	
	%	г/моль в 1 л	скорость наступления анестезии (в секундах)	длительность полной анестезии (в минутах)
Дикаин	1	0,033	10,0±0	31,0±0,66 29,5÷32,5
Фаликаин	1	0,032	48,0±6,8 32,7÷63,4	11,0±1,0 8,2÷13,8
Кокаин	1	0,029	16,2±4,3 7,17÷25,3	12,5±0,9 10,6÷14,4
ТГ-5	1	0,032	14,0±2,7 8,0÷20,0	19,0±1,8 14,9÷23,1
ТГ-16	1	0,031	10,0±0	31,0±0,7 29,5÷32,5
ТГ-17	1	0,029	23,0±5,1 11,5÷34,5	29,0±1,0 26,7÷31,3

¹ Killian, 1959.

² Hannig, 1955.

³ Vanderhaeghe и др., 1954.

кокк, туберкулезная палочка, микроспорон и др.) и до 1 : 2000 для менее чувствительных микроорганизмов (кишечная и брюшнотифозная палочка, дрожжеподобные грибки, актиномицеты и др.). Если же учесть, что растворы этих препаратов применяются местно в значительно больших концентрациях — от 0,25 до 1%, то, очевидно, они не нуждаются в стерилизации.

Представляет интерес рассмотреть особенности строения молекул ТГ-16 и ТГ-17 и попытаться связать их с положительными свойствами этих препаратов.

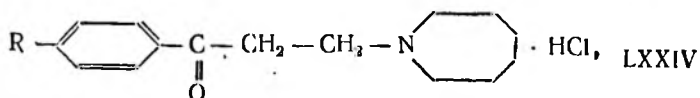
Анестезиофорными группами в β-аминокетонах является комплекс карбонильной и аминных групп. Серия β-аминокетонов под шифром ТГ характеризуется тем, что в качестве аминокомпонента в молекулу этих соединений включен гексаметиленимин. Из веществ этой серии наибольшей поверхностноанестезирующей активностью об-

**АКТИВНОСТИ И ТОКСИЧНОСТИ β -ГЕКСАМЕТИЛЕНИМИНОКЕТОНОВ
КЛИНОМ И КОКЛИНОМ**

анестезирующей активности				Токсичность LD_{50} в мг/кг веса при под- кожном вве- дении мышам
индексы анестезии по Ренье	относительная сила анестезии, рассчитанная по формуле Валетя по сравнению с			
	дицином	фалицином	коклином	
845,3 \pm 45,7 742,0 \div 948,6	1	1,56	6,6	42,0 ¹
589,7 \pm 29,8 522,1 \div 657,3	0,64	1	4,2	57,0 ²
246,0 \pm 25,2 187,9 \div 304,1	0,15	0,23	1	62,0 ³
431,5 \pm 16,2 394,9 \div 468,1	0,42	0,65	2,77	98,5 \pm 5,2
915,3 \pm 25,4 857,9 \div 972,4	1,6	2,5	10,56	67,5 \pm 4,3
1015 \pm 29,6 948,4 \div 1082,2	2,62	4,09	17,29	63,7 \pm 4,9

ладают соединения, имеющие алкоксигруппу в пара-положении бензольного кольца (А. Н. Кост, А. Н. Кудрин, П. Б. Терентьев и др., 1960).

Химическое строение изучавшихся нами β -аминокетонов можно представить следующей общей формулой (LXXIV):



где R = C₂H₅O для ТГ-5; C₃H₇O для ТГ-16; C₄H₉O для ТГ-17.

Закономерности в изменении силы анестезирующего действия и токсичности β -аминокетонов можно наблюдать при изменении алкоксигрупп в пара-положении фенильного радикала и при изменении аминокомпонента. Из

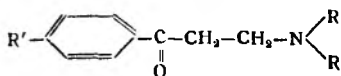
**АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭТАМИНА (ТГ-5),
ГЕКСАКАИНА (ТГ-16) И ПРЕПАРАТА ТГ-17 В ОПЫТАХ IN VITRO**



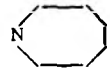
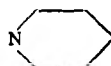
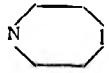
Наименование микроорганизмов	Бактериостатические концентрации в г/мл		
	ТГ-5	ТГ-16	ТГ-17
Стафилококк золотистый	1:4 000	1:30 000	1:30 000
Стрептококк гемолитический	1:8 000	1:8 000	1:8 000
Кишечная палочка	1:2 000	1:2 000	1:2 000
Брюшнотифозная палочка	0	1:2 000	1:2 000
Дизентерийная палочка Флекснера	1:4 000	1:4 000	1:2 000
Дизентерийная палочка штамм RW ₈	1:4 000	1:8 000	1:8 000
Синецийная палочка	0	0	0
Протей вульгарный	0	0	0
Споры антракоида	1:4 000	1:16 000	1:8 000
Палочка человеческого ту- беркулеза	1:16 000	1:125 000	1:30 000
Палочка птичьего туберку- леза	1:4 000	1:15 000	1:30 000
Кислотоустойчивый сапро- фит В ₅	1:2 000	1:8 000	1:4 000
Микроспорон	1:30 000	1:30 000	1:16 000
Трихофитон	1:8 000	1:16 000	1:8 000
Ахорион	1:16 000	1:60 000	1:8 000
Актиномицет	1:2 000	1:4 000	1:4 000
Дрожжеподобный грибок	1:1 000	1:4 000	1:4 000

данных, представленных в табл. 32, следует, что относительная поверхностноанестезирующая активность этимина (ТГ-5), имеющего в своей молекуле остаток гексаметиленмина, равна 0,65, а анестезирующая активность паразтоксипиперидинопропиофенона гидрохлорида, имеющего вместо гексаметиленмина остаток пиперидина, значительно ниже и равна 0,2. Острая токсичность при подкожном введении белым мышам выше у соединения, содержащего в своей молекуле остаток пиперидина.

Сравнивая соединения с пропоксигруппой в пара-положении бензольного кольца и различными аминокомпонентами: пиперидином или гексаметиленмином — можно наблюдать такую же закономерность. ТГ-16, имеющий остаток гексаметиленмина, более активен и менее

ПОВЕРХНОСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ β -АМИНОКЕТОНОВ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АМИНОКОМПОНЕНТА И ДЛИНЫ
УГЛЕРОДНОЙ ЦЕПИ В АЛКОКСИГРУППЕ БЕНЗОЛЬНОГО КОЛЬЦА



R' (алкокси- группа)	 (аминокомпонент)			
	 (пиперидин)	 (гексаметилен- имин)	 (пипе, идин)	 (гексаметилен- имин)
	относительная анестезирующая активность		острая токсичность (LD ₅₀ в мг/кг) при подкожном введении мышам	
C ₂ H ₅ O	0,2	0,65 (ТГ-5)	73,0	98,5
C ₃ H ₇ O	1 (фаликаин)	2,5 (ТГ-16)	57,0	67,5
C ₄ H ₉ O	1 (диклонин)	4,09 (ТГ-17)	42,0	63,7

Примечание. Данные для соединений, содержащих пиперидин, приведены из работ Nappig (1955).

токсичен, чем фаликаин, имеющий остаток пиперидина. ТГ-16 в 2¹/₂ раза более активен, чем фаликаин.

Сравнивая ТГ-17 и диклонин, имеющие бутокси-группу в пара-положении бензольного кольца и разные аминоконпоненты, можно отметить, что ТГ-17, имеющий остаток гексаметиленимина, менее токсичен и в 4,09 раза более активен, чем диклонин, в молекуле которого содержится остаток пиперидина (см. табл. 32).

Таким образом, можно отметить, что замена пиперидина на гексаметиленимин в ряду алкоксизамещенных пропиофенонов приводит к отчетливому нарастанию местноанестезирующей активности и некоторому уменьшению токсичности.

§ 4. Изучение возможности усиления анестезирующего действия β-аминокетонов серии ТГ и дикаина

Комбинированное действие с дикаином и кокаином

Одним из способов получения более длительной анестезии и уменьшения токсичности является применение смесей местноанестезирующих веществ. Это обусловлено тем, что в действии ряда местных анестетиков имеется синергизм. В частности, в опытах на добровольцах показан синергизм в действии кокаина и перкаина (Uhlman, 1930).

При хирургических операциях отмечена достаточная анестезия при применении смеси слабых растворов новокаина (0,125%) и дикаина (1 : 4000). Эта смесь по продолжительности анестезии не уступает новокаину и дикаину, примененным в отдельности в больших концентрациях (А. Ф. Бовдзей, 1941).

Применение в клинике смеси дикаина, совкаина и новокаина в слабых концентрациях приводит к длительной анестезии, при этом токсичность смеси незначительна (Т. А. Гладышева, 1945). Фармакологическое изучение смеси этих веществ в эксперименте подтвердило наличие потенцирования местноанестезирующего действия (И. П. Березин, 1953).

В нашей лаборатории Н. Г. Слюсарь проводила изучение силы и длительности анестезирующего действия наиболее активных препаратов ТГ-16 и ТГ-17 при комбинированном применении их с дикаином и кокаином.

Растворы дикаина, кокаина, ТГ-16 и ТГ-17 готовили отдельно и наносили на роговицу глаза кроликов последовательно. В один глаз кролика наносили комбинируемые вещества в растворах, в другой глаз, в качестве контроля, инстиллировали раствор одного из анестезирующих веществ, входящих в состав комбинации. Всего проведено 58 опытов.

Последовательное нанесение на роговицу глаза кролика 0,2% раствора дикаина, а затем через 1 минуту 0,05% раствора ТГ-16 или ТГ-17 не приводит к увеличению длительности и силы анестезирующего действия (рис. 20, 1—4). Нанесение на роговицу 0,05% раствора дикаина, а затем 0,25% раствора ТГ-17 также не вызы-

вает изменения анестезирующего эффекта по сравнению с контролем (рис. 20, 5—7). Подобные опыты были проведены с кокаином. Раствор кокаина в 1% концентрации наносили на роговицу глаза кролика, а затем через 1 минуту наносили 0,05% раствор ТГ-16 или ТГ-17. При этом изменений силы и длительности анестезии также не наблюдалось (рис. 20, 8—11).

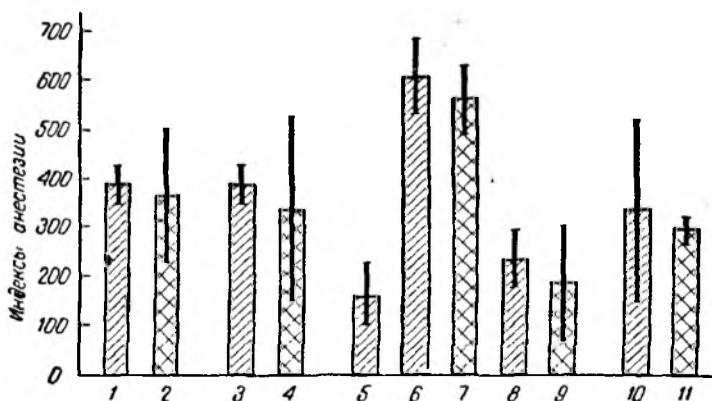


Рис. 20. Сила анестезирующего действия препаратов серии ТГ в комбинации с дикаином и кокаином.

Высота столбиков соответствует индексам анестезии. 1 — дикаин 0,2%; 2 — дикаин 0,2% + ТГ-16 — 0,05%; 3 — дикаин 0,2%; 4 — дикаин 0,2% + ТГ-17 — 0,05%; 5 — дикаин 0,05%; 6 — ТГ-17 — 0,25%; 7 — дикаин 0,05% + ТГ-17 — 0,25%; 8 — кокаин 1%; 9 — кокаин 1% + ТГ-16 — 0,05%; 10 — кокаин 1%; 11 — кокаин 1% + ТГ-17 — 0,05%.

Комбинированное действие с адреналином и ветразином

Многие местноанестезирующие вещества применяют в комбинации с адреналином и другими веществами, обладающими вазоконстрикторными свойствами. При сужении сосудов скорость проникновения анестетика в кровь замедляется и он дольше находится на поверхности роговицы. Применение комбинаций анестетика с сосудосуживающими веществами обусловлено также уменьшением вазодилляторных свойств анестетика. В результате этого, как принято считать, наступает более длительный и более выраженный анестезирующий эффект.

β-Аминокетоны: гексакаин (ТГ-16) и ТГ-17 — не обладают сосудосуживающим действием, длительность вызываемой ими анестезии близка к длительности анестезии, вызываемой дикаином.

В связи с этим нами была поставлена задача изучить возможность комбинированного применения этих веществ

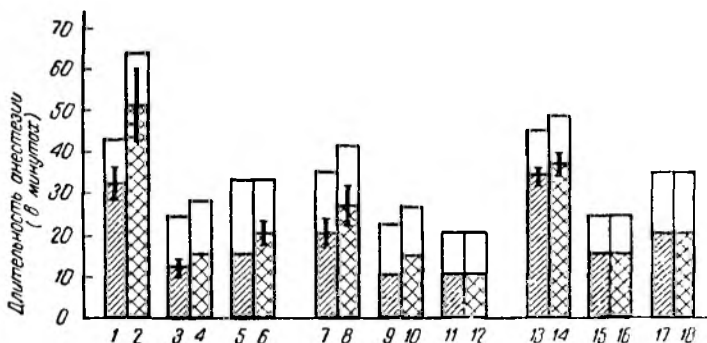


Рис. 21. Влияние адреналина и ветразина на длительность анестезирующего действия дикаина, гексакаина (ТГ-16) и препарата ТГ-17.

Незаштрихованная часть столбиков — неполная анестезия, заштрихованная — полная анестезия. 1 — дикаин 1%; 2 — адреналин 0,01% + дикаин 1%; 3 — дикаин 0,2%; 4 — ветразин 0,14% + дикаин 0,2%; 5 — адреналин 0,01% + дикаин 0,2%; 6 — ветразин 0,14% + адреналин 0,01% + дикаин 0,2%; 7 — ТГ-16 — 0,5%; 8 — адреналин 0,01% + ТГ-16 — 0,5%; 9 — ТГ-16 — 0,2%; 10 — ветразин 0,13% + ТГ-16 — 0,2%; 11 — адреналин 0,01% + ТГ-16 — 0,2%; 12 — ветразин 0,13% + адреналин 0,01% + ТГ-16 — 0,2%; 13 — ТГ-17 — 1%; 14 — ТГ-17 — 1% + адреналин 0,01%; 15 — ТГ-17 — 0,25%; 16 — ветразин 0,16% + ТГ-17 — 0,5%; 17 — ТГ-17 — 0,5% + адреналин 0,01%; 18 — ветразин 0,16% + ТГ-17 — 0,25% + адреналин 0,01%.

с адреналином и ингибитором моноаминоксидазы — ветразином (А. Н. Кудрин, А. Н. Кост, 1964; В. З. Горкин, 1964; И. В. Вережкина, В. З. Горкин, А. Н. Кост, Р. С. Сагитуллин, 1964) с целью уменьшения их местного сосудорасширяющего действия и увеличения длительности и глубины анестезирующего действия.

Опыты проводили на роговице глаза кролика. Растворы анестезирующих веществ, адреналина и ветразина готовили отдельно и наносили на роговицу глаза последовательно или добавляли адреналин к раствору анестезирующего вещества непосредственно перед опытом. Растворы наносили на роговицу в количестве 0,05 мл. Определяли силу и длительность анестезирующего действия. Для сравнения проводили аналогичные опыты с дикаином.

При последовательном нанесении растворов — вначале адреналина в 0,01% концентрации и затем дикаина в 1% концентрации — длительность анестезирующего действия растворов дикаина увеличивалась на 60,8% (рис. 21).

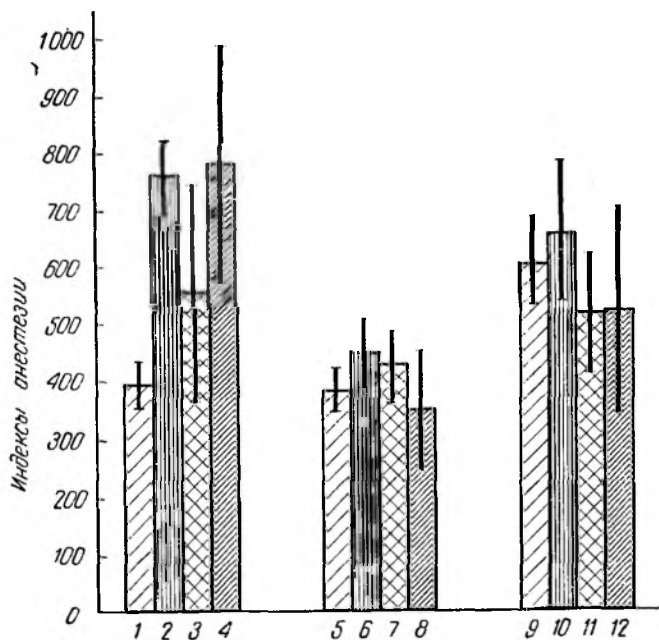


Рис. 22. Влияние адреналина и ветразина на силу анестезирующего действия дикаина, гексакаина (ТГ-16) и препарата ТГ-17.

Высота столбиков соответствует индексам анестезии. 1 — дикаин 0,2%; 2 — адреналин 0,01% + дикаин 0,2%; 3 — ветразин 0,14% + дикаин 0,2%; 4 — ветразин 0,14% + адреналин 0,01% + дикаин 0,2%; 5 — ТГ-16 — 0,2%; 6 — адреналин 0,01% + ТГ-16 — 0,2%; 7 — ветразин 0,13% + ТГ-16 — 0,2%; 8 — ветразин 0,13% + адреналин 0,01% + ТГ-16 — 0,2%; 9 — ТГ-17 — 0,25%; 10 — ТГ-17 — 0,25% + адреналин 0,01%; 11 — ветразин 0,16% + ТГ-17 — 0,25%; 12 — ветразин 0,16% + ТГ-17 — 0,25% + адреналин 0,01%.

При инстилляции раствора, содержащего 0,2% дикаина и 0,01% адреналина, сила анестезирующего действия также значительно возрастала (рис. 22). Индекс анестезии одного 0,2% раствора равен 392,5, а при добавлении адреналина к 0,2% раствору дикаина индекс анестезии увеличивался до 760,2.

Последовательное нанесение 0,01% раствора адреналина и 0,5% раствора ТГ-16 вызывает увеличение анестезирующего действия на 34,1% (см. рис. 21). При последовательном нанесении 0,01% раствора адреналина и 0,2% раствора ТГ-16, а также при добавлении адреналина во флакон с раствором ТГ-16 увеличение силы анестезирующего действия 0,2% раствора ТГ-16 (см. рис. 22) статистически незначимо.

Последовательное нанесение на роговицу 0,01% раствора адреналина и 1% раствора ТГ-17 вызывает небольшое увеличение длительности анестезии. Наблюдающееся при этом увеличение силы анестезирующего действия статистически незначимо (см. рис. 21, 22).

В следующей серии опытов изучали комбинированное действие с ветразином. Растворы ветразина готовили в изомолекулярной концентрации по отношению к растворам анестезирующих веществ и наносили на роговицу за 2 минуты до нанесения анестезирующих веществ.

Под влиянием ветразина наблюдается увеличение длительности и силы анестезирующего действия 0,2% раствора дикаина, но выраженное в меньшей степени, чем под влиянием адреналина (см. рис. 21, 22). В присутствии же адреналина ветразин увеличивает длительность, но не изменяет силу анестезирующего действия дикаина.

Ветразин увеличивает длительность анестезии, вызываемой 0,2% раствором ТГ-16, длительность же анестезии 0,25% раствора ТГ-17 не изменяется. Сила анестезирующего действия 0,2% раствора ТГ-16 и 0,25% раствора ТГ-17 под влиянием ветразина не изменяется.

Ветразин не вызывает статистически значимого изменения анестезирующей активности растворов ТГ-16 и ТГ-17 и в присутствии адреналина (см. рис. 21, 22).

Ветразин, согласно данным, полученным в нашей лаборатории А. Д. Гавриловой (1966), блокирует α -адренорецепторы и умеренно стимулирует β -адренорецепторы сосудов. Поскольку ветразин устраняет сосудосуживающий эффект адреналина, увеличение длительности анестезии в присутствии этих веществ нельзя связать с их влиянием на циркуляторный компонент. Можно предположить, что адреналин прямым образом влияет на окончания чувствительных нервов в роговице, содействуя устойчивости анестезии. Ветразин, как ингибитор МАО-азы, уменьшая разрушение адреналина и эндогенного

норадреналина, способствует проявлению адреналина и других симпатомиметиков. Ветразин также вызывает отчетливое повышение силы и длительности анестезии. Это обстоятельство наводит на мысль, что стимулирование β -адренорецепторов, вызываемое ветразином, способствует проявлению анестезирующего эффекта дикаина. Таким образом, можно высказать гипотезу, которая допускает существование α - и β -адренорецепторов в окончаниях чувствительных нервов роговицы. Однако окончательное суждение об интимном механизме синергизма адреналина и дикаина в действии их на окончания чувствительных нервов роговицы возможно составить после дополнительного использования ряда фармакологических индикаторов, применяемых для характеристики функции α - и β -адренорецепторов.

Адреналин и ветразин, усиливая анестезирующее действие дикаина, в очень малой степени изменяют анестезирующий эффект препаратов ТГ-16 и ТГ-17. Ветразин также заметно повышает анестезирующий эффект дикаина, но не увеличивает силу анестезии от препаратов ТГ-16 и ТГ-17. Это связано с тем, что дикаин по своему химическому строению отличается от β -аминокетонов; по-видимому, в интимном механизме их местноанестезирующего действия также имеются различия. В частности, согласно данным, полученным в нашей лаборатории Л. Г. Родиной, ТГ-17 вызывает умеренную блокаду β -адренорецепторов и вследствие этого устраняет или значительно ослабляет положительный эффект адреналина. Можно думать, что препарат ТГ-17, блокируя β -адренорецепторы в окончаниях афферентных нервов роговицы, препятствует действию адреналина и ветразина, направленных на усиление анестезии. Очевидно, в дикаиновом механизме развития анестезии участвуют адренорецепторы, а в механизме развития анестезии от β -аминокетонов (ТГ-16 и ТГ-17) их участие не проявляется.

Комбинированное действие с ацетилхолином и гистамином

Под влиянием местноанестезирующих веществ нарушается восприятие раздражения и передача нервного импульса. Исходя из современного представления о том,

что в образовании и передаче нервного импульса принимают участие медиаторы и вещества, тесно с ним связанные, выяснялось взаимоотношение местноанестезирующих веществ с ацетилхолином и гистамином.

В опытах на изолированном седалищном нерве лягушки (Nordqvist, 1952) наблюдалась блокада нервного проведения под влиянием 0,05% раствора новокаина (прокаина) и устранение ее при замене раствора прокаина раствором, содержащим 0,05% прокаина и 0,5% ацетилхолина.

Антагонизм в действии различных комбинаций прокаина и ацетилхолина наблюдается также на седалищном нерве лягушки при стабилизации растворов салицилатом физостигмина в 10^{-7} М концентрации (Bloom и Schoepfle, 1963). Г. Г. Куватов (1941) наблюдал на роговице глаза кроликов, кошек и собак способность растворов гистамина в 1—10% концентрациях устранять анестезирующее действие дикаина, кокаина и тиокаина.

Rossignol и Boulu (1956), добавляя к 0,01% раствору дибукаина гистамин в количестве 50 мкг на 100 мл (0,00005%), наблюдали полное подавление местноанестезирующего эффекта дибукаина на роговой оболочке глаза кроликов. Lagochе и Brodie (1960) подтвердили эти факты на роговице глаза кролика и при исследовании кожной чувствительности у морских свинок. Эти авторы предположили, что гистамин подавляет анестезирующий эффект дибукаина вследствие расширения сосудов. Lagochе и Bathellier (1960) показали, что гистамин в малых концентрациях не изменяет влияния местноанестезирующих веществ на изолированный нерв. Данные авторы наблюдали, что гистамин в больших дозах проявляет антагонизм по отношению к местным анестетикам только на нерве с нарушенной оболочкой.

Восстановление нервной проводимости, нарушенной 0,05% раствором прокаина, наблюдалось на седалищном нерве лягушки при нанесении раствора, содержащего 0,05% прокаина и 0,5% гистамина (Nordqvist, 1952).

Гистамин, введенный в вену уха кролика в дозе 300 мкг/кг до наступления анестезирующего эффекта, уменьшал анестезирующую активность 0,01% раствора цинхокаина на роговице глаза кролика, а введенный после развития анестезии,— не уменьшал длительности ее (Karror, 1963).

В нашу задачу входило выяснить влияние гистамина и ацетилхолина при местном воздействии их на полностью развивающийся местноанестезирующий эффект дикаина и β -аминокетонов (серии ТГ) на роговице глаза кроликов.

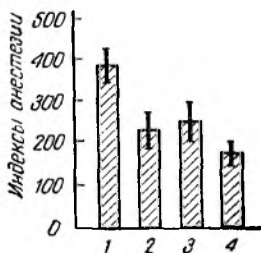


Рис. 23. Изменение силы анестезирующего действия дикаина под влиянием ацетилхолина и эзерина.

Высота столбиков соответствует индексам анестезии. 1 — дикаин 0,2%; 2 — дикаин 0,2% + ацетилхолин 0,01%; 3 — дикаин 0,2% + эзерин 0,01% + ацетилхолин 0,005%; 4 — дикаин 0,2% + эзерин 0,27% + ацетилхолин 0,001%.

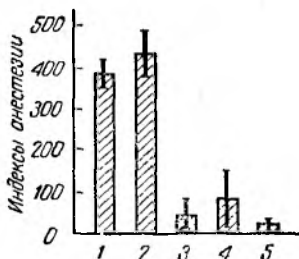


Рис. 24. Влияние ацетилхолина на силу анестезирующего действия гексакаина (ТГ-16) при различной последовательности нанесения растворов.

Высота столбиков соответствует индексам анестезии. 1 — ТГ-16 0,2%; 2 — ацетилхолин 0,01% + ТГ-16 0,2% (через 2 минуты); 3 — ТГ-16 0,2% + ацетилхолин 1% (через 2 минуты); 4 — эзерин 0,01% + ацетилхолин 0,005% (через 2 минуты) + ТГ-16 0,2% (еще через 2 минуты); 5 — эзерин 0,01% + ацетилхолин 1% (через 2 минуты) + ТГ-16 0,2% (еще через 2 минуты).

Для проявления действия ацетилхолина на местную анестезию большое значение имела последовательность нанесения растворов.

Раствор ацетилхолина 2% концентрации, инстиллированный на роговицу глаза за 2 минуты до нанесения 0,2% раствора дикаина, не изменяет силы анестезирующего действия последнего. Нанесение 2% раствора ацетилхолина на роговицу глаза через 2 минуты после инстилляции 0,2% раствора дикаина вызывает снижение его анестезирующего действия. При инстилляции 1% раствора ацетилхолина снижение анестезирующей активности 0,2% раствора дикаина в большей степени выражено в том случае, когда ацетилхолин наносится на роговицу через 2 минуты после нанесения раствора дикаина. Ра-

створы ацетилхолина 0,001 и 0,005% не изменяют анестезирующей активности 0,2% раствора дикаина при нанесении их через 2 минуты после нанесения раствора дикаина, т. е. после того, как развилась анестезия.

Пороговой концентрацией ацетилхолина, изменяющей силу уже развившейся анестезии под влиянием 0,2% раствора дикаина, является 0,01% концентрация. Под влиянием 0,01% раствора ацетилхолина наблюдается отчетливое снижение анестезирующей активности 0,2% раствора дикаина (рис. 23).

Растворы ацетилхолина 0,001 и 0,005%, не вызывающие изменения анестезирующего действия дикаина, способны уменьшать анестезирующий эффект дикаина при стабилизации их эзерином (см. рис. 23).

Данные опыты показывают, что действие на окончания чувствительных нервов роговицы глаза кролика дикаина и экзогенного ацетилхолина носит противоположный характер. Даже в малой (0,005%) концентрации ацетилхолин, стабилизированный 0,01% эзерином, уменьшает индекс анестезии 0,2% раствора дикаина на 36,5%. Один ацетилхолин в 0,01% концентрации, которая оказалась пороговой в этих опытах, уменьшает индекс анестезии 0,2% раствора дикаина на 41%.

Подобные антагонистические взаимоотношения ацетилхолина наблюдаются и с препаратами β -аминокетон при местном воздействии их на роговицу глаза кроликов.

Отмечено, что ацетилхолин в 2% растворе, нанесенный на роговицу глаза за 2 минуты до инстилляцией 0,2% раствора ТГ-16, не вызывает снижения анестезирующего действия ТГ-16. При нанесении же растворов ацетилхолина и ТГ-16 в обратной последовательности — сначала 0,2% раствора ТГ-16, а затем через 2 минуты 1% раствора ацетилхолина наблюдается резко выраженное снижение силы анестезирующего действия раствора ТГ-16 (рис. 24).

При стабилизации эзерином ацетилхолина в растворах 0,005 и 1% концентрации, нанесенного на роговицу глаза перед инстилляцией 0,2% раствора ТГ-16, наблюдается резко выраженное уменьшение силы анестезирующего действия 0,2% раствора ТГ-16 (см. рис. 24).

Проведенные опыты свидетельствуют, что возбуждение холинорецепторов ацетилхолином приводит к значительному ослаблению как дикаиновой, так и β -аминоке-

тоновой анестезии. Опыты позволяют считать, что в анестезирующем эффекте данных групп анестетиков имеется наряду с различиями общий механизм действия, тормозное участие которого ослабляется возбуждением холинорецепторов в окончаниях афферентных нервов роговицы. Если ввести в глаз 1% раствор атропина, то воз-

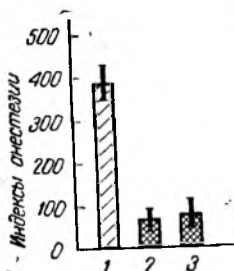


Рис. 25. Влияние гистамина на силу анестезирующего действия дикаина. Высота столбиков соответствует индексам анестезии. 1 — дикаин 0,2%; 2 — дикаин 0,2% + гистамин 0,03%; 3 — дикаин 0,2% + гистамин 0,1%.

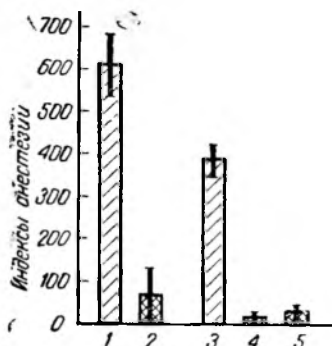


Рис. 26. Влияние гистамина на силу анестезирующего действия растворов гексаканна (ТГ-16) и препарата ТГ-17.

Высота столбиков соответствует индексам анестезии. 1 — ТГ-17 0,25%; 2 — ТГ-17 0,25% + гистамин 0,1%; 3 — ТГ-16 0,2%; 4 — ТГ-16 0,2% + гистамин 0,03%; 5 — ТГ-16 0,2% + гистамин 0,1%.

буждающее влияние ацетилхолина на холинорецепторы не проявляется и анестезия роговицы от дикаина и β -аминокетонов не уменьшается (Н. Г. Слюсарь, 1967).

Влияние гистамина на уже развившийся анестезирующий эффект дикаина и препаратов серии ТГ было изучено в следующих опытах. Растворы гистамина 0,03 и 0,1% концентрации наносили на роговицу глаза кролика через 2 минуты после инстилляции 0,2% раствора дикаина, 0,25% раствора ТГ-17 или 0,2% раствора ТГ-16.

Нанесение на роговицу глаза кроликов 0,03 и 0,1% растворов гистамина через 2 минуты после нанесения 0,2% раствора дикаина вызывает резкое уменьшение силы анестезирующего действия 0,2% раствора дикаина (рис. 25). Через 1—3 минуты остается лишь неполная анестезия.

Гистамин в 0,03% концентрации также прекращает полную анестезию, предварительно вызванную дикаином в 1 и 0,5% концентрации.

Нанесение на роговицу глаза кроликов 0,03 и 0,1% растворов гистамина через 2 минуты после инстилляций 0,2% раствора ТГ-16 и 0,25% раствора ТГ-17 вызывает резкое уменьшение силы анестезирующего действия растворов ТГ-16 и ТГ-17 (рис. 26). Под влиянием 0,03% раствора гистамина уже через 1—3 минуты наблюдается исчезновение полной анестезии, вызванной 0,2% раствором ТГ-16 и 0,25% раствором ТГ-17.

Таким образом, гистамин проявляет отчетливый антагонизм по отношению к местноанестезирующему действию дикаина и β -аминокетонов. Гистамин почти полностью устраняет анестезию окончаний чувствительных нервов роговицы, производя возбуждение гистаминорецепторов. Этот механизм доказан в опытах с предварительным подкожным введением димедрола в дозе 10 мг/кг за 30 минут до местного анестетика. На афферентные окончания анестезированной роговицы таких кроликов гистамин оказывает лишь слабое возбуждающее действие. При введении димедрола в глаз он не проявляет антагонизма по отношению к гистамину (Н. Г. Слюсарь, 1967).

Атропин, а также адреналин при местном применении в глаз ограничивают проявление возбуждающего действия гистамина на окончания чувствительных нервов роговицы, анестезированные дикаином.

Под влиянием атропина и адреналина также наступает ослабление возбуждающего эффекта гистамина на чувствительные окончания роговицы глаза кроликов, анестезированные β -аминокетонами ТГ-16 и ТГ-17 (Н. Г. Слюсарь, 1967).

К механизму местноанестезирующего действия β -аминокетонов и дикаина

Общепринятой точки зрения о механизме действия местных анестетиков в настоящее время нет. Имеющиеся гипотезы не подтверждены прямыми доказательствами. Их можно разделить на две группы: физико-химические и химические (Н. И. Кудряшова, Н. В. Хромов-Борисов, 1963).

Физико-химические гипотезы предполагают, что действии местных анестетиков обусловлено диффузией их из водной фазы в нервную клетку и изменением ее физико-химических параметров, происходящим без химического взаимодействия анестетика с веществами нервного волокна.

В основе химических гипотез лежит возможность химического взаимодействия местных анестетиков после проникновения их в нервную клетку, в частности взаимодействие с белковыми макромолекулами нервного волокна, принимающими участие в передаче нервного импульса.

Одним из многих предположений является то, что местноанестезирующие вещества могут конкурировать за ацетилхолиновые рецепторы, либо (вследствие структурного сходства с ацетилхолином) за специфические энзимы цепи его реакций и изменять распространение импульса (Grey, Geddes, 1954). Это предположение представляется интересным и подкрепляется данными об антагонизме ацетилхолина с новокаином в опытах на седалищном нерве лягушки (Nordqvist, 1952; Bloom, Schoepfle, 1963).

Литературных данных об антагонизме ацетилхолина с местноанестезирующими веществами на роговице глаза кролика нами не найдено. В наших опытах на роговице глаза кроликов наблюдался антагонизм 0,01% раствора одного ацетилхолина и 0,005% ацетилхолина, стабилизированного эзерином, по отношению к дикаину и β -аминокетонам.

Хотя роль гистамина в организме окончательно не выяснена, но установлено, что гистамин имеет отношение к проявлению болевого ощущения (Rosenthal, Minard, 1939).

Г. Г. Куватов (1941) высказал предположение, что местные анестетики — кокаин и его производные, наряду с нарушением возбудимости и проводимости чувствительных нервов, препятствуют выделению гистамина. Г. Г. Куватов, проверяя свое предположение в опытах на роговице глаза кроликов, кошек и собак, а также в клинике, наблюдал ослабление или устранение анестезии при нанесении на роговицу глаза растворов гистамина в 1—10% концентрации.

Другие исследователи наблюдали антагонизм гистамина с местным анестетиком дибукаином на роговице

глаза кроликов при одновременном присутствии этих веществ в растворе. Для этого к 100 мл 0,01% раствора дибукаина добавляли гистамин в количестве 50 мкг (Rossignol, Boulu, 1956; Lagoche, Brodie, 1960; Lagoche, 1960). На седалищном нерве лягушки наблюдали антагонизм 0,5% гистамина с 0,05% новокаином.

В опытах на роговице глаза кроликов показано, что местноанестезирующий эффект кокаина неконкурентно ослабляется гистамином (И. М. Самойлович, 1965).

В наших экспериментах при нанесении на роговицу глаза кроликов 0,03 и 0,1% гистамина, через 1 минуту, после того как развилась анестезия, наблюдалось значительное ослабление анестезирующего эффекта дикаина и препаратов ТГ-16, ТГ-17 или полное устранение анестезии.

Таким образом, анестезирующий эффект β -аминокетонов, как и дикаина, в значительной степени или полностью устраняется под влиянием ацетилхолина и гистамина, внесенных извне в конъюнктивальный мешок анестезированного глаза, и усиливается адреналином. Местное же применение адреналина, атропина и подкожное введение димедрола ослабляют возбуждающее действие ацетилхолина и гистамина на окончания чувствительных нервов, анестезированных дикаином и β -аминокетонами ТГ-16 и ТГ-17.

Анализ собственных и литературных данных позволяет выдвинуть представление о том, что окончания чувствительных нервов роговицы представляют собой сложные функциональные образования, в которых имеются адренорецепторы, холинорецепторы и гистаминорецепторы. Данные рецепторы находятся в определенных отношениях друг с другом и участвуют в развитии торможения и возбуждения в окончаниях чувствительных нервов роговицы глаза по схеме, представленной на рис. 27.

Торможение (анестезия) окончаний чувствительных нервов роговицы, вызванное разными по своему строению местными анестетиками — дикаином и β -аминокетонами из серии ТГ, резко ослабляется или полностью устраняется ацетилхолином и гистамином. Поэтому можно считать, что возбуждение холинорецепторов и гистаминорецепторов приводит к ослаблению развившегося процесса торможения в окончаниях чувствительных нервов. Блокирование холинорецепторов атропином и гистаминорецепторов димедролом в окончаниях чувстви-

тельных нервов резко ограничивает или полностью устраняет возбуждающее (аналептическое) действие ацетилхолина и гистамина на окончания чувствительных нервов.

Гистаминорецепторы в окончаниях чувствительных нервов роговицы находятся в определенной синергентной

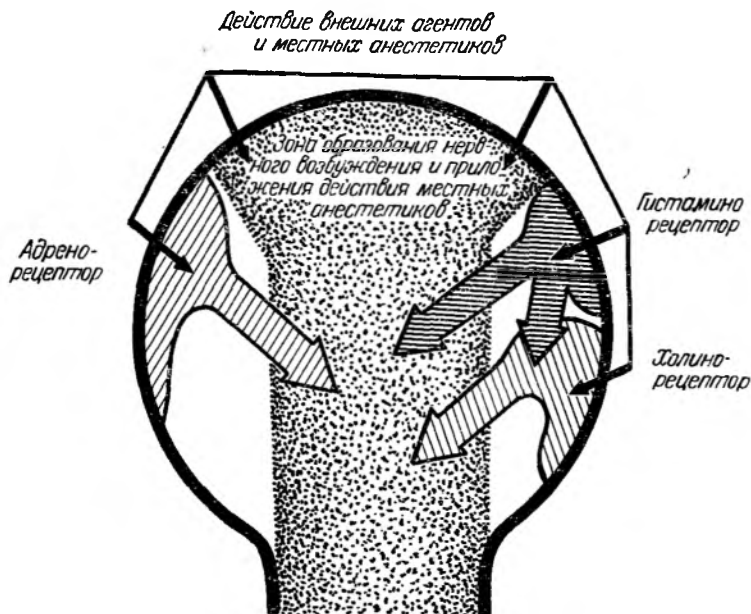


Рис. 27. Схема функциональной структуры окончаний чувствительных нервов роговой оболочки глаза (объяснение в тексте).

связи с холинорецепторами. В пользу этого свидетельствует то обстоятельство, что типичный холинолитик — атропин уменьшает возбуждающее действие гистамина как в случаях дикаиновой, так и β -аминокетоновой анестезии. Типичный гистаминолитик — димедрол устраняет возбуждающее действие гистамина и в значительной степени ослабляет возбуждающее действие ацетилхолина в обоих случаях анестезии.

Можно полагать, что атропин и димедрол вступают в связь с теми химическими группами в окончаниях чувствительных нервов, которые являются общими для хо-

линорецепторов и гистаминорецепторов. Атропин и димедрол блокируют или ограничивают возможность реагирования этого общего участка для холинорецептора и гистаминорецептора с ацетилхолином и гистамином и тем самым значительно уменьшают или полностью устраняют возбуждающее действие ацетилхолина и гистамина на окончания чувствительных нервов. Если учесть, что природа возбуждения в электрофизиологическом выражении сводится к деполяризации мембран, то можно полагать, что атропин и димедрол блокируют тот общий участок холинорецепторов и гистаминорецепторов чувствительного окончания роговицы, который ответствен за движение ионов через мембрану или выработку энергии для осуществления их движения.

В последнее время Eskert и Möbus (1966) высказали предположение, что местные анестетики соединяются с аденином и аденозинтрифосфатом, тормозя энергетические реакции, которые имеют существенное значение в механизме нервного проведения. Можно полагать, что местные анестетики в окончаниях чувствительных нервов блокируют энергетический механизм и тем самым делают невозможным или существенно затрудняют транспорт ионов через мембраны и создают препятствие для возникновения нервных импульсов и проведения их.

Адренорецепторы в окончаниях чувствительных нервов роговицы также принимают определенное участие в развитии анестезии (торможения). Адреналин приводит не только к усилению анестезирующего эффекта, он способен также устранить возбуждающее действие ацетилхолина и гистамина на окончания чувствительных нервов, анестезированные дикаином. Этот факт можно объяснить как результат функционального антагонизма адренорецепторов с холинорецепторами и гистаминорецепторами.

Интересно отметить, что адреналин не усиливал анестезии, вызываемой β -аминокетонами (ТГ-16 и ТГ-17). Эти факты находят объяснение в том, что β -аминокетоны, по данным В. Г. Воробьева и Л. Г. Родиной, являются адренолитиками. Таким образом, ТГ-16 и ТГ-17, анестезируя окончания чувствительных нервов роговицы, производят одновременно блокаду их адренорецепторов, в связи с чем адреналин уже не в состоянии дополнительно вызывать торможение в окончаниях чувствительных нервов.

§ 5. Результаты клинического изучения гексакаина (ТГ-16)

Применение гексакаина в офтальмологической практике

В клиниках Рязанского медицинского института гексакаин был применен 102 больным (Н. Б. Никулина). При исследовании волосковой чувствительности роговицы отмечена анестезия под влиянием 0,5% раствора гексакаина длительностью от 13 до 27 минут. Гексакаин в 0,5% растворе не повышал внутриглазного давления. Под местной анестезией, вызываемой гексакаином, проводились различные манипуляции (тонометрия, эластонометрия, гониоскопия), амбулаторные вмешательства и операции (удаление инородного тела, удаление халязиона и др.). При указанных манипуляциях и вмешательствах наиболее целесообразным оказалось применение 0,25% раствора гексакаина.

Проведенные Г. С. Зарубиным и А. В. Супрун в Институте глазных болезней имени Гельмгольца испытания 0,25 и 0,5% растворов гексакаина показали, что анестезирующий эффект под их влиянием наступает позже и менее выражен, чем под влиянием 0,5% раствора дикаина. У большинства больных с выраженными аллергическими реакциями на дикаин при инстилляциях 0,25% раствора гексакаина таких реакций не наблюдалось.

Клиническое изучение гексакаина в 0,5 и 1% концентрации проводилось И. П. Батраченко на кафедре глазных болезней (зав. кафедрой — проф. М. М. Краснов) II Московского медицинского института имени Н. И. Пирогова. Гексакаин применялся для поверхностной анестезии при проведении следующих манипуляций: тонометрии, тонографии, гониоскопии, удалении инородных тел со слизистой и роговой оболочек глаза, при электроофтальмии для снятия болевого синдрома. При инстилляциях гексакаина произведено 27 амбулаторных операций, в том числе удаление птеригиума, халязиона, операции на слезных точках и слезных канальцах. При этом было отмечено, что анестезия у большинства больных наступала на 3-й минуте, средняя длительность анестезии 22,5 минуты. Гексакаин не влиял на величину зрачка. Раздражающее влияние на слизистую оболочку у большинства больных отсутствовало. Субъективные ощущения

сводились к чувству небольшого жжения. После оперативных вмешательств с применением гексакаина болевые ощущения отмечались в те же сроки и в такой же степени, как и после инфильтрационной анестезии 2% раствором новокаина. Больные, страдающие повышенной чувствительностью к дикаину, переносили гексакаин в основном хорошо.

Изучение гексакаина на кафедре глазных болезней ВМОЛА имени С. М. Кирова проводилось кандидатом медицинских наук Е. Е. Сомовым на 35 здоровых мужчинах и женщинах путем нанесения раздражений на роговицу градуированными волосками по схеме Самойлова. Было отмечено, что 0,5% раствор гексакаина по местноанестезирующему действию уступает 0,25% раствору дикаина. Отмечена также одинаковая длительность анестезирующего действия 1% раствора гексакаина и 0,25% раствора дикаина и более выраженное раздражающее действие на ткани глаза раствора гексакаина по сравнению с дикаином в указанных выше концентрациях.

В Одесском научно-исследовательском институте глазных болезней имени акад. В. П. Филатова была проведена сравнительная оценка местноанестезирующего действия гексакаина и дикаина доктором медицинских наук З. М. Скрипниченко на 50 больных путем нанесения раздражений на роговицу градуированными волосками по схеме Самойлова. На основании средних показателей сделано заключение, что анестезирующая активность 0,25 и 0,5% растворов гексакаина и дикаина почти одинакова. Различия, полученные в отдельных исследованиях, позволили прийти к заключению, что у различных лиц имеется неодинаковая чувствительность к дикаину и гексакаину. Было отмечено, что растворы гексакаина в 0,25 и 0,5% концентрации не оказывают видимого побочного действия на ткани глаза. Для применения в глазной практике можно рекомендовать 0,25 и 0,5% растворы гексакаина.

Применение гексакаина при проведении бронхографии

Гексакаин в 0,25 и 0,5% растворе в количестве 5—20 мл вызывал анестезию слизистой оболочки трахеи и бронхов, вполне достаточную для проведения бронхо-

графии и интратрахеального введения антибиотиков. Эти наблюдения сделаны в I Московском медицинском институте проф. А. В. Григоряном и аспирантом Л. Т. Дмитришен на 40 больных и кандидатом медицинских наук И. А. Санпитером на 44 больных. Побочных явлений при этом не было отмечено.

На кафедре рентгенологии и радиологии (нач. кафедры — проф. В. С. Вахтель) ВМОЛА имени С. М. Кирова гексакаин использовался при бронхографическом исследовании 10 больных. Отмечено, что при применении 5—20 мл 0,5% гексакаина не удалось получить хорошей анестезии. Частичная анестезия наступала при применении 20 мл 1% раствора гексакаина. У 2 больных применение 20 мл 1% раствора гексакаина вызывало полную анестезию, но при этом у больных наблюдалась бледность, слабость и учащение пульса.

Применение гексакаина в отоларингологической практике

В клинике уха, горла и носа I ММИ (зав. кафедрой — член-корреспондент АМН СССР проф. А. Г. Лихачев) А. Д. Ронзиным проводилось клиническое изучение гексакаина в 0,5 и 1% растворах; оперативные вмешательства в амбулаторных и стационарных условиях произведены 221 больному. Препарат наносили на слизистую оболочку смоченным ватным тампоном или путем распыления. Перед употреблением к раствору добавляли адреналин. Количество раствора не превышало 3—20 мл.

Были проведены следующие операции: полипотомия носа — 53 больным, пункция гайморовых пазух — 50, гальванокаустика раковин носа — 26, конхотомия — 24, вскрытие клеток решетчатого лабиринта — 16, аденотомия — 14, подслизистая резекция носовой перегородки — 12, радикальная операция гайморовой пазухи — 10, удаление фибром гортани — 9 больным.

Клинические испытания показали, что гексакаин обладает достаточным поверхностноанестезирующим действием как по силе, так и по длительности, позволяющим производить перечисленные хирургические вмешательства. Препарат не вызывал осложнений. В заключении о клиническом испытании отмечено, что гексакаин может быть рекомендован для широкого применения при отори-

ноларингологических операциях в амбулаториях и в стационарах.

Клиническое изучение гексакаина в Институте уха, горла и носа Министерства здравоохранения РСФСР было проведено на 11 больных. Были проведены следующие операции в амбулаторных условиях: гальванокаустика нижних носовых раковин — 3 больным, пункции гайморовых пазух — 4 больным, удаление папилломы носа — 1 больному, удаление ринолита из нижнего носового хода — 1 больному, удаление полипов из носа — 2 больным.

Анестезия достигалась путем смазывания слизистых оболочек 0,5—1% раствором гексакаина. Анестезия была менее выражена, чем при применении 5% раствора кокаина или 3% раствора дикаина. Осложнений при применении гексакаина не наблюдалось.

Результаты изучения гексакаина в клинике оториноларингологии ВМОЛА имени С. М. Кирова (нач. кафедры — проф. К. Л. Хиллов) на 55 больных показали, что 1% раствор гексакаина по анестезирующему действию не уступает 10% раствору кокаина. При использовании 10 мл 1% раствора гексакаина у всех этих больных токсических явлений не наблюдалось. Анестезирующее действие 1% раствора гексакаина продолжалось в течение 2 часов. Отмечается, что при хранении раствора гексакаина при комнатной температуре в течение 14 дней анестезирующая активность не уменьшилась. Отмечается преимущество гексакаина перед кокаином и целесообразность внедрения его в медицинскую практику.

Применение гексакаина для анестезии слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки

Во второй хирургической клинике Института имени Склифосовского кандидатом медицинских наук Е. Н. Поповым проводились клинические испытания препарата ТГ-16 на 27 больных. Для анестезии слизистой оболочки рта, глотки и пищевода при производстве эзофагоскопии применяли 0,25, 0,5 и 1% растворы гексакаина. Отмечено выраженное анестезирующее действие, наступающее в течение 30—60 секунд, длительность которого составляла 15—30 минут при однократном смазывании или

орошении слизистых оболочек. Применение гексакаина в 1% растворе в количестве 3—10 мл не сопровождалось токсическими явлениями, местным раздражающим действием или аллергическими реакциями. Для анестезии слизистой оболочки рта, глотки и пищевода предпочтительнее пользоваться 1% раствором гексакаина.

Изучение влияния гексакаина на слизистые оболочки желудка и кишечника рентгенологическим методом было проведено на 29 больных доктором медицинских наук Г. И. Варновицким и аспирантом кафедры рентгенологии и радиологии I ММИ Н. А. Снегоцким (зав. кафедрой — проф. Л. Д. Линденбраттен). Больным давали выпить 30 мл 0,2% раствора гексакаина за 5—15 минут до приема контрастного вещества — стандартной взвеси сульфата бария, одновременно со взвесью бария или через 5—15 минут после нее.

Под влиянием гексакаина наблюдались следующие изменения: желудок удлинялся, расширялся, тонус его стенки заметно снижался. Складки слизистой оболочки сглаживались, поверхность слизистой становилась неровной, без определенного рисунка. Эвакуация из желудка в общем не изменяется, меняется лишь ее характер. Вместо периодического порционного опорожнения под влиянием перистальтических волн, опорожнение под влиянием гексакаина идет непрерывно без явно выраженной перистальтической деятельности желудка.

После поступления гексакаина в двенадцатиперстную кишку она расслабляется, продвижение контрастного вещества по ней замедляется, а поверхность слизистой оболочки образует крупные складки с большими промежутками между ними. Тугого наполнения кишки не наблюдается. При дальнейшем продвижении контрастного вещества по тонкой кишке в ней наблюдаются такие же изменения, как и в двенадцатиперстной.

Другим вариантом изучения воздействия гексакаина на желудочно-кишечный тракт было исследование его воздействия на двенадцатиперстную кишку при непосредственном введении в нее 30 мл 0,2% раствора препарата. Гексакаин вливали в двенадцатиперстную кишку через дуоденальный зонд, который не извлекали в течение всего исследования. Спустя 15 минут в двенадцатиперстную кишку вливали стандартную взвесь сернокислого бария в количестве 200—300 мл. Рентгенологически можно было установить, что двенадцатиперстная кишка

резко расслабляется, а продвижение контрастной массы по ней заметно замедляется. Слизистая оболочка кишки перестраивается и образует редко расположенные поперечные складки, промежутки между которыми имеют гладкую поверхность.

Исследователи отмечают, что при использовании гексакаина в упомянутой выше дозировке больные не испытывали никаких неприятных ощущений. Отмечено также, что гексакаин может быть использован для ранней дифференциальной диагностики функциональных и анатомических изменений в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, а также в случаях, где возникает необходимость их анестезии.

Применение гексакаина при кожных болезнях

Исследования, проведенные в клинике кожных болезней I ММИ (зав. — член-корреспондент АМН СССР проф. В. А. Рахманов) показали, что при однократном применении мази, содержащей 3% гексакаина, приготовленной на вазелине и ланолине, наблюдалось ослабление зуда в течение 3—4 часов у больных нейродермитом (5 человек), экземой (4 больных), пиодермией (2 больных) и эпидермофитией стоп (1 больной). При этом аллергических реакций не наблюдалось.

Таким образом, из положительных сторон действия гексакаина, выявленных при клиническом изучении, можно отметить следующие:

- 1) достаточную силу и длительность поверхностно-анестезирующего действия на слизистые оболочки: по силе анестезирующего действия гексакаин превосходит в несколько раз кокаин и равен дикаину;
- 2) менее выраженное по сравнению с дикаином, в разных концентрациях, раздражающее влияние на слизистые оболочки;
- 3) отсутствие токсических и аллергических явлений при применении гексакаина в дозах, вызывающих достаточную анестезию;
- 4) отсутствие влияния на величину зрачка и другие ткани глаза.

Результаты клинического изучения гексакаина позволяют рекомендовать его для анестезии слизистой и рого-

вой оболочек глаза, слизистых оболочек носа, глотки, гортани, трахеи, желудка и двенадцатиперстной кишки, пищевода, а также для анестезии кожи при ожогах с небольшой площадью поражения и зудящих дерматозах.

Для поверхностной анестезии слизистых оболочек глаза, носа, гортани, трахеи, бронхов, пищевода и желудка с целью манипуляций рекомендуется применение 0,25—0,5% раствора гексакаина. Для проведения амбулаторных оперативных вмешательств на тех же органах возможно использование 1% раствора. Для орошения ран используют 0,25—0,5% растворы гексакаина на физиологическом растворе. При нанесении на кожу, язвы и раны применяют мази с 3% содержанием гексакаина. Во всех случаях однократно может быть применено не более 10 мл 1% раствора, а для продолжения анестезии возможно применить 0,5% раствор гексакаина. Рационально прибавление нескольких капель 0,1% раствора адреналина непосредственно перед использованием гексакаина. С целью премедикации возможно применение антигистаминных препаратов, атропина и других М-холинолитиков.

При быстром всасывании в кровь, в случае нанесения на слизистые оболочки больших количеств гексакаина, не исключена возможность понижения артериального давления. В этих случаях следует ввести средства, повышающие давление (адреналин, норадреналин, эфедрин, стрихнин, кофеин).

Относительным противопоказанием к применению больших количеств гексакаина является резко выраженная гипотония и нарушения со стороны дыхания.

Препарат выпускают в виде порошка, из которого готовят растворы по мере надобности.

Хранить гексакаин следует с предосторожностью (список Б) в стеклянных банках из темного стекла на холоду или при обычной комнатной температуре. При этих условиях 1% раствор гексакаина стоек в течение 8 месяцев. Растворы гексакаина не нуждаются в стерилизации, так как обладают широким спектром антимикробного действия.

Примерные прописи рецептов на гексакаин.

Rp. Sol. Hexacaini 0,5% 10,0

DS. По 2 капли в глаз при диагностических исследованиях и оперативных вмешательствах

- Rp. Sol. Hexacaini 1% 10,0
 DS. По 2 капли в глаз несколько раз при оперативных вмешательствах
- Rp. Sol. Hexacaini 0,5% 50,0
 adde ex tempore
 Sol. Adrenalini hydrochloridi gtt. V
 MDS. Для смазывания слизистых оболочек носа, миндалин, глотки, введения в трахею, пищевод
- Rp. Sol. Hexacaini 1% 20,0
 adde ex tempore
 Sol. Adrenalini hydrochloridi gtt. V
 MDS. Для смазывания гортани, введения в трахею, пищевод
- Rp. Sol. Hexacaini 0,25% 50,0 (100,0)
 Natrii chloridi 0,4 (0,8)
 adde ex tempore
 Sol. Adrenalini hydrochloridi gtt. V (X)
 MDS. Для промывания болезненных язв, ран, обожженной поверхности кожи
- Rp. Sol. Hexacaini 0,25 (0,5) % 50,0 (100,0)
 DS. По 2 столовые ложки внутрь через 20—30 минут для анестезии слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки
- Rp. Hexacaini 0,7
 Lapolini
 Vaselini aa 25,0
 Mf. ung.
 DS. Намазать на салфетку тонким слоем и приложить к коже, язве, раие.

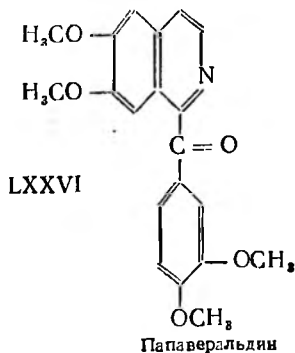
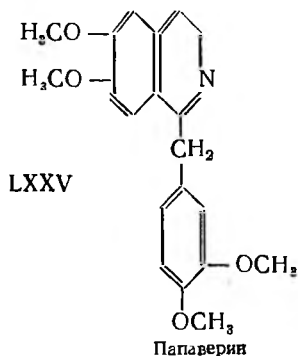
Глава IV

АМИНОКЕТОНЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ СПАЗМОЛИТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

§ 1. Аминокетоны с миолитическим (папавериноподобным) действием

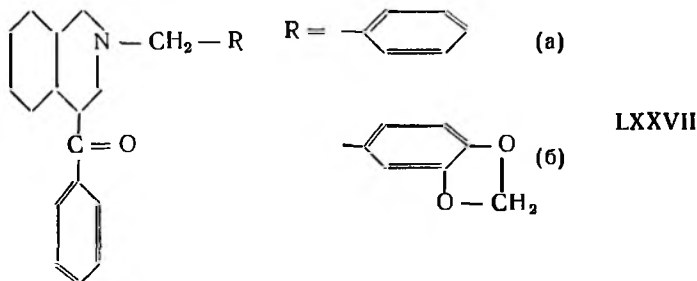
Классическим примером спазмолитических средств, вызывающих уменьшение тонуса и расслабление гладкой мускулатуры, является папаверин. Угнетающее влияние папаверина на сократительную деятельность гладкомышечных органов обусловлено его непосредственным действием на их мускулатуру.

Миолитическая активность папаверина зависит от наличия в его молекуле изохинолинового гетероцикла, связанного с остатком бензилового спирта (LXXV). Замена метиленового мостика, соединяющего изохинолиновую систему и ароматический остаток, на кетогруппу, как это имеет место у папаверальдина (LXXVI), незначительно влияет на миолитическую активность, но заметно повышает токсичность (Н. А. Преображенский, Э. И. Генкин, 1953).

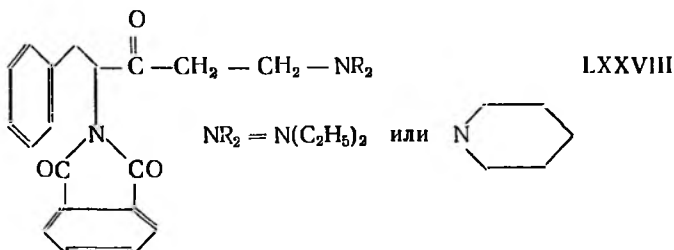


Папаверальдин, содержащий кетогруппу, является представителем α -аминокетонов, обладающих миолитическим действием.

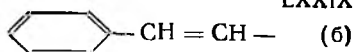
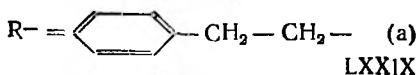
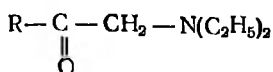
Некоторое структурное сходство с папаверальдином имеют β -аминокетоны, синтезированные Маннихом (Mannich, Hieronimus, 1942). Они отличаются тем, что содержат полностью гидрированный изохинолиновый гетероцикл, у которого атом азота связан с бензиловым радикалом (LXXVII). Эти соединения по силе спазмолитического действия лишь в 2 раза уступали папаверину, незначительно отличаясь от него токсичностью.



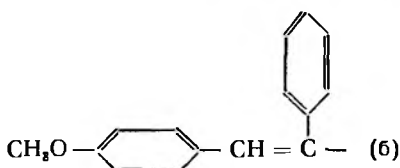
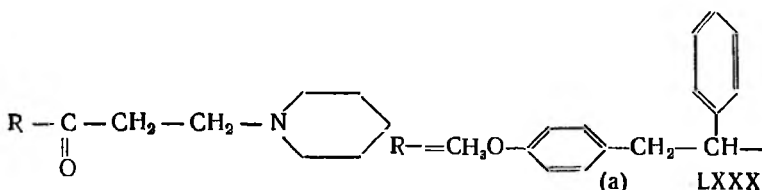
Структура папаверина часто служила в качестве образца для синтеза спазмолитических соединений. Аминокетоны, синтезированные индийскими химиками Ghosh и Dutta (1953), рассматриваются этими авторами как осколки изохинолинового ядра (LXXVIII).



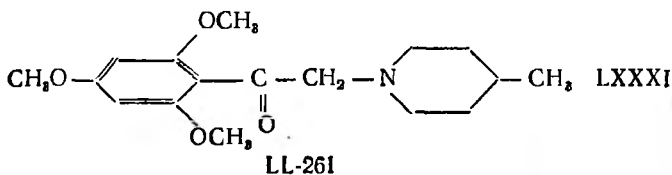
В поисках спазмолитических соединений, обладающих миотропным действием, Ghosh с сотрудниками неоднократно обращался к структуре аминокетона. Были синтезированы α -аминокетоны (LXXIX), один из них отличается наличием ненасыщенной двойной связи у бензильного радикала (Ghosh, Dutta, 1953).



Спазмолитическая активность обнаружена и у β -аминокетонов — производных бутанона (LXXX) (Ghosh и др., 1959, 1960).



Французские исследователи Cahen, Boucherle и др. (1965) подробно изучили спазмолитические свойства α -аминокетона — производного пиперидиноацетофенона, имеющего шифр LL-261 (LXXXI). Это соединение устраняет вызванный хлористым барием спазм изолированного отрезка двенадцатиперстной кишки крысы и в этом отношении в 7 раз слабее, чем папаверин. При внутривенном введении кроликам соединение LL-261 в дозе 5—10 мг/кг уменьшает, а в дозе 15 мг/кг устраняет перистальтику двенадцатиперстной кишки, вызванную перфузией хлорида бария. Аналогичный эффект наблюдался у морских свинок при внутрибрюшинном введении препарата в дозе 20 мг/кг.

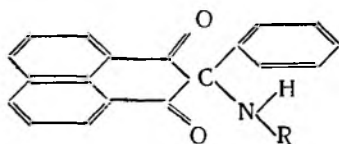


При внутривенном введении собакам соединение LL-261 в дозе 15 мг/кг устраняет спазм сфинктера Одди, вызванный перфузией прозерина. Исследователи счи-

тают, что это соединение является спазмолитиком, действие которого направлено преимущественно на гладкую мускулатуру двенадцатиперстной кишки и сфинктера Одди (Саһен и др., 1965).

Наряду с миолитическим действием соединение LL-261 оказывает слабое угнетающее действие на центральную нервную систему. Возможно, что седативный эффект препарата способствует его спазмолитическому действию, так как в опытах на целом животном оно проявляется сильнее, чем в опытах *in vitro*. Недостатком этого препарата является кратковременность действия.

Недавно в Институте органического синтеза АН Латвийской ССР был синтезирован ряд дициклических дикетонов — производных 2-амино-2-фенилперинафтиндиона-1,3 (LXXXII). Эти соединения оказывают значительное миолитическое действие в опытах на изолированной тонкой кишке морской свинки. Наиболее активным является дикетон, в аминогруппе которого содержится амиловый радикал (LXXXII, R-C₅H₁₁). Он почти в 20 раз сильнее, чем папаверин, устраняет спазм кишечника, вызванный хлористым барием. Остальные соединения этого ряда приблизительно равны папаверину или немного превосходят его (М. А. Брице, Д. Р. Цируле, А. А. Кименис, 1966).



R = H; CH₃;

C₂H₅; C₃H₇; LXXXII

C₄H₉; C₅H₁₁;

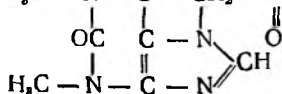
C₆H₁₁ или
CH₂CH₂OH

Однако в опытах *in vivo* эти соединения при пероральном и даже при внутривенном введении совсем не проявляют спазмолитической активности.

С помощью реакции Манниха были получены β-аминокетоны — производные теофиллина (LXXXIII). Известно, что теофиллин и другие вещества пуринового ряда обладают выраженным спазмолитическим действием. Оказалось, что введение аминокетонной группы в молекулу теофиллина приводит к усилению спазмолитического эффекта (Klosa, 1955).

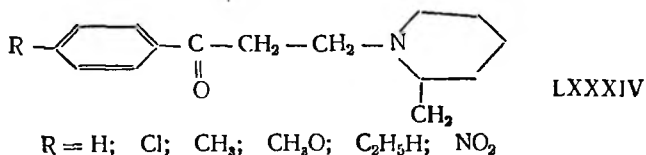


LXXXIII

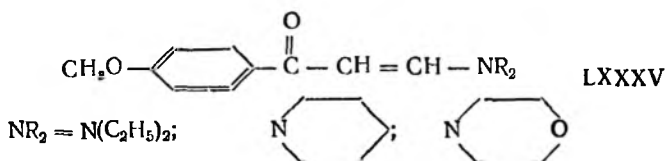


NR₂ = N(CH₂)₂; N(C₂H₅)₂

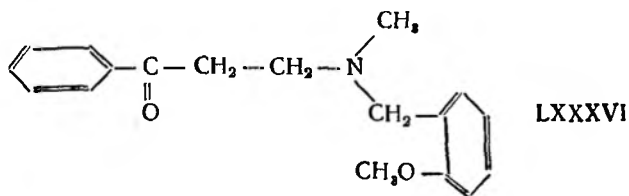
С целью изыскания соединений, обладающих спазмолитическим действием, были синтезированы β -аминокетоны, содержащие в аминокомпоненте 2-пипекولين (LXXXIV). В ароматическое ядро были введены различные радикалы, однако спазмолитическая активность этих веществ не изучена (Britton, Caldwell, Nobles, 1954).



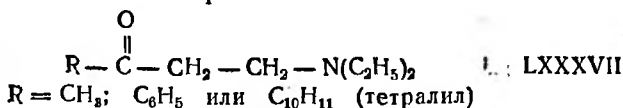
Некоторые аминокетоны с ненасыщенной двойной связью (LXXXV) охарактеризованы как вещества, обладающие спазмолитической активностью (Hager, Hanker, 1955).



β -Аминокетон, имеющий в аминогруппе остаток метоксибензила (LXXXVI), по спазмолитическому действию примерно равен папаверину (Reichert, 1957).

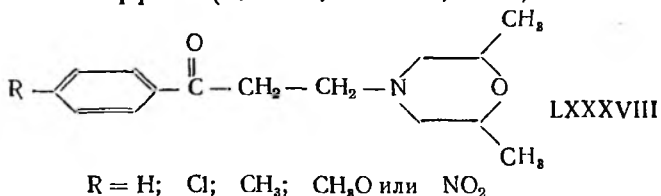


Японский фармаколог Касуя (1958) изучал спазмолитическую активность соединений, используя изолированную подвздошную кишку мыши. Среди изученных им веществ были и β -аминокетоны (LXXXVII), папавериноподобная активность которых оказалась очень малой.

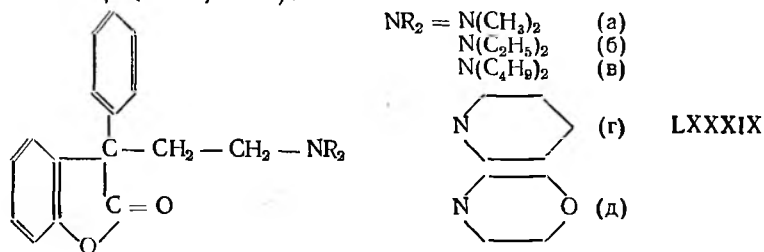


В последнее время были синтезированы основания Манниха, в аминогруппе которых содержится остаток

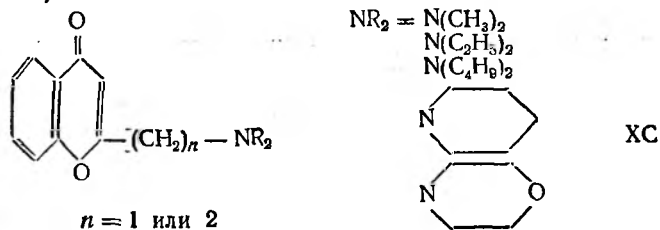
диметилморфолина (LXXXVIII). Предварительные исследования показали, что эти соединения вызывают спазмолитический эффект (Khullar, Chatten, 1967).



Введение остатка морфолина в структуру бензофуранона (LXXXIX) приводит к снижению миолитической активности, которая была обнаружена у соединений этого ряда. Морфолиновое производное бензофуранона (LXXXIXд) в 2 раза слабее, чем папаверин, тормозит спазм изолированной кишки кролика, вызванный хлористым барием. Остальные же соединения этого ряда, имеющие диалкиламинорадикал или остаток пиперидина (LXXXIXа—г), по миолитической активности равны папаверину или превосходят его в 1 $\frac{1}{2}$ —2 раза (Richards, Everett, Kuefer, 1945).



Слабые миолитические свойства отмечены у γ - и δ -аминокетоннов — производных хромона (XC), которые в концентрации $1 \cdot 10^{-4}$ — 10^{-5} г/мл тормозят бариевый спазм изолированной кишки морской свинки (Schmutz и др., 1953).







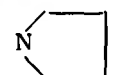
При изучении γ -аминокетонов, обладающих болеутоляющим действием, было отмечено, что некоторые из них оказывают умеренный спазмолитический эффект. В опытах на изолированной кишке морской свинки они устраняют спазм, вызванный хлористым барием (Wockmühl и др., 1948, 1953). Большинство из исследованных γ -аминокетонов, в том числе и фенадон, по миолитической активности уступает папаверину (табл. 33). Лишь некоторые соединения, в частности производные пирролидина и морфолина, более активны, чем папаверин. Корреляции между миолитической и анальгетической активностью в ряду γ -аминокетонов не наблюдается.

Фенадон и другие γ -аминокетоны тормозят перистальтический рефлекс изолированной кишки морской свинки, который вызывается растяжением как циркулярной, так и продольной мускулатуры кишечника. Механизм угнетения фенадоном перистальтического рефлекса представляется сложным. Он осуществляется не только путем непосредственного миолитического действия на гладкую мускулатуру, но и путем угнетающего влияния на интрамуральные ганглии (Gyang и др., 1964; Beleslin и др., 1966).

Левовращающий изомер фенадона угнетает кишечную перистальтику в 15 раз сильнее, чем его правовращающий изомер (Schaumann и др., 1952).

Подробно изучена спазмолитическая активность одного из γ -аминокетонов — фенадоксона. Он является производным морфолиногептанона (см. табл. 33). По способности устранять спазм изолированного кишечника, вызванный хлористым барием, фенадоксон примерно в $1\frac{1}{2}$ раза активнее папаверина (Wockmühl и др., 1948, 1953). В концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ г/мл фенадоксон вызывает ослабление амплитуды ритмических сокращений изолированной двенадцатиперстной кишки кролика. В разведении $0,125 \cdot 10^{-5}$ г/мл фенадоксон устраняет спонтанные сокращения изолированной матки морской свинки и уменьшает амплитуду сокращений, вызванных экстрактом задней доли гипофиза (Basil, Edge, Somers, 1950). Выраженную миолитическую активность проявляют производные фенадона, у которых один из фенильных радикалов замещен алифатическим (XCIa и б). По сравнению со спазмолитином эти соединения соответственно в $1\frac{1}{2}$ и $3\frac{1}{2}$ раза сильнее тормозят бариевый спазм изолированной кишки крысы (Buchel, Levy, Tanguy, 1957).

СРАВНИТЕЛЬНАЯ МИОЛИТИЧЕСКАЯ (ПАПАВЕРИНОПОДОБНАЯ)
И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ γ -АМИНОКЕТОНОВ

$\text{CH}_3\text{CH}_2 - \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} - \underset{\text{C}_6\text{H}_5}{\text{C}} - \text{CH}_2 - \underset{\text{C}_6\text{H}_5}{\text{C}} - \text{CH} - \text{NR}_2$			Активность	
шифр и название препарата	R'	RN ₂	миолитическая	анальгетическая
10582	H	N(CH ₃) ₂	0,3	3
Фенадон	CH ₃	N(CH ₃) ₂	0,3	10
—	H	N(C ₂ H ₅) ₂	0,5	
10495	H		1	3
10805	CH ₃		0,5	7
10581	H		0,3	5
Фенадоксон	CH ₃		1,5	10
10819	CH ₃		3	5—10
Папаверин			1	0
Лидол (петидин)			0,3	1

кишки крысы и тормозит спастическое сокращение кишки, вызванное хлористым барием. Тонус изолированного кишечника морской свинки понижался при добавлении триперидола в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ г/мл.

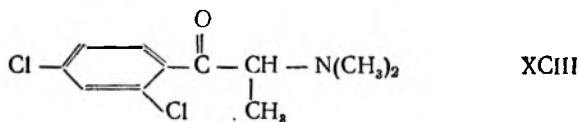
Галоперидол (R 1625) в этой же концентрации не влияет на перистальтику изолированной кишки и обладает менее выраженным миолитическим действием, чем триперидол (Buchel, Levy, 1962).

При внутривенном введении малых доз дроперидола и триперидола у животных наблюдается кратковременный гипотензивный эффект, который является, по крайней мере частично, результатом миолитического действия на гладкую мускулатуру кровеносных сосудов (Buchel, Levy, 1962; Capellas и др., 1966).

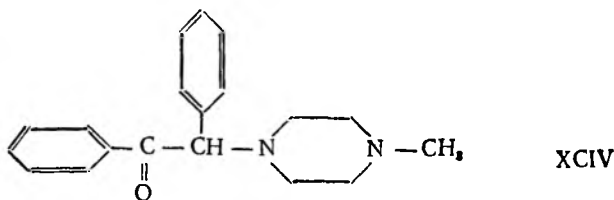
§ 2. Аминокетоны, обладающие антигистаминными свойствами

Антигистаминные свойства, выраженные в большей или меньшей степени, обнаружены у аминокетонов, относящихся к различным химическим группам веществ.

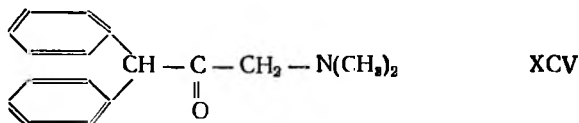
Среди α -аминокетонов следует отметить производное пропиофенона — соединение XCIII, изученное японскими фармакологами (Sakagushi и др., 1964). В опытах на изолированном кишечнике морской свинки это вещество проявляет значительную антиспастическую активность по отношению к гистамину.



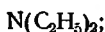
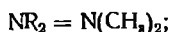
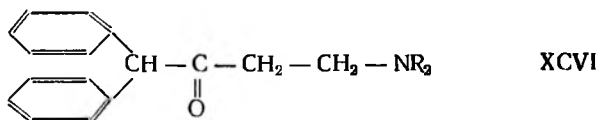
α -Аминокетон, содержащий в аминокомпоненте остаток пиперазина (XCIV), обладает слабыми антигистаминными свойствами (Albgo и др., 1949).



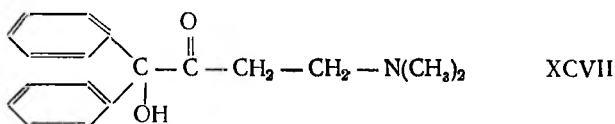
α -Диметилпроизводное дифенилпропан-2-она (XCV) проявляет низкую антигистаминную активность как в опытах на изолированных органах, так и на целом животном (Leonard, Huttner, 1950).



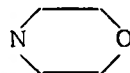
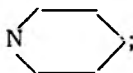
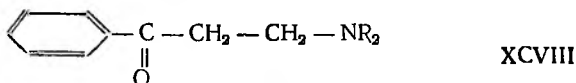
β -Аминопроизводное дифенилбутан-2-она (XCVI) в опытах на изолированном кишечнике животных устраняет спазм, вызванный гистамином, но в этом отношении в 2—3 раза уступает димедролу (Jilek, Protiva, 1950; Marshall и др., 1952; Protiva, 1955).



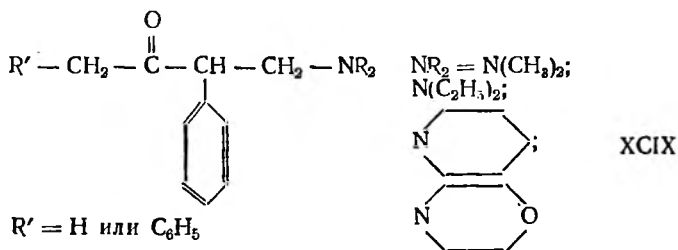
β -Аминокетон этого же ряда, отличающийся наличием гидроксильной группы у первого углеродного атома (XCVII), при внутривенном введении в дозе 2,5 мг/кг вызывает у животных значительное ослабление гипотензивного эффекта гистамина (Schlesinger, Gordon, 1955; Buehler и др., 1961).



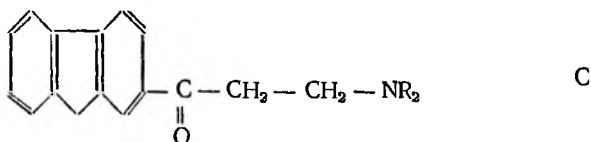
Весьма слабая антигистаминная активность характерна для β -аминокетонов — оснований Манниха (XCVIII), имеющих различный аминокомпонент (Leonard, Huttner, 1950).



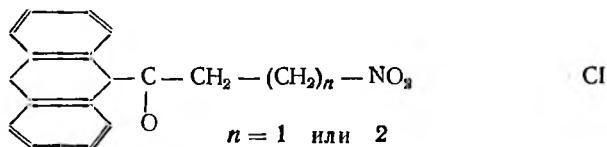
Введение ароматического кольца в молекулу β -аминокетонов вызывает некоторое повышение антигистаминной активности. Соединения, имеющие в α -положении фенильное кольцо (XCIX), по способности тормозить гистаминовый спазм изолированной кишки морской свинки приблизительно равны спазмолитину, хотя и значительно уступают димедролу (Marshall и др., 1952; Wilson, Kyi, 1952).



Антигистаминные свойства обнаружены у β -аминокетонов — производных флюорена (C), но детального и сравнительного их изучения не производилось (Cusic, 1950).

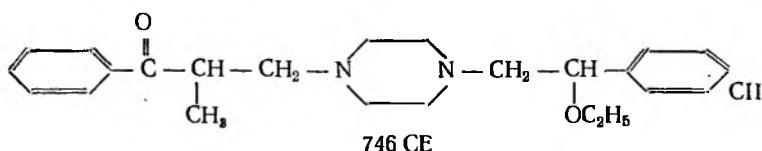


В целях изыскания антигистаминных средств были синтезированы (Cusic, 1948, 1951) β - и γ -аминокетоны — производные дигидроантрацена (CI). Эти соединения имеют некоторое структурное сходство с производными фенотиазина, однако в отличие от последних антигистаминными свойствами не обладают.

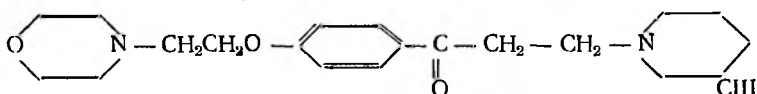


Производное пиперазина — β -аминокетон 746 SE (CII) при внутривенном введении морским свинкам в дозе 10—20 мг/кг препятствует развитию бронхоспазма, вызываемого ингаляцией гистамина. Однако это соеди-

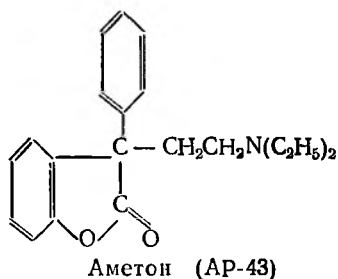
нение не уменьшает гипотензивного эффекта гистамина и не защищает животных от смертельной дозы гистамина (Vacher и др., 1967).



Среди β-феноксиэтиламинов найден β-аминокетон (СIII), обладающий гистаминолитической активностью. Это соединение в разведении $1 \cdot 10^{-3}$ г/мл тормозит на 50% спазм изолированной тонкой кишки мыши, вызванный гистамином (Da Re, Verlicchi, Setnikar, 1967).



Среди γ-аминокетонов следует отметить соединение AP-43 (СIV), которое известно под названием аметон и относится к производным бензофуранона, обладающим выраженными миолитическими свойствами (см. соединения LXXXIX, стр. 166).



СIV

Аметон в 2 раза превосходит папаверин по миолитической активности на изолированной кишке кролика. В опытах с перфузией изолированных легких морской свинки аметон устранял спазм бронхов, вызванный гистамином, и в этом отношении был эффективнее теофиллина. Аметон препятствовал сокращению изолированной матки морской свинки, вызванному гистамином.

Кроме того, аметон уменьшал и предотвращал развитие у животных анафилактического шока, вызванного сывороткой крови (Richards и др., 1945).

Фенадон и другие дифенильные γ -аминокетоны, обладающие болеутоляющим морфиноподобным действием (см. табл. 33), оказывают слабый гистаминолитический эффект (Bockmühl, Ehrhart, Schaumann, 1948).

В опытах на изолированном кишечнике морской свинки фенадон в концентрации $0,5 \cdot 10^{-6}$ на 50% ослабляет спазм кишки, вызванный гистамином (Basil и др., 1950). В этом отношении фенадон в 200 раз уступает димедролу (Wiedling, 1953).

Некоторые γ -аминокетоны — производные бутирофенона наряду с нейролептическими свойствами обладают умеренной антигистаминной активностью. Так, дроперидол (см. ХСIIа) в концентрации $2,5 \cdot 10^{-6}$ г/мл устраняет гистаминовый спазм изолированной подвздошной кишки морской свинки. Внутривенная инъекция дроперидола в дозе 0,5 мг/кг препятствует развитию бронхоспазма, вызванного гистамином у морских свинок (Canellas и др., 1966).

Триперидол (ХСIIб) в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ г/мл ослабляет спастический эффект гистамина на изолированном кишечнике морской свинки. Гистаминолитическое действие триперидола и других γ -аминокетонов этого ряда кратковременное и обратимое: реакция кишечной мускулатуры на гистамин восстанавливается сразу же после отмывания препарата раствором Рингера (Cession-Fossion и др., 1961; Buchel, Levy, 1962).

Галоперидол (см. ХСIIв) и другие производные бутирофенона ослабляют гипотензивный эффект гистамина, а также препарата под шифром 1935L, который считается либератором (высвободителем из клеток) гистамина.

В связи с этим предполагают, что бутирофеноны нарушают механизм высвобождения гистамина в организме (Sodoycz, Dresse, Lecomte, 1962). С этим предположением окончательно согласиться нельзя, так как галоперидол, триперидол и другие препараты данного ряда совершенно не обладают способностью защищать животных от анафилактического шока, вызванного введением чужеродного белка, при котором, как известно, происходит образование и выделение гистамина (Dresse, Otto-Servais, Lecomte, 1962).

§ 3. Изыскание антагонистов ангиотензина среди β -аминокетонов

На кафедре фармакологии (зав. проф А. Н. Кудрин) I ММИ А. А. Ирсакаевой (1968) проведено изучение влияния ангиотензина¹ на гладкую мускулатуру кишечника и изыскание его возможных антагонистов.

Опыты были поставлены на изолированном тонком кишечнике кролика. Ангиотензин в концентрации

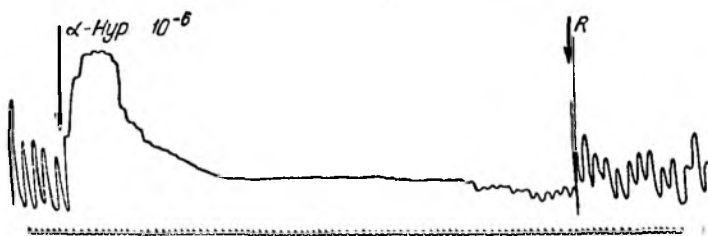


Рис. 28. Спастическое действие ангиотензина (10^{-6}) в опыте на изолированном отрезке тонкой кишки кролика.

Обозначения кривых (сверху вниз): запись сокращений отрезка кишечника, отметка времени (3 секунды). Стрелками обозначено введение ангиотензина (α -Нур) и отмывка питательным раствором (R).

$1 \cdot 10^{-9}$ г/мл не влиял на спонтанную перистальтику изолированной кишки кролика. В концентрации $1 \cdot 10^{-7}$ препарат вызывал умеренное тоническое сокращение, а в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ — отчетливое спастическое сокращение кишки в течение 1 минуты (рис. 28).

С целью выяснения места приложения действия ангиотензина на гладкую мускулатуру тонкого кишечника была проделана серия опытов с применением различных фармакологических индикаторов: ацетилхолина, серотонина, гистамина, антигистаминных препаратов — димедрола и селенофена-5 (А. Н. Кудрин, Л. Ф. Чернышева, 1967), М-холинолитика — атропина, миолитика — папаверина. Исследуемые вещества добавляли в различных концентрациях за несколько минут до ангиотензина или на фоне развившегося спазма.

Предварительное введение атропина в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ только в 4 из 22 опытов полностью устраняло спастическое сокращение целого отрезка тонкой кишки,

¹ Использовали синтетический ангиотензин (α -гипертензин) фирмы «Ciba».

вызванное ангиотензином в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$. Папаверин и антигистаминные вещества в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ не были способны предупредить или снять ангиотензиновый спазм.

Вещества, вызывающие сокращение гладкой мускулатуры кишечника, — ацетилхолин, гистамин и серотонин, не проявляли синергизма с ангиотензином как при предварительном введении, так и на фоне развившейся ангиотензиновой реакции.

В связи с этим можно полагать, что в гладкой мускулатуре кишечника имеются высокоспецифические ангиотензиновые рецепторы. Однако опыты с атропином, который в единичных наблюдениях предупреждал развитие спастического эффекта ангиотензина, показывают, что в развитии ангиотензинового спазма может принимать участие и возбуждение М-холинорецепторов.

Для дальнейшего суждения о взаимоотношениях между ангиотензиновыми рецепторами и адренорецепторами были поставлены опыты с применением стимуляторов и блокаторов α - и β -адренорецепторов.

В качестве стимуляторов α - и β -адренорецепторов были взяты адреналин и норадреналин. Оказалось, что адреналин в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ г/мл не предупреждает и не снимает ангиотензинового спазма кишечника. Таким образом, при стимуляции α - и β -адренорецепторов адреналином определенной связи их с ангиотензиновыми рецепторами выявить не удалось. Норадреналин в той же концентрации, введенный на высоте максимальной спастической ангиотензиновой реакции кишечника, вызвал лишь кратковременное и частичное расслабление спазма. Предварительное введение норадреналина не препятствовало развитию спазма.

Кратковременный расслабляющий эффект норадреналина можно рассматривать как результат возбуждения адренорецепторов, которые тормозят ангиотензиновые рецепторы, а также вызывают торможение миофибрилл кишечника.

В качестве α -адреноблокатора был применен дигидроэрготамин. Выяснено, что сам дигидроэрготамин в концентрациях $1 \cdot 10^{-7}$ — $1 \cdot 10^{-5}$ г/мл вызывает сокращение гладкой мускулатуры целого отрезка кишечника, в течение 2 минут. На фоне блокады α -адренорецепторов дигидроэрготамином в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ — $1 \cdot 10^{-5}$ г/мл ангиотензиновая спастическая реакция гладкой мускула-

туры тонкого кишечника сохранялась, оказавшись по величине немного больше, чем в контроле.

Проведенные опыты показали, что блокада α -адренорецепторов дигидроэрготамином не препятствует возбуждению ангиотензиновых рецепторов, а даже несколько стимулирует их. Эти опыты позволяют полагать, что α -адренорецепторы кишечника оказывают незначительное тормозное влияние на ангиотензиновые рецепторы.

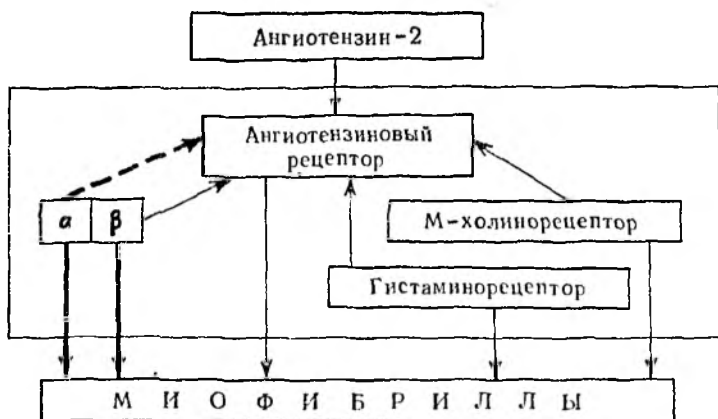


Рис. 29. Схема взаимоотношений ангиотензиновых рецепторов с М-холино-, адрено- и гистаминорецепторами гладкой мускулатуры кишечника.

Обозначения: жирная сплошная стрелка — торможение; жирная прерывистая стрелка — незначительное возбуждение; тонкая стрелка — возбуждение; α и β — соответственно α - и β -адренорецепторы.

В последующей серии опытов был применен ингибитор моноаминоксидазы — ветразин, являющийся блокаторм α -адренорецепторов и одновременно вызывающий умеренную стимуляцию β -адренорецепторов (А. Н. Кудрин, А. Н. Кост, 1964; А. Д. Гаврилова, 1967).

Ветразин при предварительном введении за 10 минут до ангиотензина вызывал увеличение продолжительности ангиотензинового спазма почти в 2 раза. При этом ветразин не влиял на величину спазма.

Эффект пролонгирования действия ангиотензиновой спастической реакции кишечника ветразином можно поставить в связь с устранением тормозного влияния α -адренорецепторов на ангиотензиновые рецепторы и со сти-

муляцией β -адренорецепторов, которые проявляют умеренный синергизм с ангиотензиновыми рецепторами.

В качестве β -адреноблокаторов были использованы дихлоризопротеренол и индерал (пропранолол). При предварительном применении этих веществ в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ г/мл спастическая реакция кишечника на ангиотензин значительно уменьшалась.

Проведенные опыты позволяют высказать гипотезу о том, что в мускулатуре кишечника имеются сложные

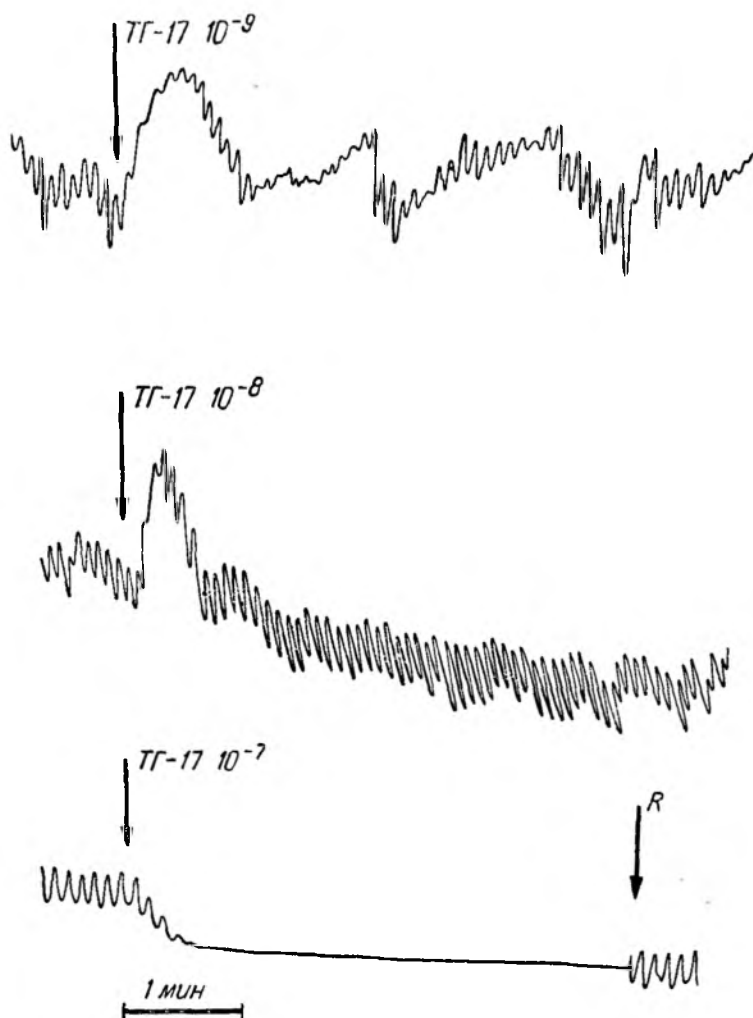


Рис. 30. Действие препарата ТГ-17 в концентрациях 10^{-9} , 10^{-8} и 10^{-7} г/мл в опытах на изолированных отрезках тонкой кишки кролика.

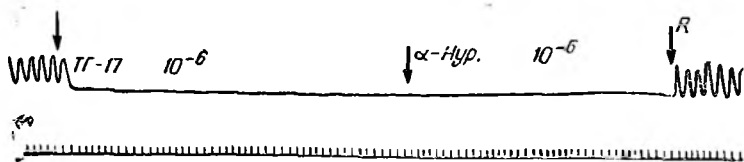


Рис. 31. Предупреждение ангиотензинового спазма изолированно-го отрезка кишки кролика при предварительном применении ТГ-17 (10^{-6} г/мл).

Обозначения те же, что на рис. 28.

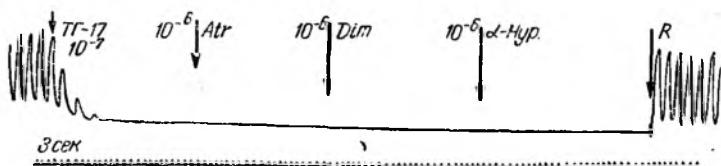


Рис. 32. Предупреждение ангиотензинового спазма изолированно-го отрезка кишки кролика при комбинированном воздействии ТГ-17 в концентрации 10^{-7} , атропина (*Atr*) — в концентрации 10^{-6} и димедрала (*Dim*) — в концентрации 10^{-6} г/мл.

взаимоотношения между ангиотензиновыми рецепторами и адренорецепторами, а именно: β -адренорецепторы возбуждают ангиотензиновые рецепторы, а α -адренорецепторы оказывают незначительное тормозящее влияние на ангиотензиновые рецепторы (рис. 29).

С целью изыскания антагонистов ангиотензина был изучен целый ряд веществ (А. А. Ирсакаева, А. Н. Кудрин, 1968), среди которых заслуживает внимания препарат из класса β -аминокетонов — гидрохлорид β -N-гексаметиленимино-пара-бутоксипропиофенона (ТГ-17, см. соединение LXXIII, стр. 126).

Препарат ТГ-17 в концентрации $1 \cdot 10^{-9}$ вызывал умеренное сокращение кишечника в течение 1—2 минут с последующим усилением спонтанной перистальтики в течение 3—4 минут; в концентрации $1 \cdot 10^{-8}$ он оказывал двухфазное действие: вначале наступало умеренное и кратковременное до 1 минуты сокращение, которое сменялось затем значительной релаксацией, но с сохранением периодических сокращений. В концентрации $1 \cdot 10^{-7}$ — $1 \cdot 10^{-6}$ ТГ-17 вызывал отчетливую релаксацию отрезка кишечника и полное прекращение спонтанной перистальтики (рис. 30).

В последующих опытах изучение влияния ТГ-17 на развитие ангиотензинового спазма кишечника показало, что это препарат в концентрации $1 \cdot 10^{-7}$ значительно ослабляет ангиотензиновый спазм. Применение ТГ-17 в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ за несколько минут до ангиотензина в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ полностью устраняло развитие спазма (рис. 31).

Введение ТГ-17 в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ на высоте развития ангиотензинового спазма приводило к его уменьшению и укорочению длительности спастической реакции почти в 2 раза.

В дальнейшем для выяснения взаимоотношения ангиотензиновых рецепторов с гистамино- и холинорецепторами мы изучили влияние на ангиотензиновый спазм пороговой концентрации ТГ-17 в комбинации с атропином и димедролом.

В наших опытах при последовательном введении ТГ-17 в концентрации $1 \cdot 10^{-7}$, а затем атропина и димедрола в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ ангиотензиновый спазм предупреждался полностью (рис. 32). В контрольных опытах ангиотензин, примененный на фоне сочетанного действия атропина и димедрола, сохранял свой спастический эффект. Эти данные показывают, что блокада М-холинорецепторов атропином и гистаминорецепторов димедролом способствует проявлению блокирующего действия пороговой концентрации ТГ-17 на ангиотензиновые рецепторы. На основании этого можно полагать, что гистамино- и холинорецепторы повышают возбудимость и чувствительность специфических ангиотензиновых рецепторов кишечника (см. рис. 29).

Глава V

ДЕЙСТВИЕ АМИНОКЕТОНОВ НА СИСТЕМУ КРОВООБРАЩЕНИЯ

§ 1. Теоретические предпосылки изыскания гипотензивных и сосудорасширяющих средств среди аминокетонов

При выборе путей целенаправленного синтеза гипотензивных и сосудорасширяющих средств мы исходили из современных представлений о патогенезе гипертонической болезни и некоторых других заболеваний, сопровождающихся спазмом периферических сосудов.

Нарушение динамики корковых процессов под влиянием факторов, травмирующих психику, приводит к ослаблению регулирующего влияния коры головного мозга на подкорковые образования, в связи с чем повышается возбудимость сосудодвигательных центров гипоталамической области и продолговатого мозга (Г. Ф. Ланг, А. Л. Мясников).

Тонизирующее влияние вазомоторных центров на сосуды передается нервным и гуморальным путем. Нервный путь осуществляется через периферический отдел симпатической нервной системы, включающий промежуточное и конечное звено аппарата, регулирующего тонус сосудов. Промежуточным звеном являются ганглии, где происходит передача возбуждения с пре- на постганглионарные симпатические нервные волокна, а конечным звеном являются постганглионарные нервные окончания, где происходит выделение норадреналина и адреналина. Гуморальная регуляция сосудистого тонуса осуществляется через эндокринный гипофизарно-надпочечниковый аппарат, при возбуждении которого в кровь выделяются вазопрессин, адреналин, норадреналин и другие гормоны прессорного действия.

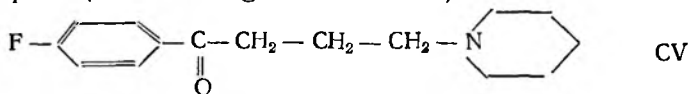
Возбуждение симпатических нервных волокон и надпочечников приводит к выделению адреналина и норадреналина, которые воздействуют на адренорецепторы. С последних возбуждение передается на сократительную систему актомиозина, вследствие чего наступает сокращение гладких мышц и уменьшение просвета сосудов. Вазопрессин вызывает сокращение гладкомышечных клеток сосудов через специальные рецепторы или вследствие прямого воздействия на миофибриллы. Кроме вазопрессина, в организме имеется еще ряд веществ сосудосуживающего действия — ангиотензин, серотонин и др.

Нарушение нейро-гуморального механизма регуляции сосудистого тонуса сопровождается повышением реактивности сосудов и всего аппарата кровообращения (М. П. Николаев, 1940, 1947, 1949; А. Н. Кудрин, Н. Б. Полякова, 1956).

Исходя из представлений о механизмах, обуславливающих спазм сосудов, сосудорасширяющий эффект можно получить путем избирательного торможения центрального, промежуточного или конечного звена аппарата, регулирующего сосудистый тонус.

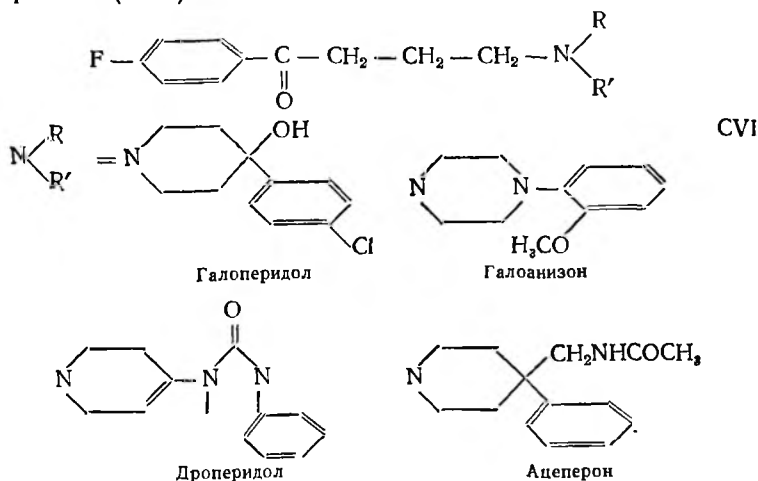
Среди аминокетонов найдены соединения, которые вызывают торможение ангиоспастических механизмов на уровне центральной нервной системы. Другая группа аминокетонов препятствует передаче сосудосуживающих импульсов в промежуточных звеньях. Наконец, в ряду аминокетонов имеются вещества, которые расширяют сосуды, угнетая функцию конечных исполнительных образований сосудистой стенки.

К числу соединений, оказывающих центральное гипотензивное действие, принадлежат γ -аминокетоны — производные бутирофенона, которые являются транквилизаторами. Примером может служить γ -пиперидино-парафторбутирофенон (CV), угнетающий сосудодвигательные центры гипоталамической области и продолговатого мозга. При клиническом испытании у больных с гипертонической болезнью отмечен положительный эффект препарата (Warembourg, Jaillard, 1967).



Введением различных радикалов в молекулу бутирофенона можно усилить или ослабить эту активность и

вызвать появление новых фармакологических свойств. Это видно при сопоставлении химической структуры и гипотензивного действия некоторых производных бутирофенона (CVI):



Галоперидол при внутривенном введении в дозе 0,1—1 мг/кг вызывает у наркотизированных животных длительное (на несколько часов) снижение артериального давления на 10—30 мм рт. ст. При этом возникает тахикардия, увеличивается минутный объем сердца и уменьшается периферическое сопротивление сосудов. Галоперидол уменьшает сердечно-сосудистые реакции, обусловленные возбуждением гипоталамуса и продолговатого мозга, и почти не влияет на реакции, вызванные раздражением кортикальных зон (Schmitt, Schmitt, 1962).

Галоанизон снижает артериальное давление у животных сильнее, чем галоперидол. Наряду с характерным для γ -аминокетонатов угнетающим действием на сосудодвигательные центры галоанизон оказывает периферический адренолитический эффект (Delay и др., 1960; Mogren и др., 1964). Адреноблокирующее действие галоанизона можно связать с наличием в его молекуле метоксифенилпиперазинового ядра. Тот же механизм — угнетение сосудодвигательных центров и блокада периферических α -адренорецепторов лежит в основе гипотензивного эффекта дроперидола и ацеперона.

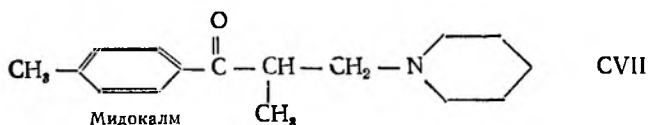
Дроперидол уже в дозах, порядка нескольких микрограммов на 1 кг веса, вызывает у наркотизированных собак отчетливое увеличение кровотока в конечностях. При введении более высоких доз, которые вызывают изменение поведенческих реакций у животных, отмечается характерный для γ -аминокетонов гемодинамический эффект: снижается артериальное — преимущественно систолическое давление, уменьшается периферическое сосудистое сопротивление, увеличиваются частота сердечных сокращений и минутный объем сердца. Коронарное кровообращение, электрокардиограмма и диурез под влиянием дроперидола практически не изменяются (Janssen и др., 1963; Shepard, 1965).

При клиническом испытании внутривенная инъекция 5 мг дроперидола вызвала у больных расширение сосудов как в большом, так и в малом круге кровообращения.

Дроперидол быстро понижает давление в системе легочной артерии, особенно при его повышении, что может иметь практическое значение при лечении больных с врожденными пороками сердца (MacDonald и др., 1966).

Ацеперон (см. CVI) проявляет наиболее выраженные адренолитические свойства среди бутирофенонов, обладающих нейролептическим действием. В опытах на собаках с нормальным артериальным давлением ацеперон превосходил известные гипотензивные препараты — гексаметоний, гуанетидин, бретилий и гидралазин. При подкожном введении в дозе 2,5—10 мг/кг ацеперон вызывал у собак без наркоза умеренное снижение артериального давления и тахикардию в течение 4—5 часов (Scharer, Jageneau, 1961). У наркотизированных собак при внутривенном введении ацеперона, помимо указанных явлений, было обнаружено увеличение минутного объема сердца. Последнее связывают с понижением периферического сосудистого сопротивления и расширением кровеносных сосудов, что приводит к увеличению венозного притока и растяжению полостей сердца. Переполненные желудочки сокращаются при этом с большей силой. Тахикардия под влиянием ацеперона имеет, по-видимому, рефлекторный характер и обусловлена возбуждением барорецепторов каротидного синуса вследствие снижения артериального давления (Scharer и др., 1962).

При переходе от производных бутирофенона к β-аминокетонам угнетающее действие на центральную нервную систему ослабевает. Влияние же на промежуточные и конечные звенья регуляторного механизма сохраняется или даже усиливается. В качестве примера может служить синтезированный венгерскими учеными (Porszasz, Nador и др., 1960) мидокалм, являющийся β-аминокетоном (CVII).



Мидокалм оказывает сложное влияние на организм, в частности на аппарат кровообращения, и относится к так называемым центральным миорелаксантам, которые блокируют передачу возбуждения во вставочных нейронах спинного мозга. Этот препарат обладает также центральным Н-холинолитическим действием.

Наряду с этим имеются данные о том, что мидокалм оказывает выраженный сосудорасширяющий эффект. При введении в бедренную артерию собаки мидокалм уже в дозе 0,05 мг/кг вызывал увеличение кровотока в конечности на 50%. Артериальное давление при этом существенно не изменялось (Keleg и др., 1964). В связи с этим препарат был испытан при облитерирующем эндартериите, артериосклерозе, болезни Рейно и других расстройствах периферического кровообращения (Л. Молнар, 1963; Kusztoz, Bereszky, 1965; Г. П. Зайцев и др., 1968). Терапевтический эффект проявляется после применения мидокалма в течение нескольких недель или месяцев. Препарат назначали внутрь в суточной дозе 150—300 мг, иногда 400 мг. Под влиянием мидокалма у большинства больных уменьшались боли в икроножных мышцах, появляющиеся спонтанно и при ходьбе, ускорялась эпителизация длительно не заживающих язв конечностей (Chmielewsky, 1966; С. А. Любищев, 1967), улучшались показатели осциллометрического, реографического и других методов исследования периферического кровообращения (Linke, 1964). В некоторых случаях неприятные субъективные ощущения онемения, похолодания конечностей исчезали уже на первой неделе лечения (Soos, Lukacs, 1964).

Мидокалм успешно применяли также для лечения головных болей сосудистого происхождения. В 60% случаев был получен отличный и хороший эффект (Котагому, 1967).

Длительное применение мидокалма не оказывало существенного влияния на уровень артериального давления. Лишь у больных с гипертонией наблюдалось снижение систолического давления на 10—25 мм рт. ст. (Х. Линке, 1964). Диастолическое давление снижалось незначительно, даже после внутривенной инъекции мидокалма (Nасkel, 1966).

Следует отметить хорошую переносимость мидокалма. Из редких осложнений отмечают явления раздражения желудочно-кишечного тракта (жидкий стул, тяжесть в желудке, тошнота), сонливость, понижение работоспособности, а также бессонницу. Эти явления легко устраняются после прекращения приема препарата или уменьшения дозы. Аллергических реакций и нарушений функции печени и почек при длительном применении мидокалма не наблюдалось (Х. Линке, 1964; Ш. Шош, К. Лукач, 1966).

Сосудорасширяющее действие мидокалма связано с его угнетающим влиянием преимущественно на периферические звенья аппарата, регулирующего сосудистый тонус (Gogog и др., 1966). Мидокалм умеренно тормозит передачу возбуждения в вегетативных ганглиях и вызывает блокаду сосудистых α -адренорецепторов. В опытах на животных мидокалм значительно снижал гипертензивный эффект адреналина.

Венгерские исследователи (Porszasz, Nador и др., 1960) считают, что мидокалм оказывает также угнетающее действие непосредственно на гладкомышечные элементы сосудистой стенки, однако они не приводят прямых доказательств этого действия. Больше того, имеются данные, которые заставляют усомниться в наличии миолитической активности мидокалма. Так, при перфузии изолированной задней части тела крысы препарат не изменяет сосудосуживающего действия вазопрессина. Слабо тормозит мидокалм и сосудосуживающий эффект эрготоксина (П. Герег и др., 1967). Не эффективен мидокалм при лечении астматического бронхита и спастического колита (Soos, 1964), что также может свидетельствовать об отсутствии миолитической активности у препарата.

Наряду с умеренным ганглиоблокирующим и α -адренолитическим действием мидокалма оказывает угнетающее влияние на сосудодвигательные центры (Molnar, 1961).

Благоприятное действие мидокалма при расстройствах периферического кровообращения связывают, кроме того, с его способностью понижать тонус скелетных мышц в результате угнетающего влияния на вставочные нейроны спинного мозга. При этом устраняются местные патологические болевые и вазомоторные рефлексы и разрывается порочный круг: ишемия — боль — мышечный спазм — ишемия (Molnar, 1962; X. Линке, 1964).

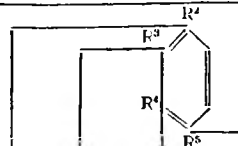
Кроме мидокалма, среди аминокетонов найден целый ряд других соединений, гипотензивный эффект которых обусловлен угнетением проводимости в ганглиях вегетативной нервной системы и уменьшением выделения адреналина в надпочечниках. Сюда можно отнести аминокетоны, обладающие Н-холинлитической активностью (см. главу II, § 3 и 4).

В механизме гипотензивного действия некоторых аминокетонов имеет значение блокирование сосудистых α -адренорецепторов (см. главу I). Выше упоминались адренолитические свойства мидокалма и производных бутирофенона. Сосудорасширяющий эффект можно получить также путем избирательного возбуждения β -адренорецепторов.

К числу стимуляторов β -адренорецепторов относится ряд β -аминокетонов, содержащих в аминогруппе остаток эфедрина или норэфедрина (Thiele и др., 1966). Выше уже рассматривалось их положительное ино- и хронотропное действие на деятельность сердца (см. табл. 9). Наряду с этим указанные соединения вызывают отчетливый коронарорасширяющий эффект. При перфузии изолированного сердца морской свинки эти вещества в дозе 10 мкг вызывают значительный коронарорасширяющий эффект (табл. 34).

Следует обратить внимание на определенную зависимость действия этих β -аминокетонов от их химической структуры, в частности от местоположения заместителей в ароматическом ядре. При введении в мета-положение гидроксильного или метоксильного радикала (см. табл. 34, соединения № 3 и 6) коронарорасширяющий эффект значительно увеличивается, в то же время введение этих заместителей в пара- или орто-положение (соединения

КОРОНАРОРАСШИРЯЮЩИЙ ЭФФЕКТ НЕКОТОРЫХ β -АМИНОКЕТОНОВ
В ДОЗЕ 10 МКГ НА ИЗОЛИРОВАННОМ СЕРДЦЕ МОРСКОЙ СВИНКИ

№ соеди- нений					увеличение коронарного оттока	
	R ² (орто)	R ³ (мета)	R ⁴ (пара)	R ⁵ (мета)	в % к исход- ному	длительность эффекта в минутах
1	H	H	H	H	+ 58	19
2	OH	H	H	H	+ 51	35
3	H	OH	H	H	+ 95	> 30
4	H	H	OH	H	+ 30	5
5	OCH ₃	H	H	H	+ 52	> 26
6	H	OCH ₃	H	H	+ 86	> 29
7	H	H	OCH ₃	H	+ 19	4
8	H	NO ₂	H	H	+ 68	2
9	OH	H	H	CH ₃	+ 45	> 30
10	H	OCH ₃	H	OH	+ 63	> 22
11	H	OCH ₃	OH	H	+ 55	> 27
12	OCH ₃	H	H	OCH ₃	+ 36	> 30

№ 2, 4, 5 и 7) приводит к некоторому снижению фармакологической активности соединений.

Активность соединения зависит не только от положения заместителя, но и от характера самого радикала. Так, если в мета-положение вместо гидроксила вводится нитрогруппа (см. табл. 34, соединение № 8), коронаро-расширяющий эффект становится весьма кратковременным, хотя при этом степень увеличения коронарного оттока изменяется незначительно (Thiele и др.).

Практическое применение в этом ряду соединений нашел препарат ильдамен (см. табл. 34, соединение № 6). Этот препарат испытывали у больных, страдающих стенокардией и инфарктом миокарда. Препарат давали внутрь в суточной дозе 25—50 мг или внутривенно по 4—20 мг. Курс лечения продолжался несколько недель. У большинства больных под влиянием ильдамена была устранена или заметно ослаблена ишемия миокарда. Улучшение коронарного кровообращения сопровождалось положительным инотропным действием. Повышение сократительной способности миокарда становилось осо-

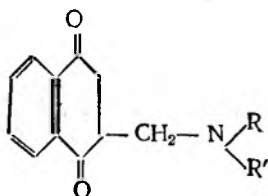
бенно заметным при комбинации ильдамена со строфантином или наперстянкой (Hüderohl, 1966).

Отмечен благоприятный эффект ильдамена на сердце у больных стенокардией при дозированной физической нагрузке. В этих условиях однократная внутривенная инъекция 2—4 мг препарата предотвращала признаки ишемии миокарда, появляющиеся на электрокардиограмме (Moll, Petzel, 1967).

Ильдамен повышает ударный и минутный объем, но не влияет на частоту сердечных сокращений. Артериальное давление под влиянием терапевтических доз ильдамена существенно не изменяется (Sternitzke и др., 1966).

Коронарорасширяющий эффект и положительное инотропное действие ильдамена связывают со стимуляцией β -адренорецепторов. Считают, что ильдамен обладает кардиоэнергетическим действием, стимулирует обмен углеводов и жиров и способствует оптимальному расходу энергии сердечной мышцы. Вместе с тем ильдамен не изменяет содержания катехоламинов в сердце и надпочечниках морской свинки. Не обнаружено влияния препарата на моноаминоксидазу и уровень сахара крови (Thiemer, Stadler, 1966, 1968). Судя по биохимическим данным, обмен катехоламинов и серотонина в организме под влиянием ильдамена существенно не изменяется (Krauthelm, Schmid, 1966).

Среди аминокетонов имеются соединения, сосудорасширяющий эффект которых связан с непосредственным миолитическим действием. Примером может служить фенадон, который в опытах на изолированном сердце кролика вызывает заметное расширение коронарных сосудов. При перфузии фенадона в концентрации $0,2 \cdot 10^{-5}$ коронарный отток увеличивается на 10%, в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ препарат вызывает увеличение коронарного оттока на 30—103%, однако при этом наблюдается замедление частоты и резкое уменьшение амплитуды сердечных сокращений (Thorp, 1949; Basil и др., 1950).



CVIII

Миолитическое действие лежит в основе коронарорасширяющего эффекта аминокпроизводных хромона (CVIII). Эти соединения можно рассматривать как γ -аминокетоны; по химической структуре они близки к келлину, который, как известно, применяется в качестве профилактического средства при стенокардин. При перфузии изолированного сердца кролика эти соединения в дозе 0,1—0,5 мг вызывают увеличение коронарного оттока (Schmitz и др., 1953).

Как видно из приведенного обзора, структура аминокетона позволяет избирательно воздействовать на различные звенья аппарата, регулирующего сосудистый тонус.

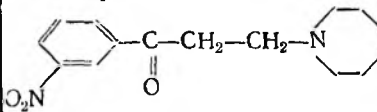
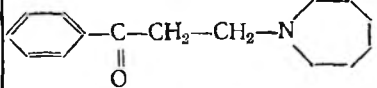
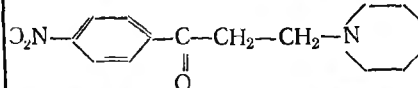
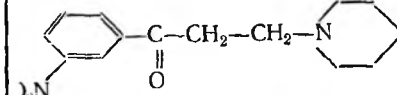
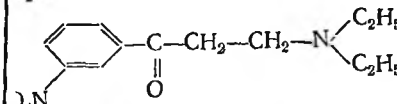
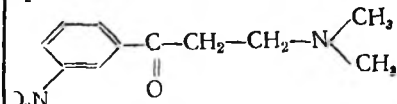
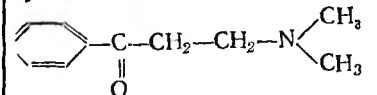
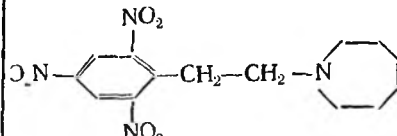
В связи с этим нами совместно с проф. А. Н. Костом и кандидатами химических наук П. Б. Терентьевым и В. В. Ершовым была предпринята попытка целенаправленного синтеза новых гипотензивных и сосудорасширяющих веществ в классе β -аминокетонов. В задачу нашего исследования в дальнейшем входило также исследование наиболее подходящих радикалов, их местоположения в молекуле и взаимного сочетания.

§ 2. Сравнительное действие фенитрона и других нитропроизводных β -аминокетонов на систему кровообращения в норме и при экспериментальной гипертонии

Нами было изучено 8 оригинальных препаратов (табл. 35), синтезированных в лаборатории проф. А. Н. Коста на кафедре органической химии Московского государственного университета. Семь препаратов являются β -аминокетонами и могут рассматриваться как производные пропиофенона, из них 4 соединения содержат нитрогруппу в мета- или пара-положении фенильного кольца. Восьмой препарат (НС-5) не относится к кетонам, но содержит в фенильном кольце 3 нитрогруппы. Вещества применяли в виде гидрохлоридов. Изучали их влияние на систему кровообращения как в норме, так и в условиях экспериментальной гипертонии.

Опыты проводили на крысах с нормальным уровнем артериального давления и на крысах с экспериментальной почечной гипертонией. Для получения почечной гипертонии пользовались методикой дозированного суже-

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ β -АМИНОКЕТОНОВ
ПРИ ВНУТРИВЕННОМ ВВЕДЕНИИ В ДОЗЕ 5 МГ НА 1 КГ
У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ**

Шифр препарата	Химическая формула	Степень гипотензивной активности по сравнению с N_2NO_2	Активность		Токсичность (LD_{50}) в мг/кг при подкожном введении крысам
			адреналитиче-ская	миолитиче-ская	
	Нитрит натрия NaNO_2	1	—	—	300
	Папаверин	0,9	±	+	200
ТГ-6 (Фенитрон)		2,2	+	+	300
ТГ-3		1,2	—	—	200
ТГ-7		0,01	—	—	400
НС-3		0,5	—	—	300
НС-2		0,3	—	—	300
НС-1		0,1	—	—	300
A-15		0,2	—	—	200
НС-5		0	—	—	300

Условные обозначения: + наличие активности; — отсутствие активности.

ния почечных артерий с применением сосудосуживающей спирали (А. Х. Коган, 1961, 1962). Прежде чем оперировать животных, у них плетизмометрическим методом (А. Х. Коган, 1959) определяли в течение 3—5 дней исходный уровень артериального давления. Последний колебался у интактных крыс без наркоза в пределах 60—120 мм рт. ст. Подъем систолического артериального давления отмечался уже через 1—3 недели после стеноза одной или обеих почечных артерий. Через 4—5 недель уровень артериального давления повышался на 35—130 мм рт. ст. по сравнению с исходным и составлял у крыс с развившейся гипертонией 130—220 мм рт. ст.

Интактных крыс и крыс с хронической почечной гипертонией брали в острый опыт для сравнительного изучения действия β -аминокетонов на систему кровообращения. Животных наркотизировали уретаном, который вводили внутрибрюшинно в дозе 1 г/кг. Артериальное давление измеряли в сонной артерии ртутным манометром. Растворы испытуемых веществ вводили в бедренную вену с помощью туберкулинового шприца. Скорость введения была постоянной — 1 мл в минуту; объем вводимого раствора обычно не превышал 0,5 мл.

У наркотизированных интактных крыс артериальное давление составляло 50—90 мм рт. ст. У крыс с экспериментальной почечной гипертонией — 80—120 мм рт. ст.

При сравнении результатов измерения артериального давления у крыс без наркоза и в условиях уретанового наркоза можно было отметить, что у наркотизированных крыс артериальное давление ниже, чем у ненаркотизированных, бодрствующих животных. Особенно заметна эта разница у крыс с экспериментальной почечной гипертонией.

Подобное явление — глубокое и длительное падение артериального давления под влиянием уретана у крыс с хронической гипертонией наблюдали и другие экспериментаторы (Gross, Lichtlen, 1958).

При изучении β -аминокетонов обращали внимание не только на гипотензивную активность каждого вещества, но и на его способность изменять реактивность аппарата кровообращения по отношению к прессорным гормонам — адреналину, норадреналину и вазопрессину. С этой целью сравнивали прессорные реакции, вызываемые указанными гормонами до и после введения испытуемых веществ.

Адреналин и норадреналин вводили внутривенно в дозах 1—4 мкг/кг. В качестве препарата, содержащего вазопрессин, использовали питуитрин, который вводили в вену из расчета 0,02—0,05 ЕД/кг.

Растворы испытуемых β -аминокетонов вводили внутривенно в дозах от 0,1 до 20 мг/кг; для сравнения в тех же дозах применяли известные гипотензивные препараты — папаверин и нитрит натрия. Было установлено, что все изученные β -аминокетоны в большей или меньшей степени понижают артериальное давление у интактных крыс и у животных с экспериментальной гипертензией.

Пороговые дозы веществ, вызывающие кратковременное снижение артериального давления на 10—15 мм рт. ст., колебались от 0,1 до 1 мг/кг. При повышении дозы до 5—10 мг/кг гипотензивный эффект β -аминокетонов становился более отчетливым. В этих дозах действие исследуемых препаратов было обратимым.

При сравнении гипотензивной активности изученных соединений учитывали степень снижения артериального давления по отношению к исходному уровню (в процентах) и продолжительность этого снижения (в минутах). Для каждого препарата вычисляли произведение указанных двух величин. Полученную таким способом величину гипотензивной активности одного из известных препаратов — нитрита натрия принимали за единицу и сравнивали с ней активность остальных веществ (см. табл. 35).

Прежде всего следует отметить, что гипотензивное действие испытуемых веществ наиболее выражено при экспериментальной почечной гипертензии; в этих условиях вещества снижали артериальное давление в большей степени и продолжительнее, чем в норме (рис. 33).

Наибольшая гипотензивная активность обнаружена у соединения ТГ-6 (фенитрона), который представляет собой β -N-гексаметиленимино-мета-нитропропиофенон. При внутривенном введении фенитрона в дозе 5 мг/кг уровень артериального давления у интактных крыс снижался на 20—30 мм рт. ст. и восстанавливался через 5—15 минут. У крыс с почечной гипертензией снижение артериального давления от той же дозы препарата составляло 30—50 мм рт. ст., исходный уровень давления восстанавливался лишь через 15—35 минут. Фенитрон в дозе 10 мг/кг вызывал понижение артериального давления у интактных крыс на 20—50 мм рт. ст. при продолжительности действия 10—25 минут, у крыс с экспери-

ментальной гипертензией — соответственно на 30—60 мм рт. ст. при продолжительности действия 20—50 минут.

Гипотензивная активность фенитрона, изученная в опытах на крысах с экспериментальной хронической гипертензией, примерно в 2 раза больше по сравнению с папаверином и нитритом натрия.

Другим активным соединением оказался β -аминокетон ТГ-3, который по химической структуре отличается от фенитрона (ТГ-6) отсутствием нитрогруппы у ароматического кольца. Однако гипотензивная активность соединения ТГ-3 выражена слабее, чем у фенитрона, и лишь несколько превышала активность папаверина и нитрита натрия (см. рис. 33).

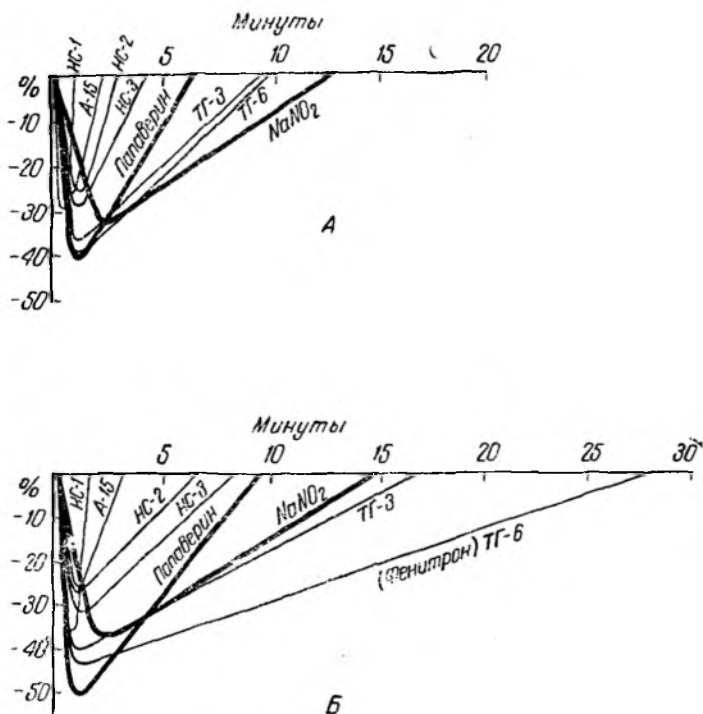


Рис. 33. Сравнительное гипотензивное действие β -аминокетонов (5 мг/кг) при внутривенном введении наркотизированным крысам в норме (А) и при экспериментальной почечной гипертензии (Б).

По вертикали — степень понижения артериального давления в процентах к исходному уровню, принятому за 100%; по горизонтали — длительность эффекта в минутах.

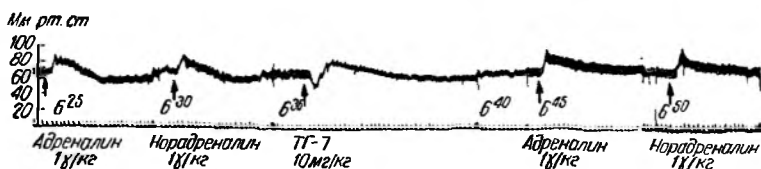


Рис. 34. Влияние препарата ТГ-7 на артериальное давление и на прессорный эффект адреналина и норадреналина в опыте на крысе, наркотизированной уретаном.

Обозначения кривых (сверху вниз): артериальное давление, отметка времени (4 секунды). Стрелками показано внутривенное введение веществ.

Остальные препараты в порядке уменьшения гипотензивной активности располагаются следующим образом: ТГ-6 (фенитрон); ТГ-3; нитрит натрия; папаверин; НС-3; НС-2; А-15; НС-1; ТГ-7.

Наименее активным оказался ТГ-7, который является изомером фенитрона (ТГ-6) и отличается от последнего местоположением нитрогруппы в ароматическом кольце. Соединение ТГ-7 содержит нитрогруппу в пара-положении, фенитрон же — в мета-положении. Гипотензивная активность у β -аминокетона ТГ-7 почти полностью отсутствовала. При внутривенном введении этого вещества в дозе 5—10 мг/кг артериальное давление кратковременно понижалось на 16—36 мм рт. ст., затем следовало небольшое повышение давления длительностью 1—2 минуты (рис. 34).

Соединение НС-5 (β -N-гексаметиленимино-2,4,6-тринитроэтилбензол), которое не относится к β -аминокетонам, но содержит 3 нитрогруппы в ароматическом кольце, совсем не обладает гипотензивным действием. При внутривенном введении этого препарата в дозе 5—10 мг/кг артериальное давление у крыс не только не снижалось, а, напротив, даже повышалось на 20—30 мм рт. ст. (рис. 35).

В отношении способности веществ изменять реактивность системы кровообращения были активны только два β -аминокетона — ТГ-6 и ТГ-3. Один из них — фенитрон (ТГ-6), начиная с дозы 1 мг/кг, уменьшал прессорный эффект адреналина и норадреналина (рис. 36). От дозы 5 мг/кг фенитрона гипертензивный эффект адреналина уменьшался в среднем на 60%, норадреналина — на 30% по сравнению с контролем. Введение фенитрона в дозе 10 мг/кг вызывало не только уменьшение

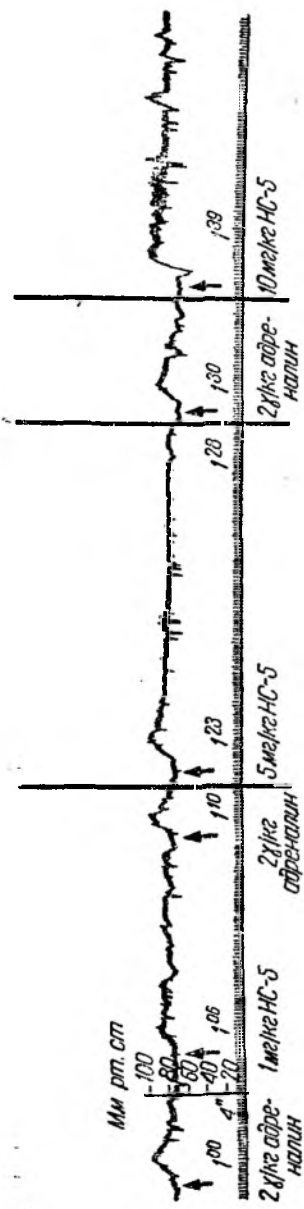


Рис. 35. Влияние препарата HC-5 на артериальное давление и на прессорный эффект адреналина в опыте на крысе.

Обозначения те же, что на рис. 34.

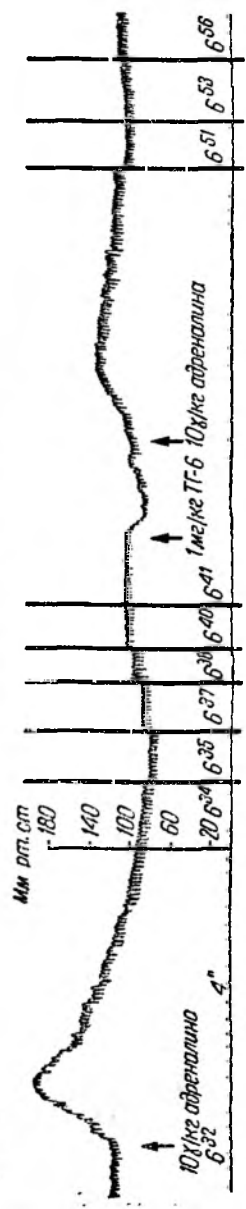


Рис. 36. Уменьшение прессорного эффекта адреналина под влиянием фенифона (TG-6) (1 мг/кг) в опыте на крысе.

Обозначения те же, что на рис. 34.

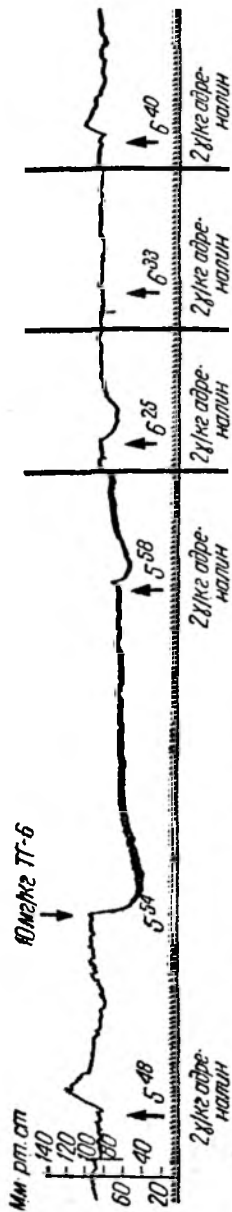


Рис. 37. Изменение прессорного эффекта адреналина под влиянием фенитрона (ТТ-6) (10 мг/кг) в опыте на крысе.

Обозначения те же, что на рис. 34.

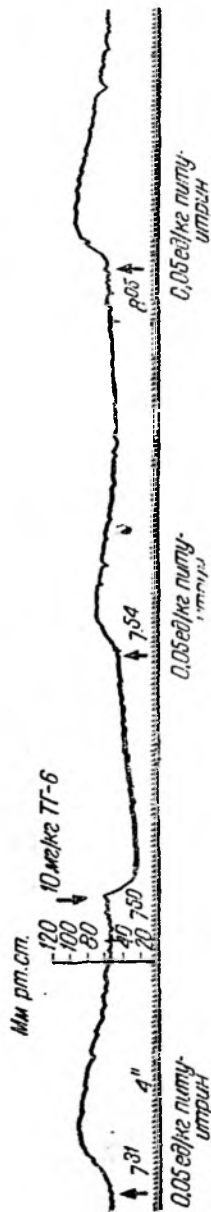


Рис. 38. Уменьшение прессорного эффекта питуитрина под влиянием фенитрона (ТТ-6) 10 мг/кг в опыте на крысе.

Обозначения те же, что на рис. 34.

прессорного эффекта адреналина, но даже превращение его в депрессорный (рис. 37). Извращение эффекта адреналина являлось результатом блокады сосудистых α -адренорецепторов под влиянием фенитрона (см. главу I, § 3) и отмечалось примерно в $1/3$ опытов на интактных крысах и на крысах с почечной гипертонией.

Фенитрон, введенный в дозе 10—20 мг/кг, вызывал у наркотизированных крыс уменьшение прессорного эф-

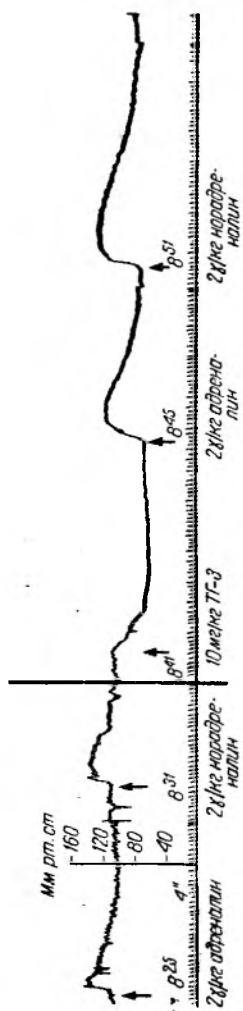


Рис. 39. Увеличение прессорного эффекта адреналина и норадреналина под влиянием препарата ТГ-3 (10 мг/кг) в опыте на крысе. Обозначения те же, что на рис. 34.

фекта питуитрина на 20—40% (рис. 38). Уменьшение реактивности сердечно-сосудистой системы на питуитрин и вазопрессин, очевидно, можно связать с непосредственным миолитическим действием фенитрона.

Другой β -аминокетон (ТГ-3), отличающийся от фенитрона отсутствием нитрогруппы, вызывал, напротив, повышение реактивности аппарата кровообращения к адреналину и норадреналину. Под влиянием соединения ТГ-3 как у интактных, так и у крыс с почечной гипертонией прессорный эффект адреналина и норадреналина увеличивался примерно в $1\frac{1}{2}$ раза по сравнению с контролем (рис. 39).

Прессорный эффект питуитрина под влиянием β -аминокетона ТГ-3 оставался без изменения.

Из веществ, не относящихся к аминокетонам, способностью уменьшать реактивность сердечно-сосудистой системы обладает папаверин. В наших опытах папаверин, введенный внутривенно в дозе 5—10 мг/кг,

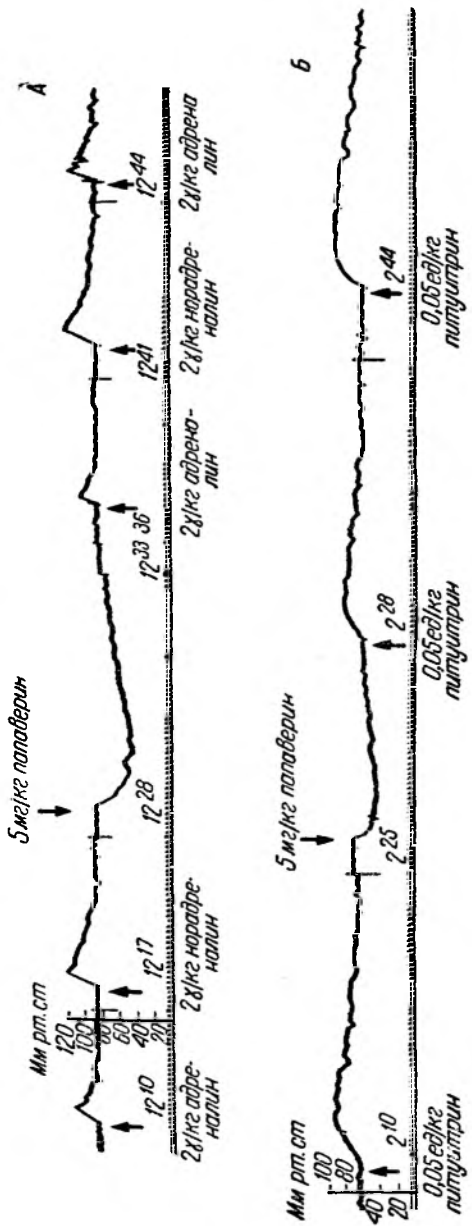


Рис. 40. Влияние папаверина (5 мг/кг) на артериальное давление и прессорный эффект адреналина и нор-адреналина (А) и питуитрина (Б) в опытах на крысах. Обозначения те же, что на рис. 34.

вызывал уменьшение прессорного эффекта адреналина на 35—45% по сравнению с контролем. Прессорный же эффект норадреналина под влиянием папаверина существенно не изменялся (рис. 40). Папаверин уменьшал также гипертензивный эффект питуитрина. В большинстве опытов подъем артериального давления, вызванный питуитрином на фоне действия папаверина, был на 20—30% меньше, чем в контроле.

Наблюдавшееся при введении папаверина уменьшение реактивности системы кровообращения на питуитрин (вазопрессин) и адреналин является результатом прямого миолитического и умеренного α -адренолитического действия папаверина.

Нитрит натрия, введенный внутривенно в дозе 5—10 мг/кг, не изменял реактивности сердечно-сосудистой системы ни на катехоламины, ни на питуитрин.

Сопоставление химического строения и фармакологической активности в ряду изученных β -аминокетонов позволяет выявить довольно четкую зависимость фармакологического действия веществ от их химической структуры (см. табл. 35).

Прежде всего следует отметить, что гипотензивная активность β -амино-мета-нитропропиофенонов зависит от величины аминокомпонента. Наибольшее гипотензивное действие проявляется при наличии семичленного остатка гексаметиленимина. При переходе к соединению, содержащему пиперидиновый радикал (НС-3), и далее к веществам с диэтиламино- (НС-2) и диметиламиногруппой (НС-1) наблюдается резкое уменьшение активности. Решающее значение для проявления адренолитической, миолитической и гипотензивной активности аминокетона имеет нитрогруппа в мета-положении ароматического кольца. Перемещение нитрогруппы из мета- в пара-положение приводит почти к полной утрате активности (ТГ-7). Кроме того, введение нитрогруппы в молекулу β -аминокетона приводит к уменьшению токсичности вещества. Так, препараты ТГ-3 и А-15 более токсичны, чем нитропроизводные аналоги ТГ-6 и НС-1 соответственно (А. Н. Кудрин, А. Н. Кост и др., 1962). Токсичность фенитрона (ТГ-6) примерно того же порядка, что и известных гипотензивных средств — папаверина и нитрита натрия.

Увеличение активности, появляющееся с введением нитрогруппы, зависит не только от местоположения ее,

но и от остальных частей и общей структуры вещества. Включение нитрогруппы в мета-положение бензольного кольца β-аминокетона (НС-1) не вызывает появления адренолитической активности и усиления гипотензивного действия по сравнению с исходным соединением (А-15).

Кроме того, препарат НС-5, не имеющий кетогруппы, хотя и содержит 3 нитрогруппы у бензольного кольца и остаток гексаметиленмина, однако не обладает гипотензивным, адренолитическим и миолитическим действием. Поэтому можно заключить, что наличие кетогруппы в исследуемых веществах необходимо для проявления фармакологической активности.

Фармакологические свойства наиболее активного из рассматриваемых соединений изучены нами подробнее.

Представляло интерес выяснить, сохраняется ли гипотензивный эффект фенитрона у животных без наркоза при однократном и повторном введении препарата. С этой целью у бодрствующих крыс с хронической почечной гипертензией измеряли артериальное давление бескровным способом на хвостовой артерии с помощью плетизмометрического аппарата (А. Х. Коган, 1959). После предварительного определения уровня артериального давления животному подкожно или внутрь вводили испытуемый препарат и затем через каждые 30—60 минут повторно измеряли артериальное давление. Было изучено действие однократной подкожной инъекции фенитрона в дозах от 1 до 20 мг на 1 кг веса.

Обнаружено, что у крыс без наркоза гипотензивное действие фенитрона проявляется только при экспериментальной почечной гипертензии. У интактных крыс артериальное давление при подкожном введении препарата существенно не изменялось.

У крыс с хронической почечной гипертензией заметный гипотензивный эффект фенитрона обнаружен при подкожном введении в дозе 5 мг/кг. Артериальное давление при этом понижалось на 10—25% по сравнению с исходным уровнем и восстанавливалось через 1—2 часа.

С увеличением дозы гипотензивный эффект фенитрона возрастал. Подкожное введение 10 мг/кг фенитрона крысам с почечной гипертензией вызывало снижение артериального давления на 15—30% от исходного уровня. При этом в 17 из 50 опытов (34% случаев) уровень артериального давления был ниже 130 мм рт. ст., т. е. ниже верхней границы нормального артериального дав-

ления у интактных крыс. Через 2—4 часа после инъекции препарата исходный уровень артериального давления восстанавливался. Более выраженный гипотензивный эффект был отмечен при подкожном введении 20 мг/кг фенитрона. Артериальное давление у крыс с почечной ги-

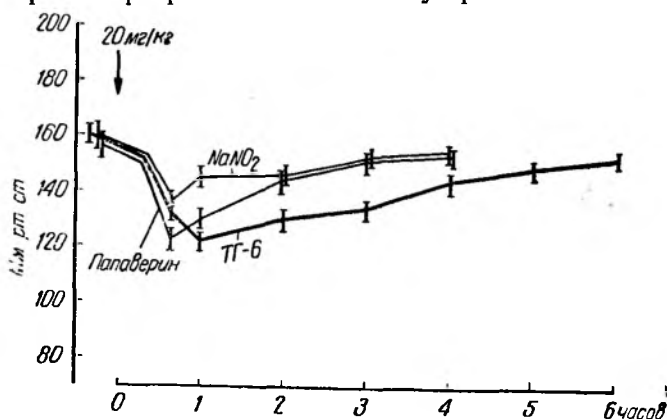


Рис. 41. Сравнительный гипотензивный эффект фенитрона (ТГ-6), папаверина и нитрита натрия при подкожном введении (20 мг/кг) крысам с экспериментальной почечной гипертензией.

Представлены средние данные и их стандартные ошибки, полученные в опытах на 15—50 крысах.

пертонией понижалось на 30—80 мм рт. ст., или на 20—40% от исходного уровня. В большинстве опытов было зарегистрировано снижение артериального давления до нормального уровня. Гипотензивное действие фенитрона в дозе 20 мг/кг продолжалось в течение 3—6 часов (рис. 41).

Для сравнения были поставлены опыты с применением папаверина и нитрита натрия подкожно в дозе 20 мг/кг. Оказалось, что папаверин не уступает фенитрону по степени снижения артериального давления, однако по продолжительности гипотензивного действия он приблизительно в 1½ раза менее активен. Нитрит натрия уступал фенитрону как по степени снижения артериального давления, так и по продолжительности гипотензивного действия (см. рис. 41).

В хронических опытах на крысах с почечной гипертензией фенитрон вводили ежедневно один раз в сутки в течение 2 недель в дозе 10 мг/кг подкожно или внутрь.

В этих опытах введение фенитрона вызывало у крыс постепенное понижение артериального давления. При подкожном способе введения препарата гипотензивный эффект был более выражен: у всех животных к концу 2-й недели артериальное давление достигло нормального уровня, т. е. оно было ниже 130 мм рт. ст. (рис. 42, А). При повторном введении той же дозы фенитрона в желудок артериальное давление снижалось лишь у части животных (рис. 42, Б). Исходный уровень артериального давления восстанавливался через 2—4 дня после прекращения введения фенитрона.

Специальная серия опытов была проведена для изучения способности фенитрона купировать экспериментальные гипертонические кризы. Как известно, при кризах наблюдается некоторое увеличение содержания в крови и в моче адреналина, норадреналина и других веществ (Н. А. Ратнер и др., 1958; В. В. Меньшиков, 1961). Поэтому

острую гипертензию, вызванную введением норадреналина или адреналина, можно с некоторым приближением рассматривать как модель гипертонического криза. Гипертензию можно вызвать также вазопрессинем и другими сосудосуживающими веществами.

Опыты были поставлены на наркотизированных крысах, которым внутривенно вводили адреналин, норадреналин или питуитрин в относительно больших дозах, вызывающих резкий и длительный прессорный эффект. На высоте подъема артериального давления производили внутривенную инъекцию препарата в дозе от 1 до

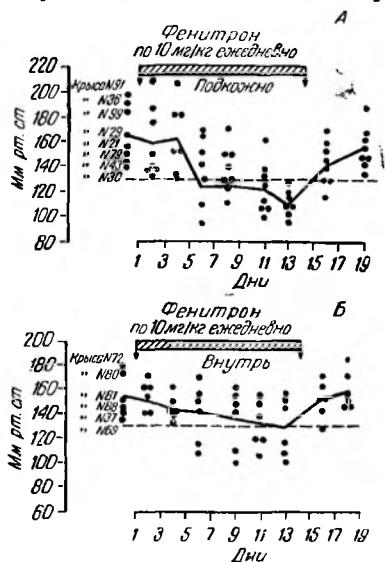


Рис. 42. Снижение артериального давления у крыс с экспериментальной почечной гипертонией при подкожном (А) и интравенном (Б) введении фенитрона (по 10 мг/кг ежедневно в течение 2 недель).

Каждая точка — результат измерения артериального давления у одной крысы. Кривыми представлены средние результаты.

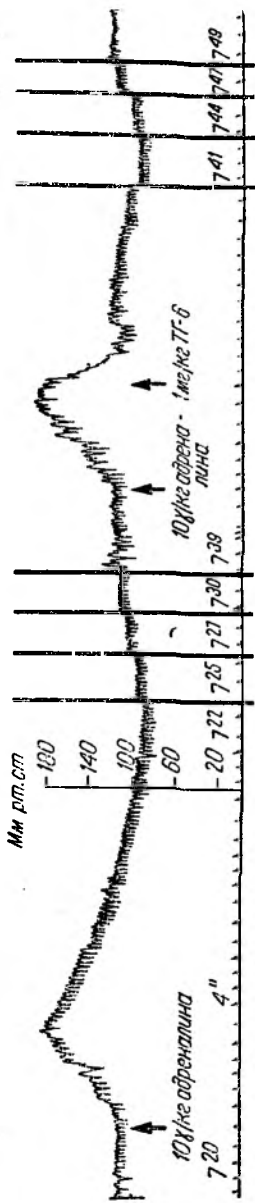


Рис. 43. Купирование адреналиновой гипертензии при внутривенном введении фенитрона (1 мг/кг) в опыте на крысе.

Обозначения те же, что на рис. 34.

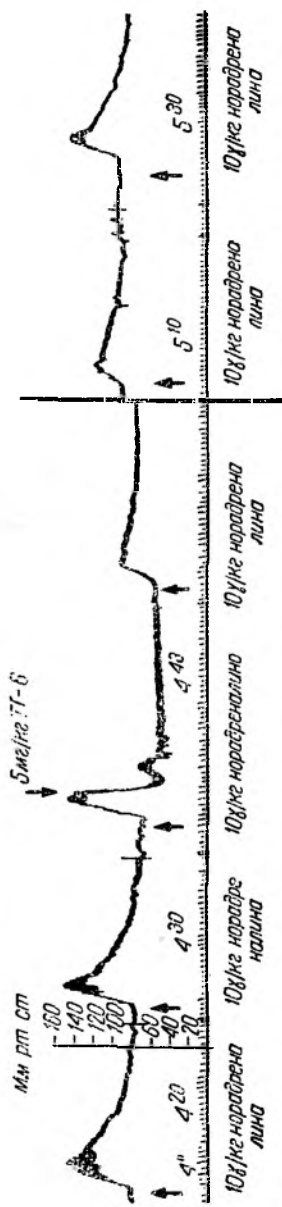


Рис. 44. Устранение и уменьшение норадреналиновой гипертензии при внутривенном введении фенитрона (ТГ-6) (5 мг/кг) в опыте на крысе.

Обозначения те же, что на рис. 34.

10 мг/кг. Фенитрон быстро и стойко купировал экспериментальную гипертензию (рис. 43, 44, 45). При последующем введении катехоламинов или питуитрина их прессорный эффект не достигал исходной величины.

Папаверин в этих условиях вызывал кратковременный и нестойкий купирующий эффект; в большинстве опытов он полностью не устранял гипертензии, вызванной питуитрином (рис. 46). Действие нитрита натрия, введенного в той же дозе на высоте прессорного эффекта питуитрина, развивалось постепенно и приводило только к частичной ликвидации гипертензии (рис. 47).

Фенитрон в равных дозах превосходит папаверин по устойчивости купирующего эффекта и выгодно отличается от нитрита натрия значительно большей скоростью устранения экспериментальной гипертензии.

Отдельная серия опытов была выполнена с целью изучения острой и хронической токсичности фенитрона. Выяснено, что доза, вызывающая гибель 50% животных, составляет при подкожном введении мышам 206 мг/кг, а при внутривенном введении крысам — 105 мг/кг. Животные погибали при явлениях клонико-тонических судорог и нарушения дыхания; кроме того, у крыс отмечалась гиперемия сосудов ушных раковин.

Судя по литературным данным, острая токсичность папаверина и нитрита натрия примерно того же порядка, что и фенитрона. При внутривенном способе введения фенитрон даже оказывается вдвое менее токсичным, чем папаверин (табл. 36).

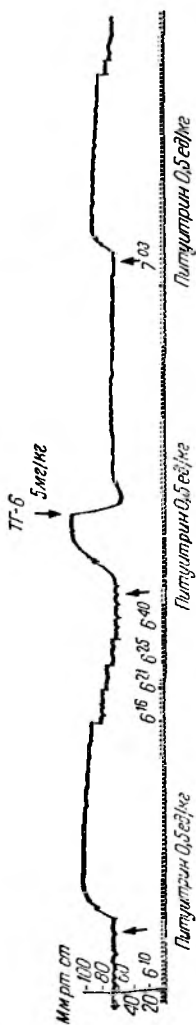


Рис. 45. Устранение и уменьшение гипертензии, вызванной питуитрином, при внутривенном введении фенитрона (ТГ-6) (5 мг/кг) в опыте на крысе. Обозначения те же, что на рис. 34.

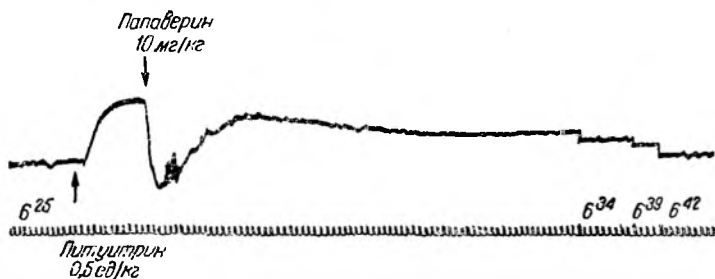
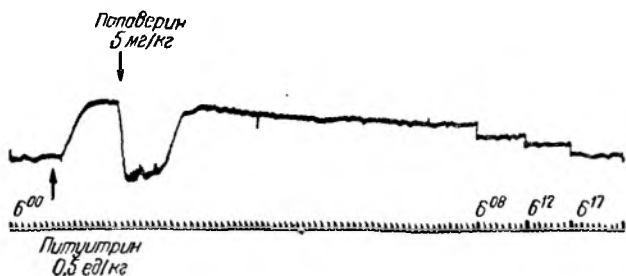
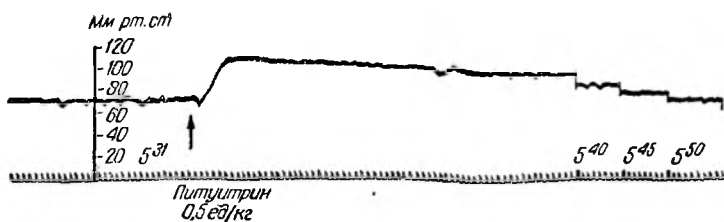


Рис. 46. Влияние папаверина (5 и 10 мг/кг) на гипертензивный эффект питуитрина в опыте на крысе.
Обозначения те же, что на рис. 34.

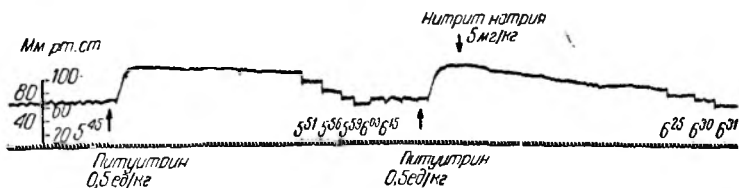


Рис. 47. Влияние нитрита натрия (5 мг/кг) на гипертензивный эффект питуитрина в опыте на крысе.
Обозначения те же, что на рис. 34.

При подкожном введении фенитрона в дозе до 100 мг/кг и при внутривенном введении в дозе до 50 мг/кг поведение животных не отличалось от обычного.

Переносимость препарата при повторном введении была изучена на крысах. Одна группа животных получала по 30 мг/кг, а другая — по 100 мг/кг фенитрона внутрь ежедневно в течение 14 дней. Ни в одной группе гибели животных не наблюдалось. Изменений со стороны

Таблица 36

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ФЕНИТРОНА,
ПАПАВЕРИНА И НИТРИТА НАТРИЯ**

Название препарата	Средняя смертельная доза (LD ₅₀) в мг/кг при введении мышам	
	подкожно	внутривенно
Фенитрон (ТГ-6)	206	75
Папаверин ¹	290	31
Нитрит натрия ²	150	

¹ По данным Б. Ишекуца (1964).

² По данным М. П. Николаева (1941).

красной и белой крови также не выявлено. В конце опыта крысы были забиты. При патологоанатомическом исследовании обнаружено полнокровие и расширение сосудов головного мозга и селезенки. У животных, получавших большую дозу препарата, отмечено набухание клеток печеночного и почечного эпителия; эти изменения носили обратимый характер.

Таким образом, можно считать, что фенитрон проявляет низкую токсичность при однократном и повторном введении.

§ 3. К механизму гипотензивного действия фенитрона

С целью выяснения механизма гипотензивного действия фенитрона нами проведены различные опыты на мышах, крысах, кошках и собаках. Большая часть этих опытов уже была изложена в соответствующих разделах, посвященных фармакологической активности фенитрона. Здесь мы лишь кратко подытожим эти сведения и более подробно остановимся на тех фактах, которые до сих пор еще не были описаны.

Как уже отмечалось, фенитрон оказывает угнетающее действие на α -адренорецепторы, в результате чего он препятствует проявлению сосудосуживающего эффекта адреналина как в опытах на целых животных, так и в опытах на сосудах изолированных органов (см. главу I, § 3, стр. 43). Кроме того, фенитрон обладает прямым миолитическим действием.

Таким образом, фенитрон способен блокировать α -адренорецепторы и гладкомышечные элементы кровеносных сосудов, т. е. оба конечных исполнительных звена, через которые реализуется спастическое сокращение сосудов.

Далее было изучено влияние испытуемого препарата на промежуточные звенья нейро-эндокринной регуляции сосудистого тонуса. Фенитрон устранял гипотензивную реакцию, вызванную раздражением периферического конца блуждающего нерва, при сохранении чувствительности сердечно-сосудистой системы к ацетилхолину. Этот факт дал основание полагать, что фенитрон угнетает передачу возбуждения в интрамуральных парасимпатических сердечных ганглиях (см. главу II, § 4). Наряду с этим фенитрон вызывал значительное уменьшение пресорного эффекта никотина, что можно рассматривать как результат угнетающего влияния фенитрона на симпатические ганглии и мозговой слой надпочечников.

Фенитрон обладает не только периферическим, но и центральным Н-холинолитическим действием. Он значительно уменьшал судорожный эффект никотина и защищал мышей от смертельной дозы этого яда (см. главу II, § 4, стр. 91).

Что касается М-холинорецепторов, то их чувствительность заметно не изменяется под влиянием фенитрона. В пользу этого свидетельствует, с одной стороны, тот факт, что гипотензивный эффект ацетилхолина полностью сохраняется на фоне действия фенитрона (см. стр. 97, рис. 12). С другой стороны, гипотензивное действие самого фенитрона остается без изменения в условиях блокады М-холинорецепторов атропином. Эти данные доказывают, что фенитрон лишен М-холиномиметической и М-холинолитической активности. Чтобы выяснить влияние фенитрона на сердечную деятельность, мы поставили опыты на наркотизированных кошках. Исходная частота сердечных сокращений у животных составляла 154—186 ударов в минуту. После внутривенного

введения фенитрона в дозе 1 мг/кг частота сердечных сокращений уменьшалась на 7—19 ударов в минуту, т. е. в среднем на 7% от исходного уровня. При увеличении дозы до 10 мг/кг было отмечено уменьшение частоты сокращений сердца на 15—38 ударов, в среднем на 15% по сравнению с исходным. Замедление темпа сердечной деятельности происходило одновременно с развитием гипотензивного эффекта препарата (рис. 48).

Умеренное снижение частоты сердечных сокращений можно связать с тормозным влиянием препарата на проводящую систему сердца. Это согласуется со способностью фенитрона устранять искусственно вызванную аритмию сердца (подробнее см. главу VI, § 2, стр. 216).

В дальнейших опытах было обнаружено угнетающее влияние фенитрона на сосудодвигательный центр. Возбудимость последнего определялась по величине рефлекторного повышения артериального давления при раздражении афферентных волокон седалищного нерва.

Опыты проводили на крысах, наркотизированных уретаном. Центральный конец перерезанного седалищного нерва раздражали электрическим током частотой 250 герц при длительности каждого импульса 1 миллисекунда и продолжительности раздражения 5—10 секунд. Сила тока подбиралась с таким расчетом, чтобы вызвать у животного заметное повышение артериального давления. Препарат был испытан в дозах от 0,05 до 20 мг/кг. Величины прессорных реакций до и после введения препарата сравнивали между собой.

Оказалось, что фенитрон вызывает угнетение гипертензивной рефлекторной реакции, вызванной раздражением центрального конца седалищного нерва. При этом

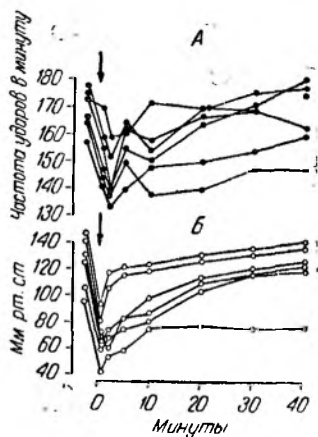


Рис. 48. Влияние фенитрона (10 мг/кг) на частоту сердечных сокращений (А) и артериальное давление (Б) в опытах на кошках.

По вертикали — число сердечных сокращений в минуту (А), артериальное давление в миллиметрах ртутного столба (Б); по горизонтали — время в минутах. Представлены результаты отдельных опытов.

наименьшая эффективная доза препарата составляла 0,1 мг/кг, при введении ее наблюдалось кратковременное, но заметное уменьшение прессорной реакции (рис. 49).

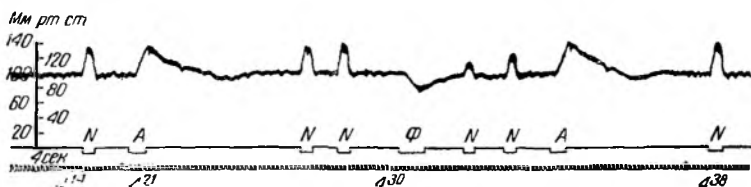


Рис. 49. Влияние фенитрона (0,1 мг/кг) на прессорную реакцию артериального давления при введении адреналина (4 мкг/кг) и электрическом раздражении седалищного нерва в опыте на крысе.

Обозначения кривых (сверху вниз): артериальное давление, отметка раздражения нерва (A) и введения веществ (адреналин — А, фенитрон — Ф), отметка времени (4 секунды).

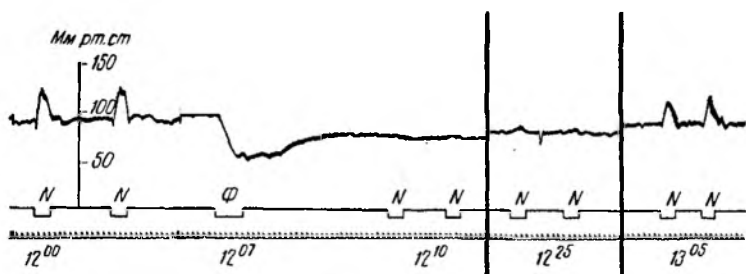


Рис. 50. Устранение прессорной реакции на раздражение седалищного нерва при внутривенном введении фенитрона (10 мг/кг) в опыте на крысе.

Обозначения те же, что на рис. 49.

С увеличением дозы угнетающий эффект фенитрона становился более отчетливым и длительным. При введении препарата в дозе 5—10 мг/кг отмечалось не только уменьшение, но и полное устранение прессорного рефлекса (рис. 50).

В некоторых опытах под влиянием фенитрона происходило извращение рефлекторной реакции: на фоне действия фенитрона раздражение седалищного нерва вместо повышения артериального давления вызывало его понижение. Это извращенная реакция была обратимой: через 20—30 минут после введения фенитрона вновь восстанавливалась обычная прессорная реакция (рис. 51).

Угнетение прессорной рефлекторной реакции может происходить в результате тормозного влияния препарата как на центральное звено рефлекторной дуги, так и на эфферентный ее отдел, в частности на сосудистые адренорецепторы, которые блокируются фенитроном уже после введения дозы 1 мг/кг (см. главу I, § 3, стр. 46).

Однако торможение прессорной реакции, вызванной раздражением седалищного нерва, наблюдалось уже после введения столь малых доз препарата, которые не оказывают влияния на эфферентное звено рефлекторной

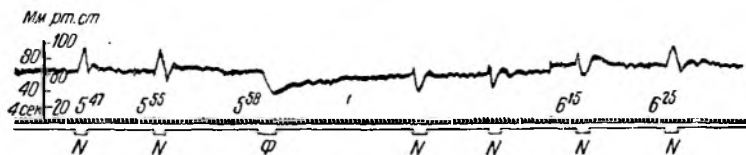


Рис. 51. Извращение под влиянием фенитрона (5 мг/кг) прессорной реакции на раздражение седалищного нерва в опыте на крысе.

Обозначения кривых (сверху вниз): артериальное давление, отметка времени (4 секунды), отметка раздражения нерва (N) и введения фенитрона (Ф).

дуги. Минимальная доза, вызывающая ослабление сосудистой реакции, составляет 0,1 мг/кг, что в 10 раз меньше минимальной адренолитической дозы.

На основании этого факта можно считать, что фенитрон понижает возбудимость сосудодвигательного центра. Это свойство фенитрона имеет определенное значение при лечении гипертонической болезни, если учесть, что в патогенезе данного заболевания существенную роль играет повышение возбудимости сосудодвигательного центра.

При применении больших доз фенитрона наряду с центральным действием развивается угнетающее влияние препарата и на эфферентную часть рефлекторной дуги, включающую симпатические ганглии, надпочечники, адренорецепторы и гладкие мышцы кровеносных сосудов.

Подводя итог изложенному, можно заключить, что в механизме гипотензивного и антиспастического действия фенитрона имеет значение различная степень тормозного влияния его на основные звенья сложной нейро-эндокринной регуляции сосудистого тонуса. Фенитрон тормозит прессорные механизмы на уровне вазомоторных центров, симпатических ганглиев, надпочечников и исполнительных

ных клеточных структур — α -адренорецепторов и гладких мышц сосудов (табл. 37). Такой широкий спектр фармакологического действия, направленного на главные звенья патогенетического механизма, повышающего со-

Таблица 37

**СПЕКТР ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ФЕНИТРОНА
(β -N-ГЕКСАМЕТИЛЕНИМИНО-МЕТА-НИТРОПРОПИОФЕНОНА)**

Виды действия	Дозы в мг/кг внутривенно
Угнетение сосудодвигательного центра	0,1
Ганглиоблокирующее действие	1—10
Адренолитическое действие уменьшение прессорного эффекта адреналина и норадреналина 50% извращение прессорного эффекта адреналина в депрессорный	5
Миолитическое действие	10
Гипотензивное действие при экспериментальной почечной гипертензии	20
Устранение экспериментальных гипертензивных кризов	5—10
Токсическое действие: LD ₅₀ внутривенно	5
LD ₅₀ подкожно	105
	206

судистый тонус, создает условия для быстрого и эффективного снижения артериального давления и устранения экспериментальных гипертензий.

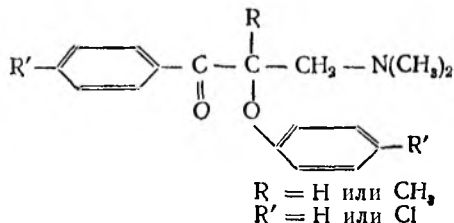
Сочетание в спектре фармакологической активности нескольких видов действия, ценных в лечебном и профилактическом отношении, выгодно отличает фенитрон от папаверина, нитрита натрия и других известных гипотензивных и сосудорасширяющих средств. В связи с этим фенитрон разрешен Фармакологическим комитетом Министерства здравоохранения СССР к клиническим испытаниям.

Глава VI

АМИНОКЕТОНЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

§ 1. Влияние аминокетонов на ритм сердечной деятельности

В химическом классе аминокетонов найдены как соединения с противоаритмическими свойствами, так и соединения, которые сами могут вызвать нарушение ритма сердца. Примером таких соединений может служить ряд α -фенокси- β -аминокетонов (СІХ), синтезированных в 1952 г. Wright и Lincoln.



СІХ

Обнаружено (Moore, Swain, 1960), что характер действия этих веществ на сердце зависит от того, какой радикал (R) находится в α -положении по отношению к кетогруппе.

Соединения, имеющие в α -положении метильный радикал (см. СІХ, $R = CH_3$), вызывают брадикардию и нарушение ритма сердечной деятельности. Умеренная брадикардия у наркотизированных собак возникала при внутривенном введении этих веществ в дозе 10—30 мг/кг, а на электрокардиограмме наблюдалось увеличение интервала Q—T вследствие удлинения рефрактерного периода сердечной мышцы. Внутрисердечная проводимость при этом существенно не изменялась. Действие веществ

продолжалось в течение 20—30 минут. Наряду с этим указанные β -аминокетоны повышают чувствительность миокарда к адреналину и способствуют возникновению аритмии. Введение адреналина на фоне действия β -аминокетонов вызывало у собак фибрилляцию желудочков. Такой же эффект наблюдался при последующем введении норадреналина, изопротеренола, а также при электрическом раздражении правого предсердия, правого желудочка или звездчатого ганглия. Фибрилляция желудочков, вызванная адреналином на фоне действия этих β -аминокетонов, отличается по своей природе от аритмии, вызванной применением адреналина на фоне других веществ, например хлороформа. Средства, предотвращающие хлороформ-адреналиновую фибрилляцию,— хинидин, новокаинамид, дибензилин и другие, не предупреждали развития адреналиновой фибрилляции после введения β -аминокетонов. Фибрилляцию, вызванную адреналином на фоне действия β -аминокетонов, можно было устранить предварительным введением дихлоризопротеренола или токсическими дозами строфантина (Moore, Swain, 1960a). Как известно, дихлоризопротеренол является специфическим блокаторм β -адренорецепторов. В связи с этим можно полагать, что указанные β -аминокетоны повышают чувствительность β -адренорецепторов миокарда к адреналину и тем самым способствуют проявлению возбуждающего действия адреналина на сердечную мышцу.

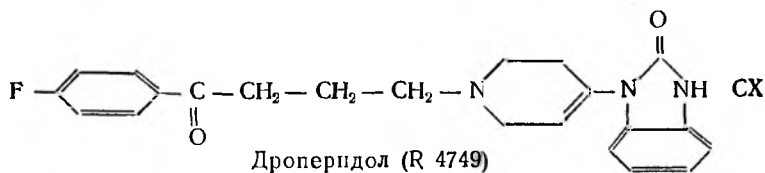
У ненаркотизированных собак внутривенное введение этих β -аминокетонов вызывало появление спонтанной фибрилляции желудочков. В этом случае для провоцирования фибрилляции не требовалось дополнительной инъекции адреналина (Moore, Swain, 1960). Здесь, очевидно, играет роль эндогенный адреналин, который, как известно, выделяется в избыточном количестве из надпочечников при состояниях стресса, напряжения.

Опустошение запасов адреналина с помощью предварительного введения резерпина предотвращало появление фибрилляции желудочков у ненаркотизированных собак (Moore, Swain). Этот факт подтверждает значение эндогенного адреналина в развитии аритмии при введении β -аминокетонов.

β -Аминокетоны этого же ряда, отличающиеся отсутствием метильной группы в α -положении (см. СІХ, R=H), не только не вызывали нарушения ритма сердца, но и в

опытах на сердечно-легочном препарате собаки тормозили тахикардию, вызванную постоянной инфузией адреналина (Sharma, 1962).

Антиаритмическим действием обладают некоторые γ -аминокетоны. Так, недавно были обнаружены противоритмические свойства дроперидола (СХ), который является быстродействующим транквилизатором из ряда производных бутирофенона.



Дроперидол при внутривенном введении больших доз (1—4 мг/кг) устранял аритмию, вызванную у собак сочетанным применением адреналина и хлороформа, но не предупреждал тахикардию, вызванную строфантином G. Гипотензивное действие дроперидола сопровождалось брадикардией и ослаблением силы сердечных сокращений (Yelnosky и др., 1964).

В опытах на кроликах дроперидол в дозе 0,6—2,5 мг/кг устранял или предупреждал аритмию, вызванную совместным применением фторотана и норадреналина. При аритмии, вызванной строфантином, дроперидол в тех же дозах восстанавливал синусовый ритм у 70% кроликов. При аконитиновой аритмии восстановление синусового ритма под влиянием дроперидола в дозе 5 мг/кг происходило у 30% животных. Антиаритмическое действие дроперидола связывается с его блокирующим действием на β -адренорецепторы (Molinargoli и др., 1967; Zaffiri и др., 1967). При операциях под циклопропановым наркозом Long, Gripps и Price (1967) определяли пороговую дозу адреналина, необходимую для провокации сердечной аритмии. Дроперидол значительно снижал сенсibiliзирующее влияние циклопропана на миокард по отношению к адреналину. После внутривенного введения дроперидола в дозе 0,15—0,2 мг/кг пороговая доза адреналина повышалась до 16,8 мкг/мин против 9,4 мкг/мин в контроле.

§ 2. Изыскание аминокетонов с антиаритмической активностью

Изучение антиаритмической активности (Я. И. Зайдер, А. Н. Кудрин, 1965) различных β -аминокетонов проводилось на изолированных сердцах травяных лягушек при постоянной аэрации перфузата. Аритмию вызывали электрическим раздражением желудочка сердца с частотой 300 имп/мин при длительности импульса 0,5 и 1 мсек и силе тока 20—50 ма. Отдельная серия опытов была проведена с выключением синусового ритма после наложения первой лигатуры Станиуса. В опытах устанавливали пороговые концентрации веществ, а также — концентрации, полностью предупреждающие возникновение аритмии сердца. Для каждой концентрации опыт повторяли 6—8 раз. Исследуемые вещества сравнивали с новокаиномидом (табл. 38).

Некоторые β -аминокетоны способны предупреждать экспериментально вызванную аритмию сердца. Они снижают электрическую возбудимость сердечной мышцы без угнетения ее сократительной функции и нарушения собственного правильного ритма. Соединение ТГ-17 по антиаритмической активности в 100 раз превосходит новокаиномид (рис. 52). Эффект от препарата ТГ-17 длительный, так как после удаления вещества из каниули при помощи пятикратной смены раствора Рингера антиаритмическое действие препарата все еще продолжается более часа, в то время как эффект новокаиномидом исчезает уже через несколько минут после его удаления. Активность соединений ТГ-16 и ТГ-5 более чем в 10 раз превосходит активность новокаиномидом. Активность фенитрона (ТГ-6) равна активности новокаиномидом (рис. 53).

Препараты ТГ-17, ТГ-16 и ТГ-5 являются активными местными анестетиками. В серии препаратов ТГ антиаритмическая активность возрастает не параллельно местноанестезирующей активности. Известный местный анестетик группы β -аминокетонов фаликаин (β -пиперидино-пара-пропоксипропиофенон) по местноанестезирующей активности уступает препарату ТГ-16, но антиаритмическая активность у них одинакова. Препарат ТГ-6 (фенитрон) обладает очень слабыми местноанестезирующими свойствами, но по антиаритмической активности он не уступает новокаиномиду.

Из группы непредельных β -аминокетонов, содержащих 3,4-метилендиоксистириольную группу, неактивными оказались 3 соединения (№ 7, 8, 9), включающие в качестве аминокомпонента триметилоламинную группу. Другие соединения этого ряда (№ 10, 11, 12), содержащие остаток морфолина, обнаружили антиаритмическую

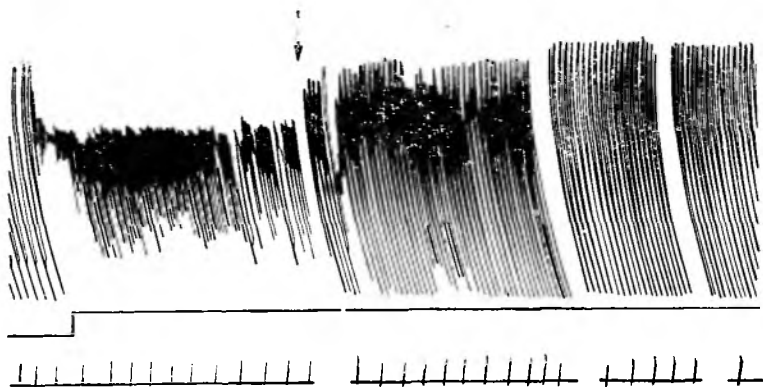


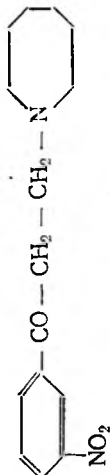

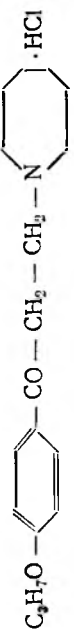
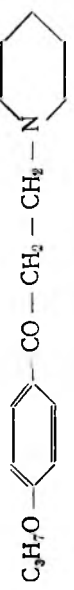
Рис. 52. Устранение экспериментальной аритмии изолированного сердца лягушки препаратом ТГ-17 в концентрации $5 \cdot 10^{-7}$ (по опытам Я. И. Зайдлера).

Обозначения кривых (сверху вниз): запись сокращений сердца, отметка раздражения желудочков электрическим током (30 ма, 300 нмп/ми, 1 мсек), отметка времени (5 секунд). Стрелкой показано введение препарата ТГ-17.

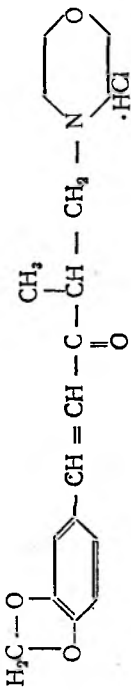
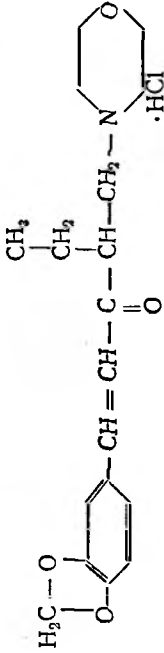
активность. Наиболее интересным из них оказалось соединение № 12, включающее остаток морфолина и имеющее дополнительную этильную группу. Оно несколько активнее новокаинамида. Два других соединения, содержащих остаток морфолина, по противоаритмической активности примерно равны ему. Эти соединения не обнаруживают местноанестезирующей активности.

Сопоставление химической структуры соединений с антиаритмическими свойствами показывает, что антиаритмическая активность β -аминокетонов зависит от аминокомпоненты и группировок, стоящих у кетогруппы. β -Аминокетоны жирного ряда, такие, как йодметилат 1-диметиламино-2-метил-пентанон-3 (препарат А-21), а также циклические соединения с нециклической аминок группой не обладают антиаритмической активностью. Антиаритмическим действием обладают β -аминокетоны

СТРОЕНИЕ И СРАВНИТЕЛЬНАЯ АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
β-АМИНОКЕТОНОВ НА ИЗОЛИРОВАННОМ СЕРДЦЕ ЛЯГУШКИ

№ п/п	шифр	Соединение		Пороговые концентра- ции ве- щества	Концентрации, полностью предупре- дающие арит- мию
		структурная формула			
1	А-21		$[C_2H_5 - CO - \underset{\substack{ \\ CH_3}}{CH} - CH_2 - \overset{+}{N}(CH_3)_3]^-$	0	0
2	ТГ-6			1.10 ⁻⁵	4.10 ⁻⁵
3	ТГ-5		· HCl	4.10 ⁻⁷	1.10 ⁻⁶
4	ТГ-16		· HCl	1.10 ⁻⁷	1.10 ⁻⁶
5	Фалика- ИН			1.10 ⁻⁷	1.10 ⁻⁶

6	TF-17	$\text{C}_4\text{H}_9\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \cdot \text{HCl}$	1.10 ⁻⁸	5.10 ⁻⁷
7		$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{O} \\ \\ \text{O} \end{array} \text{C}_6\text{H}_3-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2 \cdot \text{HCl}$	0	0
8		$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{O} \\ \\ \text{O} \end{array} \text{C}_6\text{H}_3-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2 \cdot \text{HCl}$	0	0
9		$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{O} \\ \\ \text{O} \end{array} \text{C}_6\text{H}_3-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2 \cdot \text{HCl}$	0	0
10		$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{O} \\ \\ \text{O} \end{array} \text{C}_6\text{H}_3-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \cdot \text{HCl}$	—	4.10 ⁻⁵

Соединение		Пороговые концентрации вещества	Концентрации, вызывающие предупреждающие аритмию
№ п/п	шифр структурная формула		
11		1·10 ⁻⁵	4·10 ⁻⁵
12		1·10 ⁻⁶	1·10 ⁻⁵
Новокаинамид		1·10 ⁻⁵	5·10 ⁻⁵

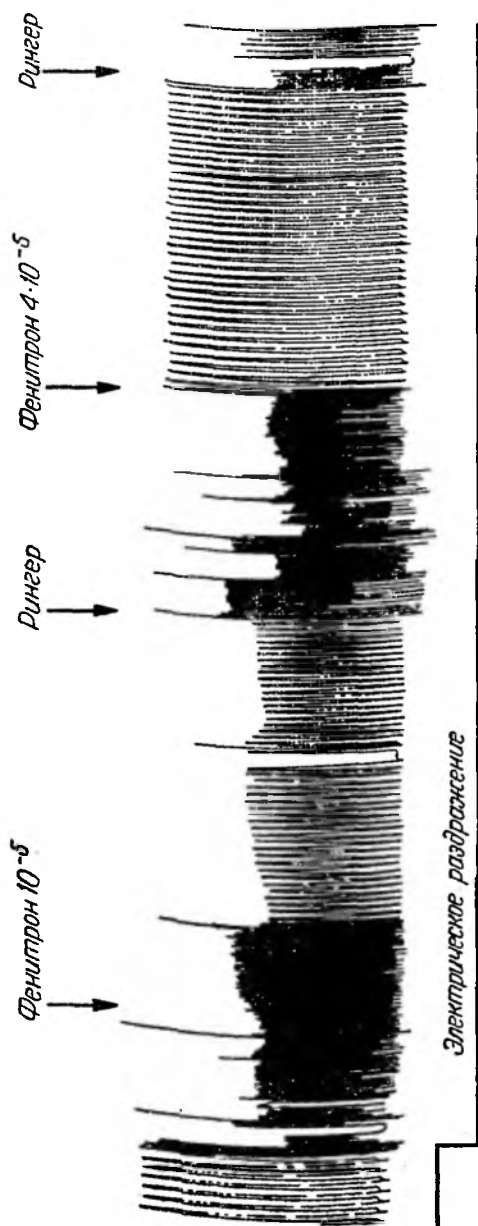


Рис. 53. Устранение фенитроном (ТГ-6) экспериментальной аритмии изолированного сердца лягушки (по опытам Я. И. Зайдлера).

Параметры раздражения сердца см. на рис. 52.

циклического ряда с возрастающей активностью при наличии остатка морфолина, пиперидина и гексаметиленмина. Активность нарастает также с увеличением длины углеводородной цепи алкоксигруппы в пара-положении молекулы β -аминопропиофенона.

Среди изученных производных β -аминокетонов наиболее высокой антиаритмической активностью обладает β -гексаметиленимино-пара-бутоксипропиофенон (препарат ТГ-17). В дальнейшем сравнивалась антиаритмическая активность нескольких соединений β -аминокетонов (А. Н. Кудрин, Я. И. Зайдлер, 1968) с новокаиномидом и селенофеном-5 (табл. 39).

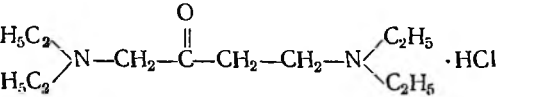
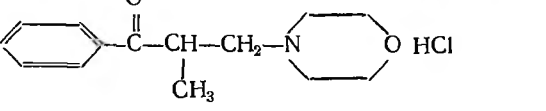
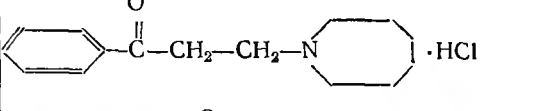
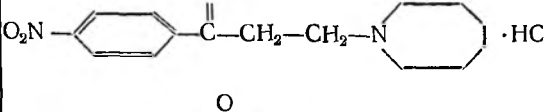
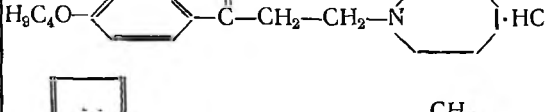
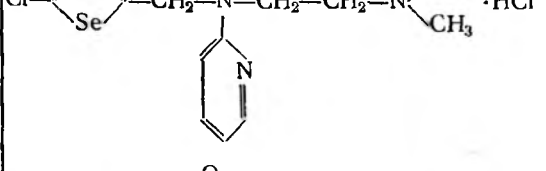
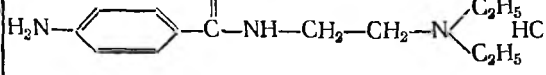
Опыты были проведены на перфузируемом левом предсердии крыс в условиях постоянного оксигенирования перфузата при 23—25°. Предсердие стимулировали импульсным током с частотой 180 имп/мин при длительности импульса 0,5 мсек и силе тока 20 ма.

В эксперименте устанавливали минимальную концентрацию веществ, при которой предсердие переставало точно следовать заданной частоте и наблюдалось выпадение отдельных его сокращений. Затем испытуемое вещество удаляли, в канюлю наливали перфузат, свободный от испытуемого вещества, и наблюдение продолжали до полного восстановления исходного состояния.

Все β -аминокетоны (соединения № 1—5) оказывали новокаиномидоподобное действие. Из них наибольший антиаритмический эффект обнаружил ТГ-17, который был активнее новокаиномидомиды в 100 раз. Такую же высокую активность ТГ-17 проявил в опытах на изолированных сердцах лягушек. Препарат ТГ-17 по своей эффективности уступал только лишь в 2 $\frac{1}{2}$ раза селенофену-5 (соединение № 6), который обладал самым активным антиаритмическим действием.

β -Аминскетон (соединение № 2) с морфолиновым аминокомпонентом по активности приближался к новокаиномиду, а β -аминокетон, не имеющий циклических радикалов, обладал значительно меньшей активностью, чем новокаиномид. В ряду β -аминокетонов нарастание антиаритмической активности идет от неароматических соединений к ароматическим. В зависимости от аминокомпонента активность умеренно увеличивается от морфолина к пиперидину и значительно возрастает при переходе к гексаметиленмину. В фенильном радикале антиаритмическая активность возрастает при наличии алкок-

СТРОЕНИЕ И СРАВНИТЕЛЬНАЯ НОВОКАИНАМИДОПОДОБНАЯ
АКТИВНОСТЬ СОЕДИНЕНИЙ НА ИЗОЛИРОВАННОМ ЛЕВОМ
ПРЕДСЕРДИИ КРЫСЫ

№ п/п	Шифр	Структурная формула	Наименьшая эффективная концентрация вещества (г/мл)
1			1 · 10 ⁻³
2			1 · 10 ⁻⁴
3	ТГ-3		0,5 · 10 ⁻⁵
4	ТГ-7		2 · 10 ⁻⁵
5	ТГ-17		5 · 10 ⁻⁷
6	Se-5		2 · 10 ⁻⁷
7	Новокаин-амид		5 · 10 ⁻⁵

сигруппы в пара-положении. С увеличением количества углеродных атомов в алкоксигруппе активность увеличивается и достигает значительных величин при наличии пара-бутоксигруппы. В результате целенаправленных поисков мы нашли, что β -гексаметиленимино-пара-бутоксипропиофенон (ТГ-17) обладает в эксперименте высокой антиаритмической активностью.

§ 3. Антиаритмическая активность β -аминокетона ТГ-17

В первой серии опытов изучали эффективность ТГ-17 при аритмии, вызванной хлоридом кальция (Э. М. Аммар, 1968). Опыты проводили на мышах-самцах весом 18—26 г. Животных наркотизировали уретаном (1.5 г/кг внутривенно). Электрокардиограмму регистрировали в I и II отведении; 1% раствор хлорида кальция вводили в хвостовую вену в течение 3—5 секунд из расчета 140 мг/кг. Определяли характер и скорость появления изменений на электрокардиограмме, а также количество погибших мышей. Обычно уже через 4—12 секунд после введения хлорида кальция развивалась брадикардия, атриовентрикулярная блокада, наблюдалось уменьшение или отсутствие зубца *P*, а затем у большинства животных наступала фибрилляция желудочков (рис. 54). У 80% мышей эти изменения развивались в течение 60—120 секунд и приводили животных к гибели.

Предварительное внутривенное введение животным ТГ-17 в дозе 20 мг/кг ($1/3$ LD₅₀) снижало гибель мышей до 16% (рис. 55). Антиаритмическое действие ТГ-17 появлялось через 2 минуты, достигало максимума через 15 минут и прекращалось через 60 минут после его введения.

Действие хинидина в дозе 60 мг/кг ($1/3$ LD₅₀) при внутривенном введении развивалось медленнее, но длительность его была примерно такой же, как у ТГ-17. Антитоксическая активность ТГ-17 в 2 раза больше, чем у хинидина.

ТГ-17 при внутривенном введении в дозе 5 мг/кг снижал гибель мышей до 53.8%, в то время как новокаинамид в дозах до 50 мг/кг внутривенно и до 200 мг/кг внутривенно не предупреждал развития аритмии и не защищал мышей от гибели.

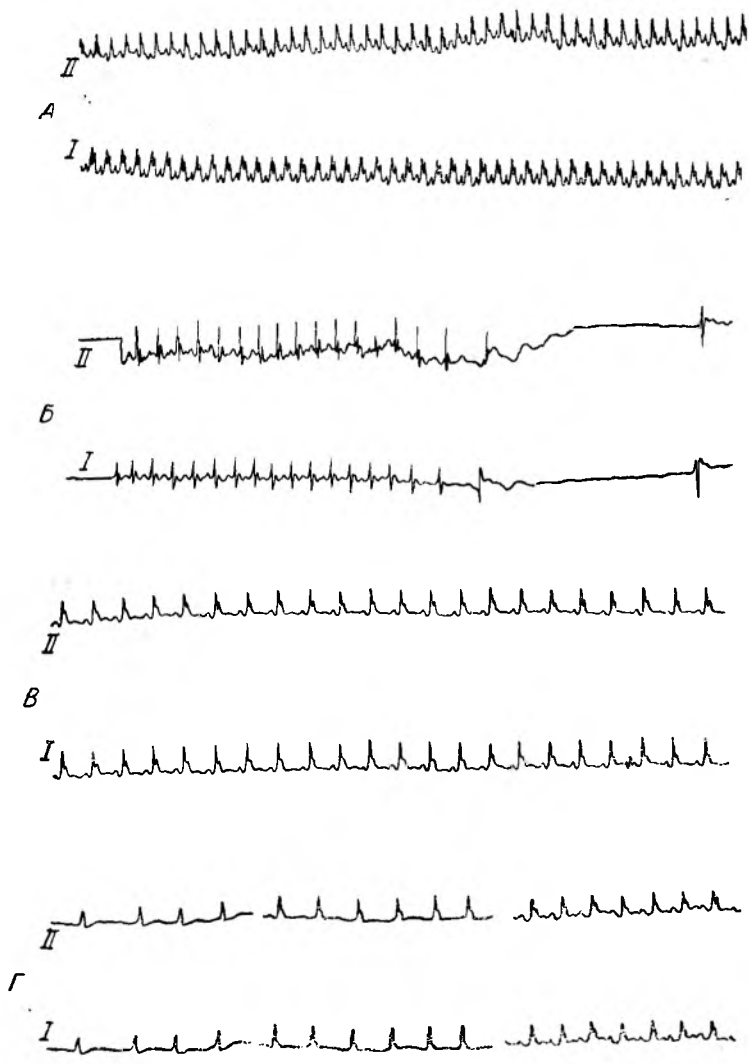


Рис. 54. Антиаритмическое действие препарата ТГ-17 на мышцах (по опытам Э. М. Аммара).

Электрокардиограммы в I и II стандартном отведении: А — норма; Б — после введения хлорида кальция (аритмия и остановка сердца); В — после внутривенного введения препарата ТГ-17 (20 мг/кг) (брадикардия); Г — после введения хлорида кальция на фоне действия препарата ТГ-17 (предупреждение аритмии и остановки сердца).

Атропин в дозах 0,1—5,0 мг/кг при внутривенном введении также не обнаружил аффективности при аритмиях, вызванных хлоридом кальция.

Проведенные опыты свидетельствуют, что ТГ-17 оказался более эффективным противоритмическим и противотоксическим средством, чем хинидин. Новокаинамид не проявил антиаритмического эффекта и не ослабил кардиотоксического действия хлорида кальция.

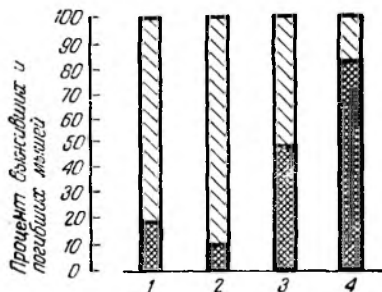


Рис. 55. Влияние антиаритмических средств на гибель мышей, вызванную введением хлорида кальция.

Перекрестная штриховка — процент выживших мышей, косая штриховка — процент погибших мышей. 1 — контроль (хлорид кальция); 2 — новокаинамид + хлорид кальция; 3 — хинидин + хлорид кальция; 4 — препарат ТГ-17 + хлорид кальция.

Во второй серии опытов изучали эффективность ТГ-17 при строфантинной аритмии (Э. М. Аммар, 1968). Опыты проводили на кошках, наркотизированных уретаном (1,2—1,4 мг/кг внутривенно). Вещества вводили в бедренную вену. Электрокардиограмму записывали во II и III отведении. Строфантин К вводили, начиная с дозы 0,07 мг/кг, и каждые последующие 10 минут его добавляли по 0,01 мг/кг до получения экстрасистолии и тахикардии желудочков. В контрольных опытах определяли длительность аритмии после введения строфантина. В остальных опытах через 15 минут после развития строфантинной аритмии капельно начинали вводить изучаемые вещества до восстановления синусового ритма сердца (Winbury, Nemter, 1955).

Строфантин в дозах от 0,08 до 0,11 мг/кг вызывал выраженную брадикардию, желудочковые экстрасистолы, желудочковый ритм с тахикардией желудочков. При этом изредка появлялся зубец Р. При развившейся аритмии сердца предсердия сокращались реже, чем желудочки. В контрольных опытах желудочковая аритмия продолжалась 3—6 часов и более (рис. 56, табл. 40).

При введении ТГ-17 в среднем в дозе 4 мг/кг (0,6—9 мг/кг) восстановление синусового ритма наблюдалось у всех 7 животных (рис. 57, А). Обычно после

восстановления синусового ритма аритмия больше не появлялась, лишь в одном случае через час развилась синусовая тахикардия, а затем фибрилляция желудочков (табл. 41).

Новокаиномид в дозах от 10 до 100 мг/кг не устранял аритмии, вызванной строфантином. Хинидин оказался эффективным лишь в 3 из 6 опытов. При этом восстановление синусового ритма наблюдалось при введении хинидина в больших дозах — 45, 52, 49 мг/кг (см. рис. 57, Б).

Таблица 40

ВЛИЯНИЕ СТРОФАНТИНА НА ЧАСТОТУ СОКРАЩЕНИЙ ЖЕЛУДОЧКОВ И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ АРИТМИИ У КОНТРОЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

№ опыта	Вес кошки в кг	Исходная частота сокращений сердца в минуту	Доза строфантина в мг/кг	Частота сокращений желудочков после введения строфантина	Длительность аритмии в часах
1	3,4	165	0,100	330	3
2	2,0	180	0,100	390	Более 3
3	2,1	150	0,100	300	Более 6
4	3,7	165	0,080	330	4,5
5	3,0	210	0,090	420	Более 5

Сравнение полученных результатов показывает, что ТГ-17 не только значительно активнее хинидина, но и способен вызвать устойчивое восстановление ритма сердца.

Учитывая эти опыты, приходится согласиться с мнением о неэффективности и опасности хинидина при лечении аритмий, вызванных сердечными гликозидами (Conference of therapy Cornell university, 1948). В связи с неэффективностью широко применяемых новокаиномидов и хинидина при аритмии, вызванной строфантином, и учитывая отчетливую эффективность ТГ-17, приобретает интерес возможность клинического испытания его.

В антиаритмическом эффекте ТГ-17 участвуют механизмы блокады β -адренорецепторов сердца, а также понижение возбудимости миокарда (А. Н. Кудрин, Я. И. Зайдлер, 1965, 1968). Другие β -адреноблокаторы также устраняют тахикардию желудочков сердца, вызванную сердечными гликозидами (Vaughan-Williams, Sekiya, 1963; Lucchesi, 1965; Arvesty и др., 1966).

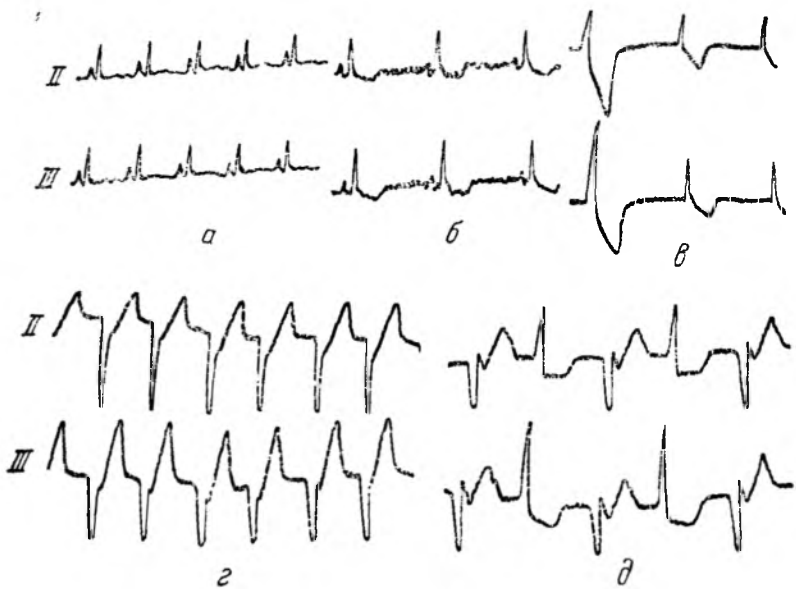


Рис. 56. Аритмия сердца при внутривенном введении строфантина в опыте на кошке.

Электрокардиограммы во II и III стандартном отведении: а — исходный ритм; б — брадикардия после введения строфантина; в — брадикардия с экстрасистолией; г — тахикардия желудочков; д — аритмия через 6 часов после введения строфантина.

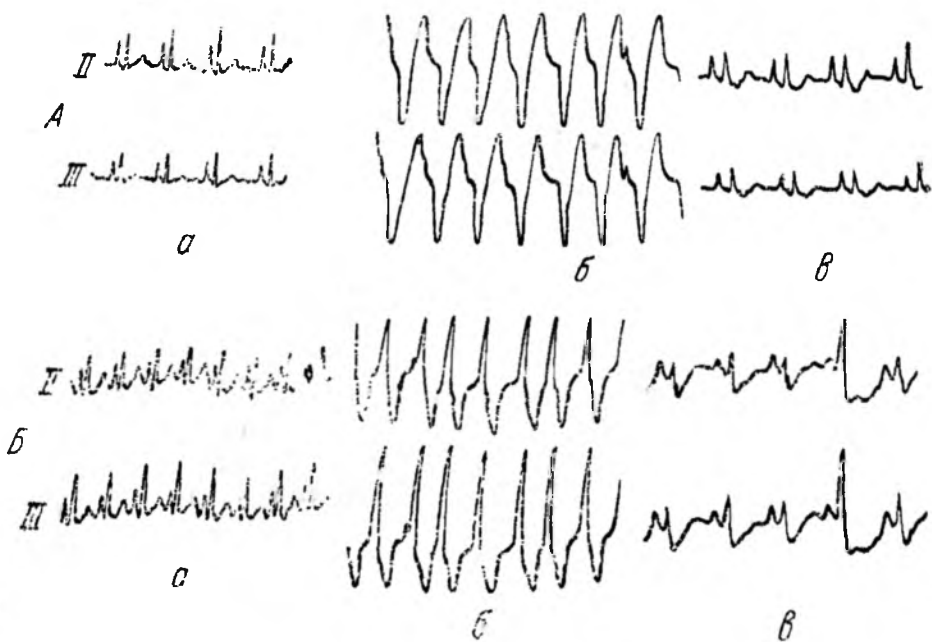


Рис. 57. Влияние препарата ТГ-17 (А) и хинидина (Б) на строфантиную тахикардию желудочков и аритмию, вызванную строфантином в опыте на кошке.

Электрокардиограммы во II и III стандартном отведении: а — исходная электрокардиограмма; б — тахикардия желудочков, вызванная строфантином; в — восстановление синусового ритма после введения препарата ТГ-17 (4,2 мг/кг) (А) и хинидина (49 мг/кг) (Б).

**ВЛИЯНИЕ ТГ-17, НОВОКАИНАМИДА И ХИНИДИНА
НА ТАХИКАРДИЮ ЖЕЛУДОЧКОВ, ВЫЗВАННУЮ СТРОФАНТИНОМ**

№ опы- тов	Вес кошки в кг	Исходная частота сокраще- ний сердца в минуту	Доза стро- фанти- на в мг/кг	Частота сокраще- ний желу- дочков по- сле введе- ния стро- фантина	Препарат	Доза препара- та в мг/кг	Конечный резуль- тат (частота сок- ращений сердца)	
1	3,9	135	0,090	335	ТГ-17	4,2	В. С. Р. ¹ (135)	
2	2,7	210	0,080	330		1,8	В. С. Р. (150)	
3	3,3	120	0,100	360		9,0	В. С. Р. (105)	
4	2,7	120	0,100	150		0,6	В. С. Р. (120)	
5	3,1	195	0,100	380		3,6	В. С. Р. (170)	
6	2,0	195	0,110	525		4,7	В. С. Р. (225)	
7	2,8	135	0,110	370		5,1	Фибрилляция желудочков	
1	2,0	165	0,090	465	Ново- каи- намид	14	Фибрилляция желудочков и остановка сердца	
2	2,8	145	0,080	300		18		
3	2,6	160	0,100	310		22		
4	2,1	180	0,090	390		22		
5	3,3	150	0,100	360		10		
6	3,9	135	0,110	330		100		
1	2,8	135	0,100	375	Хини- дин	8	Фибрилляция желудочков и остановка серд- ца	
2	2,1	150	0,100	390		4		
3	2,5	210	0,100	600		68		
4	2,6	180	0,100	360		56		В. С. Р. (150)
5	4,3	165	0,110	330		52		В. С. Р. (135)
6	2,2	210	0,100	390		49		В. С. Р. (135)

¹ В. С. Р. — восстановление синусового ритма.

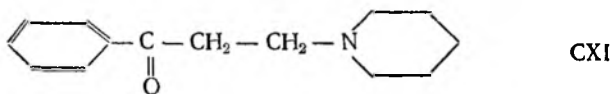
Таким образом, в ряду β -аминокетонов имеются препараты, обладающие антиаритмической активностью. Наиболее активным из них оказался β -N-гексаметиленамино-пара-бутоксипропиофенон (ТГ-17), который устраняет аритмию, вызванную электрическим током, хлоридом кальция, строфантином и аконитином (Э. М. Аммар, А. Н. Кудрин, 1969; Аммар Е. М., Кудрин А. Н., 1969).

Глава VII

АМИНОКЕТОНЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

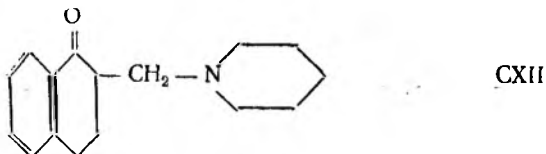
§ 1. Аминокетоны — транквилизаторы

Среди аминокетонов имеется ряд веществ, которые оказывают угнетающее и успокаивающее действие на центральную нервную систему и относятся к группе транквилизаторов.



NA-65

Угнетающий эффект β -аминокетонов на центральную нервную систему был впервые обнаружен венгерскими исследователями (Nador, Porgasz с сотрудниками, 1956, 1957). Они нашли, что β -пиперидинопропиофенон (см. CXI; NA-65), обладающий Н-холинолитической активностью, потенцирует наркотический эффект эфира, усиливает болеутоляющее действие морфина и умеренно понижает температуру тела у животных. При низкой температуре окружающей среды (8°) соединение NA-65 способствует значительному охлаждению организма. Кроме того, NA-65 нормализует обмен веществ, повышенный фенамином, и устраняет гипертермию, вызванную морфином или фенадоном.



NA-86

Еще более выраженное угнетающее действие на центральную нервную систему оказывает β -аминокетон NA-86 (СХII), обладающий, кроме того, адренолитической активностью. По способности потенцировать наркотическое действие эфира NA-86 примерно равен аминазину, однако по гипотермическому действию он слабее его в 8 раз. При снижении температуры окружающей среды до 0° соединение NA-86 предотвращает повышение обмена веществ и способствует охлаждению тела животных (Porszasz, Nador и др., 1956, 1957).

В механизме действия β -аминокетонов NA-65 и NA-86 имеет значение их угнетающее влияние на центры промежуточного мозга, ведающие обменом веществ и терморегуляцией (Porszasz, Vasco, Nabor, 1956). По биохимическим данным, эти соединения подобно аминазину угнетают процессы окислительного фосфорилирования и тормозят АТФ-азную активность клеток головного мозга (Desci, 1958; Desci, Nador, 1958).

При дальнейшем изучении соединения NA-86 был обнаружен его синергизм с транквилизирующим действием резерпина (Knoll, 1959). В опытах на кошках NA-86 и резерпин взаимно усиливали свой гипотензивный эффект (Knoll и др., 1961). Вместе с тем NA-86 отличается от резерпина, а также от аминазина. Резерпин в дозе 5 мг/кг облегчает у крыс развитие судорог при электрическом раздражении, при этом от электрошока наблюдается гибель 100% животных. Предварительное введение NA-86 в дозе 10—20 мг/кг препятствовало развитию судорог и повышало выживаемость животных до 65%. Аминазин в этом отношении был неэффективен (Knoll, 1960).

Взяв за основу химическую структуру соединения NA-86, Knoll с сотрудниками (1961, 1963) поставил перед собой задачу найти более активные транквилизаторы. Было синтезировано около 20 соединений — производных 1-тетралона, имеющих различные аминокомпоненты и дополнительные (метильные, этильные или метоксильные) радикалы в конденсированном циклическом ядре. Наиболее активные β -аминокетоны представлены в табл. 42, где активность соединения NA-86 по различным тестам принята за единицу.

Изученные И. Кноллом (1963) β -аминокетоны потенцировали наркотический эффект гексенала у мышей, однако в этом отношении они все, кроме N-642, были

слабее, чем исходный β -аминокетон NA-86. Только соединение N-642, имеющее метильную группу в 4-м положении, было примерно равно по потенцирующему эффекту наиболее активному NA-86.

Соединение N-642 оказывало выраженное противосудорожное действие: оно активнее остальных соединений тормозило развитие электрошоковых судорог у крыс. Вместе с тем токсичность N-642 оказалась вдвое выше, чем у NA-86. Смертельная доза NA-86, вызывающая гибель 50% животных, при подкожном введении мышам составляет 135 мг/кг. Остальные β -аминокетоны, представляющие собой модификацию структуры NA-86, были менее токсичны, чем NA-86.

В опытах на крысах и мышах эти соединения вызывали торможение условных рефлексов и уменьшали двигательное возбуждение, вызванное фенамином и другими стимуляторами центральной нервной системы. Наиболее эффективным оказался β -аминокетон N-702 (см. табл. 42), который лишь немного уступает аминазину.

По мнению И. Кнолла, соединение N-702 можно отнести к так называемым большим транквилизаторам, а его активность может быть повышена путем дальнейших модификаций исходной структуры молекулы.

Введение метильных или этильных групп в тетралоновый цикл приводит к усилению транквилизирующего действия: одновременно в большинстве случаев утрачиваются аденолитические свойства и уменьшается токсичность. Соединение N-702, имеющее метильные группы в 6-м и 7-м положении, не проявляет аденолитической активности в отличие от исходного β -аминокетона NA-86 и вдвое менее токсично по сравнению с ним.

Переход от производных тетралона с пиперидиновым радикалом (см. табл. 42) к β -аминокетонам с морфолиновым или пиперазиновым радикалом приводит к снижению транквилизирующей и противосудорожной активности.

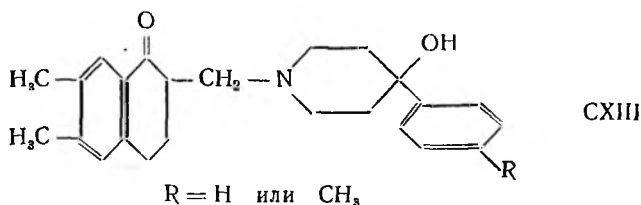
Пиперидиновый компонент, по-видимому, способствует проявлению выраженного угнетающего действия β -аминокетонов на центральную нервную систему. В связи с этим поиски активных веществ в ряду соединений тетралона ведутся главным образом среди пиперидиновых производных.

В Японии запатентованы (Nakanishi и др., 1965) в качестве транквилизаторов β -аминокетоны, которые от-

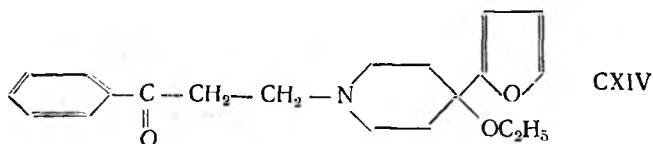
СРАВНИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ И ТОКСИЧНОСТЬ
β-АМИНОКЕТОНОВ — ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ

Шифр	R ¹	R ²	R ³	Относительная активность			Относи- тельная токсич- ность
				по тормо- жению ус- ловного рефлекса	по тормо- жению дви- гательно- го возбу- ждения	по тормо- жению электро- шока	
NA-86	H	H	H	1	1	1	1
N-642	CH ₃	H	H	0,67	0,84	2,11	2,16
N-702	H	CH ₃	CH ₃	3,0	3,48	0,15	0,54
N-695	CH ₃	CH ₃	CH ₃	1,6	5,6	0,15	0,36
N-664	H	H	C ₂ H ₅	2,28	4,0	0,26	0,36

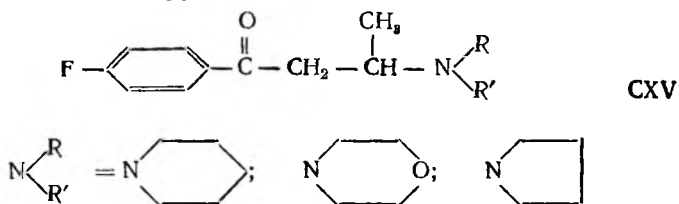
личаются от указанного соединения N-702 (см. табл. 42) лишь тем, что содержат гидроксильный и ароматический заместители у пиперидинового гетероцикла (CXIII).



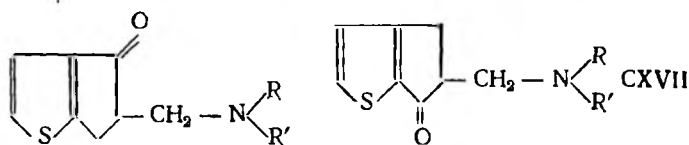
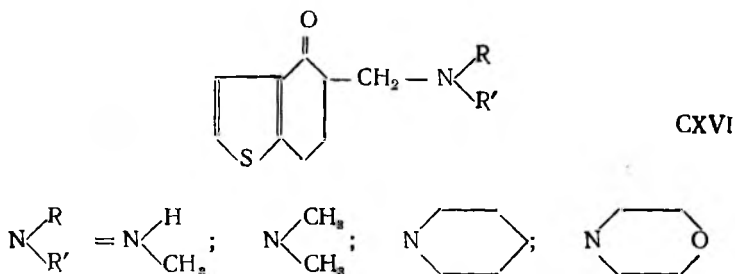
В Англии (Beckett, Casy, 1963) синтезирован β-аминокетон, у которого в пиперидиновом компоненте имеется этоксигруппа и фурановый цикл (CXIV). Нетрудно заметить, что это вещество имеет в основе структуру упомянутого выше соединения NA-65 (см. CXI). Насколько выгодно введение этих радикалов в аминокомпонент, судить нельзя, так как авторы не приводят количественной характеристики угнетающего действия вещества на центральную нервную систему.



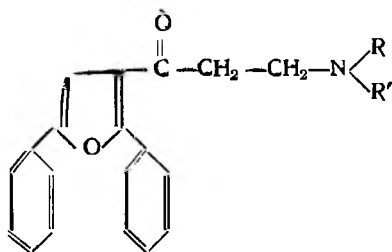
Во Франции (Beregí и др., 1962) запатентованы в качестве транквилизаторов β -аминокетоны — производные изобутирофенона, содержащие в ароматическом ядре атом фтора, а в аминогруппе остаток пиперидина, морфолина или пирролидина (CXV).



Открытие Кнолл транквилизирующих свойств у производных тетралона послужило толчком для изучения аминопроводных тиофеновых изостеров тетралона (CXVI) и инданона (CXVII). Однако ни одно из этих веществ, в том числе и с остатком пиперидина в аминогруппе не проявило выраженной активности (Sam, Advani, 1965).

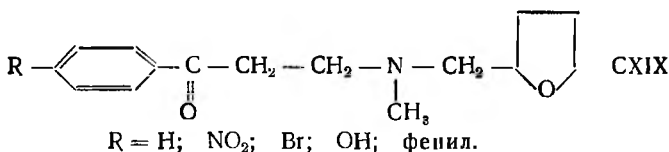


Поиски веществ, обладающих седативными свойствами, проводились среди аминокетонов с различной химической структурой. Угнетающее действие на центральную нервную систему обнаружено у производных дифенилфурана (CXVIII), относящихся к β -аминокетонам (Bavin, 1965).



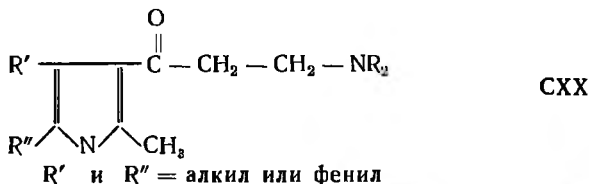
CXVIII

Слабое угнетающее действие на центральную нервную систему оказывают основания Манниха, содержащие в аминогруппе гидрированный остаток фурфурила (CXIX). В опытах на мышах эти соединения были активны при введении внутрь лишь в больших, сублетальных дозах порядка 500—2000 мг/кг. У наркотизированных собак данные соединения при внутривенном введении в дозе 10 мг/кг вызвали небольшой гипотензивный эффект и кратковременное расслабление кишечной мускулатуры (Bguening и др., 1965).

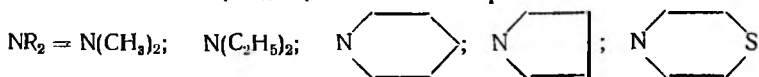


CXIX

В Бельгии (Schoen, Pachter, 1966) запатентован в качестве транквилизаторов ряд β-аминокетонов — производных пиррола (CXX). Этот ряд соединений интересен тем, что в нем наряду с транквилизаторами имеются вещества, оказывающие антидепрессивное действие на центральную нервную систему.

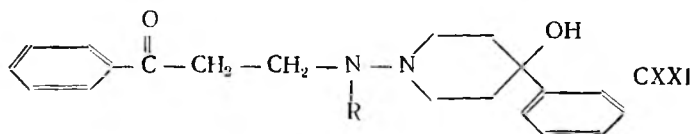


CXX

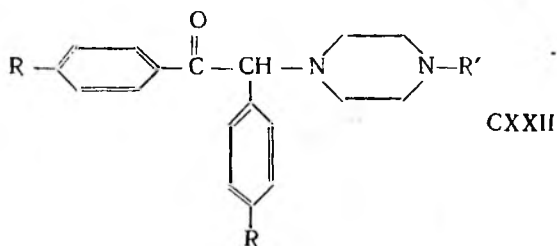


Антидепрессивные свойства обнаружены также у производных аминопиперидинола (CXXI). Эти β-амино-

кетоны предупреждали или уменьшали некоторые эффекты резерпина, в частности его способность вызывать птоз и гипотермию у мышей и крыс. В этом отношении одно из соединений (см. СХХI; R = H) по активности было примерно равно имипрамину. Сами по себе β -аминокетоны не вызывали возбуждающего эффекта у животных и не угнетали моноаминоксидазу, несмотря на их гидразиноподобную структуру (Нагрег и др., 1967).

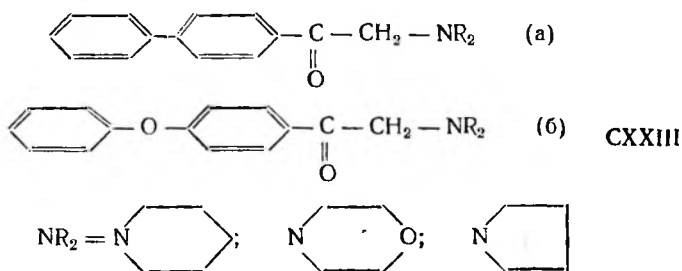


Для лечения эндогенных психических депрессий предложены также α -аминокетоны, производные ацетофенона (СХХII). Они запатентованы в Голландии (1966).



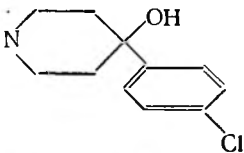
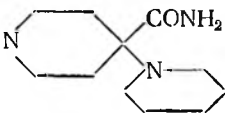
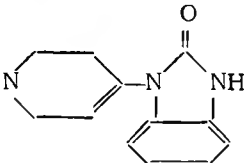
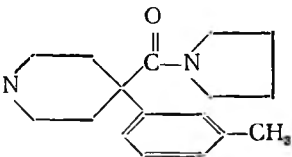
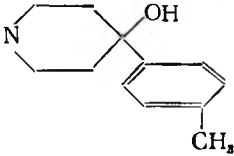
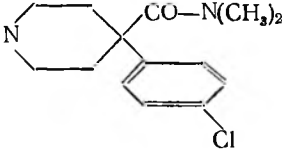
R = H; Cl; CH₃; CH₂O.
R' = H; алкил; ацил или оксиалкил

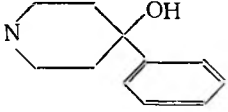
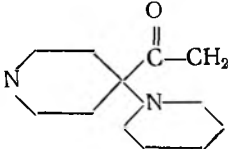
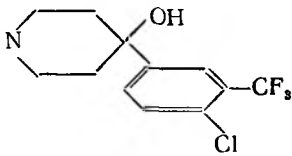
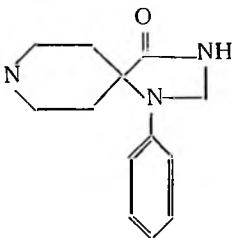
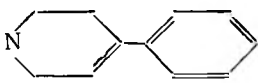
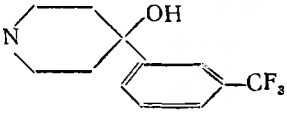
Изыскание веществ с транквилизирующим действием проводилось и среди α -аминокетонов. К ним относятся производные бифенила (СХХIIIа) и дифенилэфира (СХХIIIб). Эти вещества были синтезированы в виде солянокислых или четвертичных солей (Nardi, Massarini, Cavallini, 1963).



НАИМЕНОВАНИЕ И ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА
 γ -АМИНОКЕТОНОВ — ПРОИЗВОДНЫХ БУТИРОФЕНОНА,
 ОБЛАДАЮЩИХ НЕИРОЛЕПТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

№ п/п	Название и шифр препа- рата	$\text{R}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}')(\text{R}'')$		
		R	$\text{N}(\text{R}')(\text{R}'')$	Синонимы
1	Ализоперидон R 1647	CH ₃ O		
2	Ацеперон R 3248	F		Acetabuton
3	Бенперидол R 4584	F		Benzperidol, Frenactyl, 8089 CB Glianimon
4	Бромоперидол R 11333	F		
5	Бутропипазон R 1892	F		
6	Галоанизон R 2028	F		Fluanisone, Haloanisone, Sedalande, 2028 MD
7	Галоперидид R 3201	F		

№ п/п	Название и шифр препарата	$R - \text{C}_6\text{H}_4 - \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N} \begin{matrix} \text{R}' \\ \text{R}'' \end{matrix}$		
		R	$\text{N} \begin{matrix} \text{R}' \\ \text{R}'' \end{matrix}$	Синонимы
8	Галоперидол R 1625	F		Halopidol, Haldol, Aloperidin, Aloperidon, Serenase, Serenase, Serenelf
9	Дипиперон R 3345	F		Floropipamide, Piperonyl, Propitan
10	Дроперидол R 4749	F		Dehydrobenzperidol, Inapsin
11	Метилпери- дид R 2963	F		
12	Метилпери- дол R 1658	F		Moperone Luvatrena Luvatren
13	Парапери- дид R 2962	F		Amiperone

№ п/п	Название и шифр препарата	$R - \text{C}_6\text{H}_4 - \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N} \begin{matrix} \text{R}' \\ \text{R}'' \end{matrix}$		
		R	$\text{N} \begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}'' \end{matrix}$	Синонимы
14	Перидол R 1589	F		
15	Пропиперон R 4082	F		Floropipeton
16	Сеперидол R 9298	F		Clofluperol
17	Спиропери- дол R 5147	F		
18	Трабутон R 1516	H		Phenoperidone
19	Триперидол R 2498	F		Trifluperidol, Psicoperidol

Как видно из приведенных данных, в течение последнего десятилетия многими лабораториями мира ведутся — и в ряде случаев довольно успешно — поиски веществ седативного действия в химическом классе α - и β -аминокетонов.

Однако наиболее активные в этом отношении вещества были найдены среди γ -аминокетонов — производных бутирофенона.

§ 2. Производные бутирофенона, обладающие нейролептической активностью

Почти одновременно с венгерскими исследователями (Nador, Porszasz и др., 1956, 1957), открывшими седативное действие β -аминокетонов, бельгийские авторы (Janssen и др., 1959) опубликовали сообщение о фармакологической активности нового класса γ -аминокетонов — производных бутирофенона. Эти соединения относятся, по современной классификации, к нейролептическим средствам или так называемым большим транквилизаторам. Они обладают весьма выраженным антипсихотическим действием и устраняют явления психомоторного возбуждения.

Наиболее подробно изучен первый представитель бутирофенонов — галоперидол, нейролептическая активность которого была открыта в 1957 г. Janssen. Вскоре препарат был успешно применен в психиатрической практике сначала в Бельгии (Divgu и др., 1959), а затем во Франции (Delay и др., 1960). С этого времени в лаборатории Paul Janssen синтезировано и изучено более 5000 производных бутирофенона, имеющих сходство с химической структурой галоперидола. Из этого громадного количества соединений только около двух десятков препаратов нашли практическое применение в медицине (табл. 43). Их применяют или клинически исследуют в психиатрических, неврологических, анестезиологических и ветеринарных учреждениях.

По своим фармакологическим свойствам производные бутирофенона близки к соединениям фенотиазинового ряда. В то же время они имеют и существенные отличительные признаки. Спектр нейролептического действия и сравнительная активность ряда γ -аминокетонов приведены в табл. 44 и 45, где вещества расположены в

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ РЯДА НЕКОТОРЫХ
 γ-АМИНОКЕТОНОВ В ОПЫТАХ НА СОБАКАХ
 (ПО ДАННЫМ JANSSEN, 1965, 1967)

№ п/п	Название препарата	Торможение условно- рефлекторной реак- ции избегания: ЕД ₅₀ мг/кг		Противорвотное дей- ствие (антагонизм с апоморфином)	
		внутри	подкожно	ЕД ₅₀ мг/кг подкожно	длитель- ность
1	Спироперидол	0,01	0,005	0,00025	++++
2	Бенперидол	0,01	0,005	0,0005	++++
3	Дроперидол	0,02	0,01	0,0008	+
4	Триперидол	0,1	0,05	0,0065	++++
5	Галоперидол	0,1	0,06	0,015	++++
6	Параперидид	0,1	0,1	0,01	+++
7	Метилперидол	0,3	0,1	0,015	++
8	Галоперидид	0,6	0,06	0,002	+++++
9	Метилперидид	1	0,02	0,002	+++
10	Трифлюперазин (стелазин)	1	0,5	0,03	+++
11	Галоанисон	1	0,2	0,15	+
12	Дипиперон	2	3	1,0	+++
13	Бутропипазон	3	4	1,5	+++
14	Трабутон	15	10	2	+++
15	Анизоперидон	40	80	1,5	+++
16	Ацеперон	10	20	0,7	+++
17	Аминазин	5	2,5	0,7	+++

Условные обозначения: + кратковременное действие; ++ средней продолжительности действие; +++ длительное действие; ++++ очень длительное действие.

порядке убывающей активности и условно разделены на две группы. Одна группа γ-аминокетон (соединения № 11—16) по спектру нейролептической активности сходна с аминазином. Другая группа производных бутирофенона, обладающих более высокой активностью (соединения № 1—9), по своему действию ближе к трифлюперазину (стелазину). Типичным представителем этой группы является галоперидол.

Галоперидол уже в дозе 4 мг/кг, введенной подкожно мышам, вызывает заметное успокоение и уменьшение двигательной активности. Одновременно он нарушает способность животных удерживаться на вращающемся стержне и тормозит спонтанную агрессивность, разви-

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ТОКСИЧНОСТЬ
РЯДА γ -АМИНОКЕТОНОВ В ОПЫТАХ НА КРЫСАХ
(ПО ДАННЫМ JANSSEN, 1964—1967)

№ п/п	Название препарата	ЕД ₅₀ в мг/кг подкожно			Относительная активность			Токсичность LD ₅₀ мг/кг подкожно
		торможение условно-рефлекторной реакции избегания	антагонизм		адренотитическая	кататоническая	блефароптоз	
			с фенанином	с апоморфином				
1	Спироперидол	0,01	0,02	0,07	±	+	+	> 320
2	Бенперидол	0,03	0,03	0,045	±	+	+	220
3	Дроперидол	0,03	0,03	0,07	+	+	+	> 640
4	Триперидол	0,03	0,03	0,03	—	+	+	70
5	Галоперидол	0,06	0,04	0,2	—	+	+	65
6	Параперидид	0,2	0,1	0,12	—	+	+	320
7	Метилперидол	0,1	0,03	0,25	±	+	+	65
8	Галоперидид	0,2	0,1	0,17	—	+	+	> 160
9	Метилперидид	0,1	0,1	0,067	—	+	+	280
10	Трифлюперазин (стелазин)	0,1	0,3		±	+	+	> 320
11	Галоанизон	0,3	0,3	2,2	+++	+	++	420
12	Трабутон	1,2	0,9	9	+++	+	++	
13	Бутропипазон	1,5	1,3	10	+++	+	++	550
14	Анизоперидон	2,8	1	160	++	+	+++	> 320
15	Дипиперон	10	5	285	++	+	+++	> 265
16	Адеперон	12	160	160	++++	+++	+++	> 640
17	Аминазин	1	1	6,5	++	+	++	140

Условные обозначения: — активность отсутствует; ± очень низкая активность; + низкая активность; ++ умеренная активность; +++ высокая активность; ++++ очень высокая активность.

вающуюся у мышей после изоляции. Галоперидол потенцирует действие снотворных и наркотических веществ, оказывает болеутоляющее действие. При повторном введении галоперидола анальгетическое и потенцирующее действие ослабевает (Boissier, Pagny, 1960; Janssen и др., 1960). С увеличением дозы галоперидола до 9 мг/кг у животных развивается кататония и дремотное состояние. В токсических дозах галоперидол вызывает атонический паралич конечностей, чередующийся с тоническим и клоническими судорогами. LD₅₀ для мышей

составляет 45 мг/кг при внутривенном введении и 78 мг/кг при подкожном введении. На вскрытии в мозгу и паренхиматозных органах обнаруживаются гиперемия, отек, кровоизлияния и другие неспецифические изменения (Voissiet et др., 1960).

Отличительным свойством галоперидола и других бутирофенонов является весьма выраженная способность устранять действие апоморфина. Последний, как известно, вызывает рвоту в результате возбуждения хеморецепторной триггерной зоны. Наименьшая эффективная доза галоперидола, которая предотвращает рвоту, вызванную апоморфином у собак, составляет 0,015—0,025 мг/кг при подкожном введении. По силе противорвотного действия галоперидол оказался в 50 раз активнее, чем аминазин, и значительно активнее, чем все известные до сих пор фенотиазины, включая и пиперазиновые производные, такие как, этаперазин (перфеназин), по сравнению с последним галоперидол примерно вдвое активнее.

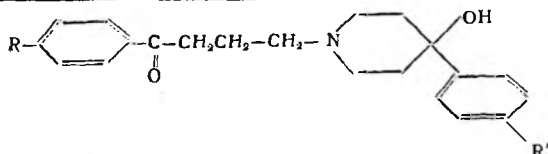
У человека отчетливое противорвотное действие галоперидола проявляется в дозе 0,5—2 мг внутрь. Эффект развивается через 45 минут после введения препарата и продолжается около 2—3 дней (Janssen, Niemegeers, 1959).

Другие γ -аминокетоны — производные фенилпиперидинола, имеющие в основе ту же химическую структуру, что и галоперидол, но отличающиеся заместителями в ароматических кольцах, хотя и уступают галоперидолу, все же сохраняют значительно более высокую активность, чем аминазин (табл. 46).

Сопоставив характер заместителей и степень противорвотной активности в ряду этих производных фенилпиперидинола, можно отметить, что активность нарастает при введении атома фтора в пара-положение ароматического кольца, находящегося у кетонной или пиперидиновой группы. Еще больше повышается активность, если в фенильное кольцо у пиперидина вводится атом хлора или метильный радикал (см. табл. 46, ср. соединения № 1 и 2 с соединением № 3; соединение № 4 и 5 с соединением № 8).

Однако высокая степень противорвотной активности, характерная для галоперидола, не является предельной в ряду бутирофенонов. Среди них найдены препараты, обладающие еще более высокой антиапоморфиновой

ПРОТИВОРВОТНАЯ АКТИВНОСТЬ γ -АМИНОКЕТОНОВ ПРОИЗВОДНЫХ
4-ФЕНИЛПИПЕРИДИНОЛА
(ПО ДАННЫМ JANSSEN, NIEMEGER, 1959)



Относительная
противорвот-
ная антиапо-
морфиновая
активность
(активность
аминазина
равна 1)

№ п/п	Шифр соединения	Название препарата	R	R'	
1	R 1625	Галоперидол	F	Cl	50
2	R 1658	Метилперидол	F	CH ₃	42
3	R 1616		F	F	25
4	R 1639		H	CH ₃	25
5	R 1532		H	Cl	21
6	R 1589	Перидол	F	H	12,5
7	R 1600		H	F	6,3
8	R 1472		H	H	3,1
9	Аминазин (хлорпромазин)				1

активностью. К ним относятся спироперидол, бенперидол, дроперидол, триперидол, а также галоперидид (см. табл. 44, соединения № 1—4 и 9).

Спироперидол (см. табл. 43, соединение № 17) является самым мощным нейролептическим средством из всех известных до сих пор препаратов. По силе противорвотного действия в опытах на собаках он более чем в 3000 раз превосходил аминазин. Спироперидол отличается также медленным и постепенным развитием своего действия. Его максимальный противорвотный эффект у собак начинался только через 4 часа после подкожного введения и продолжался около 8 часов.

Остальные производные бутирофенона (см. табл. 44, соединения № 2—10) оказывали эффект уже в течение первого часа после введения. Длительность их максимального противорвотного действия составляла 4—6 часов. Исключение в этом отношении представляют дроперидол, действие которого продолжалось всего 2 часа,

и галоперидид, максимальное противорвотное действие которого — около 12 часов (Janssen, Niemegeers, Schellekens, 1965).

Галоперидид (см. табл. 43, соединение № 7) относится к числу самых активных и избирательно действующих противорвотных средств. Он имеет высокую специфичность антиапоморфинового действия и в опытах на собаках проявляет активность уже в дозе 0,002 мг/кг. В этом отношении он в 5—10 раз превосходит галоперидол (Janssen, Niemegeers, 1961).

Выраженный антагонизм с апоморфином проявляют производные бутирофенона и в опытах на крысах. У этих грызунов апоморфин вызывает характерные стереотипные жевательные движения, сопровождающиеся сопением, облизыванием и общим двигательным возбуждением (Janssen, Niemegeers и др., 1960, 1965, 1967). γ -Аминокетоны, введенные за 1 час до внутривенной инъекции 1,25 мг/кг апоморфина, полностью предотвращали появление жевательных движений. Наиболее эффективны в этом отношении препараты группы галоперидола (см. табл. 45, соединения № 1—9). Сравнительно менее активными были соединения второй группы, ближе стоящие к аминазину (соединения № 11—16).

Антагонизм галоперидола и других γ -аминокетонов по отношению ко рвотному действию апоморфина является высокоспецифичным. Галоперидол был мало эффективен при рвоте, вызванной у собак другими веществами, например протOVERATРИНОМ А (Weaver и др., 1964).

Производные бутирофенона в очень малых дозах оказывают угнетающее влияние на выработку условных рефлексов у животных. Вещества были испытаны на собаках и крысах. Животных помещали в камеру, частично перегородленную пополам, где в одной половине пол был заменен металлической решеткой. При подаче электрического тока на решетку животное спасалось, перепрыгивая через барьер из одной половины камеры в другую. Перед электрическим ударом раздавался предупреждающий звуковой сигнал. После нескольких сеансов опыта животное, услышав этот условный сигнал, успевало избежать электрического удара, перескочив в другую, безопасную половину камеры.

Галоперидол тормозил у собак условный рефлекс избегания после подкожного введения в дозе

0,005—0,3 мг/кг. В этом отношении он был в 50—100 раз более активен, чем аминазин. Действие галоперидола продолжалось в течение 24—34 часов (Niemegeers, Janssen, 1960).

У обезьян, подвергаемых ударам электрического тока через металлическую решетку клетки, галоперидол при введении внутрь примерно в 7 раз сильнее, чем аминазин, тормозил выработанную условнорефлекторную реакцию избегания, осуществляемую путем нажатия на рычаг выключателя (Hanson и др., 1966).

Угнетение условнорефлекторной деятельности, вызванное галоперидолом, устраняется с помощью кофеина (Gane и др., 1966).

Наиболее активными ингибиторами условных рефлексов избегания у животных являются спиropеридол и бенперидол (см. табл. 44, соединения № 1 и 2), которые в опытах на собаках были в 500 раз сильнее, чем аминазин.

Несколько менее активным по сравнению с ними был дроперидол (соединение № 3), который действовал значительно быстрее и короче, чем бенперидол. О высокой силе и скорости действия дроперидола можно судить по тому, что он уже через 15 минут после подкожного введения в 15 раз сильнее галоперидола и в 200 раз сильнее аминазина подавлял условный рефлекс избегания у собак. Действие дроперидола достигало максимума через 60 минут после введения и продолжалось 7 часов (Janssen, Niemegeers, Schellekens и др., 1963, 1965).

С практической точки зрения важно, что производные бутирофенона хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте. В опытах на собаках они все, за редким исключением, почти одинаково эффективны как при подкожном введении, так и при введении внутрь в равной дозе (см. табл. 44). Из описанных препаратов только галоперидид и метилперидид при введении внутрь были в 10—50 раз менее активны (по соотношению изоэффективных доз), чем при подкожном введении. В опытах же на крысах пероральный путь введения относительно менее эффективен, чем у собак. У крыс одинаковый эффект достигался при введении внутрь значительно большей дозы вещества, чем при подкожном введении (Janssen, Niemegeers, Dony, 1963). Однако в целом производные бутирофенона у обоих видов животных при введении внутрь относительно более активны, чем про-

изводные фенотиазина (Janssen, Niemegeers, Schellekens, 1966).

Интересно сопоставить противорвотную (антиапоморфиную) активность производных бутирофенона и их способность подавлять условные рефлексы избегания у животных. Между этими двумя видами действия обнаруживается тесная корреляция. Как правило, наиболее сильные антагонисты апоморфина, например спироперидол и бенперидол, являются самыми активными ингибиторами условных рефлексов. Напротив, с уменьшением противорвотной активности, как, например, у ацеперона, ослабевает и сила угнетающего действия на центральную нервную систему. Эта закономерность довольно четко проявляется среди γ -аминокетонов (см. табл. 44 и 45).

В качестве дополнительной иллюстрации к сказанному могут служить данные, представленные в табл. 47, которая позволяет проследить определенную зависимость указанных видов действия от химической структуры γ -аминокетонов — производных 4-фенилпиперидина. Активность этих соединений значительно повышается при введении (R) галогена или низшего алкила в фенильное кольцо у пиперидина, причем введение атома хлора (галоперидол и галоперидид) увеличивает длительность действия в большей степени, чем метильный радикал (метилперидол и метилперидид). Заместитель (R^1) у пиперидина также играет определенную роль. Если вместо гидроксила введена третичная амидная группировка, как это имеет место у метилперидида и галоперидида, активность вещества, особенно противорвотная, еще больше возрастает (см. табл. 47, соединения № 5 и 6). Если же к пиперидину присоединен остаток вторичного амида, как в молекуле ацеперона (соединение № 7), то активность резко снижается. Ацеперон почти лишен угнетающего влияния на условнорефлекторную реакцию избегания, а по противорвотному действию может сравниться только с аминазином, который в этом отношении относительно мало активен.

Нарастание противорвотной активности в ряду производных бутирофенона от ацеперона до спироперидола (см. табл. 44) опережает их способность подавлять условный рефлекс избегания у собак.

В опытах на крысах наблюдается несколько иная картина. Одна группа γ -аминокетонов (см. табл. 45, соединения № 1—9), типичным представителем которых яв-

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ γ -АМИНОКЕТОНОВ —
ПРОИЗВОДНЫХ 4-ФЕНИЛЛИПЕРИДИНА В ОПЫТАХ НА СОБАКАХ
(JANSSEN, NIEMEGEERS, SCHELLEKENS, 1965)**

				Антагонизм с апоморфином (активность перидола равна 1)	Торможение условного рефлекса избегания (активность перидола равна 1)
№ п/п	название препарата	R'	R		
1	Перидол	ОН	H	1	1
2	Метилперидол	ОН	4-CH ₃	5	2,5
3	Галоперидол	ОН	4-Cl	5	3,5
4	Триперидол	ОН	3-CF ₃	16	4
5	Метилперидид		3-CH ₃	50	10
6	Галоперидид		3-Cl	60	6
7	Ацеперон	CH ₂ NHCOCH ₃	H	1/7	1/80
8	Аминазин (хлорпромазин)				1/12

ляется галоперидол, проявляет антагонизм с апоморфином примерно в тех же дозах, которые угнетают условный рефлекс избегания. Другая группа соединений, относительно менее активных и ближе стоящих к аминазину (соединения № 11—16), проявляет антагонизм с апоморфином в значительно больших дозах по сравнению с теми, которые требуются для подавления условно-рефлекторной деятельности.

Следует подчеркнуть, что производные бутирофенона тормозят условные рефлексы избегания как у собак, так и у крыс при введении таких малых доз, которые не вызывают сколько-нибудь заметного влияния на общее поведение животных.

Наряду с этим производные бутирофенона проявляют выраженный антагонизм с фенамином. Возбуждающий эффект фенамина у мышей и крыс выражается в виде стереотипных монотонных движений, связанных с удержанием характерной позы животных и отсутствием локомоции (Е. Л. Шелкунов, 1964). Поведение этих животных имеет сходство с тем, что наблюдается после введения апоморфина (Janssen и др., 1967). Производные бутирофенона в дозах, не влияющих на спонтанную двигательную активность животных, устраняют явления «фенаминовой стереотипии». В этом отношении галоперидол, галоанизон и другие γ -аминокетоны (см. табл. 44, соединения № 1—9 и 11) в несколько раз превосходят аминазин. Остальные γ -аминокетоны (соединения № 11—15) проявляют активность примерно того же порядка, что и аминазин. Исключение составляет ацеперон (соединение № 16), который практически лишен антагонизма с фенамином (Janssen и др., 1965).

Производные бутирофенона значительно активнее резерпина, который лишь частично тормозит вызванную фенамином гиперактивность животных (Randrup и др., 1963). Галоперидол, триперидол и другие γ -аминокетоны, кроме того, значительно уменьшают токсический эффект фенамина как у одиночных, так и у сгруппированных мышей, в то время как аминазин почти не защищает мышей от летальной дозы фенамина (Buchel, Levy, 1962; Frommel, Chmouliovskiy, 1964; В. В. Виноградов, С. С. Крылов и др., 1967).

В тесной связи с антифенаминовой активностью γ -аминокетонов находится их способность защищать животных от смертельной дозы адреналина и норадреналина. В свою очередь способность нейролептиков предотвращать токсические эффекты адреналина или норадреналина хорошо коррелирует с их периферическими адренолитическими свойствами, которые проявляются, например, в уменьшении или извращении прессорного эффекта адреналина (Janssen, 1967). В связи с этим производные бутирофенона по адренолитической активности можно разделить по крайней мере на две группы. К первой группе, наиболее активной, относятся галоанизон, ацеперон и другие соединения (см. табл. 44, соединения № 11—16), сходные по спектру фармакологической активности с аминазином. Токсические эффекты адреналина или норадреналина они устраняют в дозах,

равных или даже в 3—6 раз меньших по сравнению с дозами, угнетающими условнорефлекторную деятельность животных. Эти соединения являются одновременно активными периферическими α -адренолитиками (см. главу I, § 2). Ко второй группе относятся галоперидол и другие γ -аминокетоны (см. табл. 44, соединения № 1—9), спектр фармакологической активности которых отличен от аминазина и сходен с трифтазином. Эта группа бутирофенонов проявляет весьма слабый антагонизм к адреналину и норадреналину. Только в больших дозах, в 10—100 раз превышающих нейролептические дозы, они тормозят токсические эффекты адреналина. Исключение в данной группе составляет дроперидол (соединение № 3), минимальную нейролептическую дозу которого требуется увеличить лишь в 3 раза для выявления адренолитического действия. По способности защищать животных от смертельных доз адреналина и норадреналина дроперидол в 5—7 раз превосходит аминазин. Галоперидол же уступает аминазину в 4—8 раз (Janssen, Niemegeers и др., 1963).

В механизме антифенаминового и адренолитического действия производных бутирофенона имеет значение их угнетающее влияние на клеточные адренергические образования центральной нервной системы. Показано, что γ -аминокетоны уменьшают потенциалы эфферентных симпатических нервов, вызванные раздражением центрального отрезка плечевого сплетения. Угнетающее влияние веществ направлено на спинной и продолговатый мозг, где происходит переключение возбуждения с афферентного нерва на эфферентный симпатический нерв (Kerpel, 1966).

У крыс, забитых через полчаса после инъекции 10 мг/кг фенамина, содержание этого вещества в головном мозгу уменьшалось (по сравнению с контролем) при предварительном введении ацеперона и бенперидола, но не изменялось под влиянием галоперидола (Dresse, Cession-Fossion, 1962).

Имеются основания полагать, что производные бутирофенона понижают проницаемость клеточных мембран и тормозят проникновение норадреналина из цитоплазмы во внутриклеточные гранулы. Эти вещества предотвращают повышение уровня норадреналина в головном мозгу, вызванное трансамином—ингибитором моноаминоксидазы. Наиболее активны в этом отношении спиро-

перидол, галоперидол и триперидол. Указанное действие γ -аминокетонов хорошо коррелирует с их нейролептической активностью (Dresse, Meyer, 1965; Dresse, 1966).

Сами γ -аминокетоны, в частности галоперидол, при повторном введении крысам не изменяли уровня норадреналина в конечных частях центральных адренергических нейронов, но вызывали заметного накопления норадреналина в гранулах клеток ретикулярной формации продолговатого мозга (Anden и др., 1966).

Производные бутирофенона проявляют антагонизм не только с трансамином, угнетающим активность МАО, но и с антидепрессантами группы имипрамина, имеющими иной механизм действия. Противорезерпиновое действие последних предупреждается галоперидолом и другими нейролептиками (В. В. Виноградов, С. С. Крылов и др., 1967; В. В. Виноградов, 1968).

Гипотермическое действие самих γ -аминокетонов выражено незначительно. Малые дозы галоперидола и триперидола (0,05—2 мг/кг) не оказывали заметного гипотермического эффекта у крыс (Janssen, 1962; Maxwell и др., 1965). Внутривенная инъекция галоперидола в дозе 5 мг/кг вызывала у кроликов понижение температуры головного мозга и прямой кишки не более чем на 1°. Аминазин в этой же дозе приводил к глубокой и длительной гипотермии Nakajima, Thuiller, 1965).

При введении доз, в 3—10 раз превышающих те, что требуются для угнетения условнорефлекторной деятельности животных, γ -аминокетоны тормозят ориентировочно-исследовательскую реакцию у крыс и мышей (Boissier и др., 1961, 1964; Janssen и др., 1965). При этом производные бутирофенона угнетают двигательную активность без явлений атаксии, в то время как аминазин в дозах, тормозящих ориентировочный рефлекс, вызывает миорелаксацию и атаксию (Shephard, 1965). Усиленная «эмоциональная» дефекация, которая появляется у крыс при исследовательской реакции, не изменяется галоперидолом и другими γ -аминокетонами, но уменьшается под влиянием аминазина (Mariott, Spencer, 1965).

При дальнейшем увеличении доз примерно в 5—20 раз по сравнению с минимальными дозами, угнетающими условные рефлексы, производные бутирофенона вызывают у животных кататонию. Например, обезьяны после инъекции галоперидола или дроперидола в дозе 1—2 мг/кг впадали в состояние неподвижности и не-

сколько часов сидели с закрытыми глазами. Животные становились ручными и мало чувствительными к внешним воздействиям, включая болевые раздражения (Schafer и др., 1960; Shephard, 1965).

Между каталептическим и антиапоморфинным эффектами нейролептиков найдена тесная корреляция (Stille, 1966). Так, триперидол, превосходящий галоперидол по торможению рвотного действия апоморфина, обладает и более выраженным каталептическим действием (Buchel, Levy, 1962). Один из самых активных нейролептиков — спироперидол вызывал каталепсию у крыс уже в дозе 0,045 мг/кг, которая всего в 2—4 раза превышает минимальную седативную дозу (Janssen и др., 1965).

Развитие кататонии связано с влиянием нейролептиков на подкорковые экстрапирамидные центры. Каталепсию, вызванную бутирофенонами, можно устранить с помощью холинолитиков — атропина, скополамина. Холиномиметики — ареколин, пилокарпин, напротив, усиливали и пролонгировали каталепсию (Timsit, 1966).

Ингибиторы МАО, например фенипразин, фенелзин, уменьшают кататонию, вызванную галоперидолом. Фенамин и другие возбуждающие амины устраняют кататонию, вызванную аминазином или резерпином, но не влияют на галоперидоловую кататонию (Alema и др., 1961; Boissier, Simon, 1963).

Имеются данные о том, что бутирофеноны вмешиваются в церебральный метаболизм катехоламинов, в частности допамина (Carlsson, Lindquist, 1963). В дозах, вызывающих у животных каталепсию, галоперидол уменьшал содержание допамина и повышал уровень допаминовых метаболитов в хвостатом ядре (Anden и др., 1964; Himwich, Glisson, 1967). У больных, страдающих шизофренией, большие дозы галоперидола, вызывающие экстрапирамидные нарушения, повышали выделение с мочой допамина и его метаболитов (Bruno, Alleganza, 1965). Кататония, вызванная нейролептиками, связана, по-видимому, с уменьшением допамина в экстрапирамидных центрах. ДОФА (диоксифенилаланин), который является предшественником допамина, уменьшает, а в комбинации с ингибитором МАО — ниламидом полностью предотвращает каталептическое действие галоперидола (Maj, Zebrowska, 1966; Bruno, Cimer Bruno, 1966). Кроме того, ДОФА уменьшает экстрапирамидные

симптомы при болезни Паркинсона, которая также характеризуется низким содержанием допамина в головном мозгу. В свою очередь антипаркинсонические средства препятствуют развитию каталепсии, вызванной галоперидолом и другими нейролептиками (Buchel, Levy, 1962; Taeschler, Loew, 1965).

Блокада допаминовых рецепторов — важный фактор в механизме действия галоперидола и других нейролептиков. Галоперидол относится к специфическим антагонистам допамина. Гипотензивный эффект допамина у кроликов, а в условиях блокады α -адренорецепторов и у кошек устранялся только галоперидолом (Rossum, 1966).

Состояние животных во время каталепсии, вызванной бутирофенонами, напоминает естественный сон, однако, по данным электроэнцефалографии, оно отличается от естественного сна. Вместо начальной десинхронизации электрической активности и возрастания амплитуды биопотенциалов наблюдается снижение уровня электрической активности (В. В. Виноградов, С. С. Крылов и др., 1967). Действие галоперидола направлено на орбитальную зону коры, зрительный бугор, миндалевидные ядра, гиппокамп (Э. С. Толмасская, 1964; Tartara и др., 1965).

Предпринимаются попытки связать фармакологическое действие бутирофенонов с их влиянием на обмен веществ в головном мозгу. Так, по данным В. Матэ и Г. Капшан (1966), галоперидол не изменял уровня молочной кислоты, гликогена и редуцирующих веществ в головном мозгу крыс в отличие от аминазина и резерпина, которые повышали уровень этих веществ. Далее обнаружено, что галоперидол и дроперидол сильнее, чем аминазин, угнетают дыхание мозговой ткани крыс и морских свинок. Вероятно, точкой приложения действия бутирофенонов являются ферменты митохондрий (Fergi, Galatulas, 1965; McIlwain, 1966).

Производные бутирофенона разрушаются в организме путем окислительного N-деалкилирования и образованием фторфенилуксусной кислоты и других продуктов распада, которые выделяются почками и кишечником в течение 72 часов после однократного введения препаратов (Soudijn и др., 1967; Graup и др., 1967).

Производные бутирофенона применяются, как уже отмечалось, при лечении шизофрении и других психических заболеваний как в виде симптоматических средств

для купирования психомоторного возбуждения, так и в виде «основного» курсового лечения.

Галоперидол, который ранее других был испытан в клинике, купирует возбуждение самого различного происхождения. Через 5—15 минут после введения препарата в вену или в мышцы в дозе от 2 до 5 мг наступает полное успокоение больных. При необходимости производят повторные инъекции. Наилучшие результаты наблюдались при маниакальных состояниях, а также во время острого бреда (Divry и др., 1959; Delay и др., 1960; Collard, 1961).

Блестящие результаты получены при лечении галоперидолом хронически протекающей шизофрении с преобладанием в клинической картине галлюцинаторно-бредовых явлений, т. е. в случаях параноидной шизофрении (Г. Я. Авруцкий, 1963; Ю. А. Александровский, 1964; Carro и др., 1965). Хорошие результаты были получены при лечении галоперидолом тех больных, которые раньше безуспешно лечились всеми другими антипсихотическими средствами, в том числе и фенотиазиновыми производными (Narros, Carranze, 1960; Szobor, 1963).

При лечении гебефренической и кататонической форм шизофрении галоперидол вызывал частичное улучшение (Oles, 1960).

Галоперидол и другие бутирофеноны вызывают характерное побочное действие в виде разнообразных экстрапирамидных расстройств. Последние, по современным представлениям, являются неотъемлемой частью нейролептического действия бутирофенонов (Г. Я. Авруцкий, 1964).

Нейролептический эффект неизбежно сопровождается экстрапирамидными явлениями, интенсивность которых зависит от величины применяемых доз. Применение больших доз нейролептика осложняется грубыми двигательными расстройствами (акинезия, мышечная ригидность, тремор, гиперкинезия и др.). Минимальные нейролептические дозы вызывают тонкие двигательные нарушения, которые выявляются только по искажению (дрожанию) почерка специальной пробой письма. Широта терапевтического нейролептического эффекта лежит, таким образом, между дозой, вызывающей тонкие двигательные экстрапирамидные нарушения, и дозой, при которой появляется грубая экстрапирамидная симптоматика. В дозе, которая лежит ниже нейролептического

порога, эти симптомы не обнаруживаются, и тогда вещество оказывает лишь транквилизирующий, седативный эффект и не активно как нейролептик. Публикуемые сообщения о нейролептиках, якобы не вызывающих экстрапирамидных осложнений, основаны, очевидно, на отсутствии грубой, выраженной симптоматики. Тонкое же двигательное нарушение (проба письма) в этих случаях было не замечено ни больным, ни врачом (Haase, Janssen, 1965).

Экстрапирамидные явления, вызванные галоперидолом, можно уменьшить с помощью антипаркинсонических средств (И. Хусар, Р. Фратер, 1968). Возникающие иногда в начале терапии галоперидолом приступы двигательного возбуждения купируются внутримышечной инъекцией 50 мг аминазина (Л. Андял, 1968).

Галоперидол меньше, чем аминазин, угнетает психические функции и обычно не вызывает психической заторможенности, апатичности, безынициативности (Г. Я. Авруцкий, 1964). Здоровые лица после приема галоперидола испытывали чувство внутреннего возбуждения с ощущением усталости и беспомощности (Eiff, Jesdinsky, 1960). В некоторых случаях галоперидол вызывал явления тревоги и страха (Buggermeister и др., 1965).

При применении галоперидола отмечаются вегетативные нарушения: потливость, повышение чувствительности кожи к свету, слюнотечение, жидкий стул, тахикардия, сыпь. Артериальное давление снижается незначительно. При передозировке наблюдается бессонница и снижение аппетита (Piget и др., 1960).

Имеются указания на то, что во время лечения бутирофенонами понижается функция мужских половых желез (Blair, Simpson, 1966). По экспериментальным данным, повторное введение галоперидола вызывает усиление секреции лютеотропного гормона гипофиза и удлинение сроков беременности у животных (Tuchmann-Duplessis, Mercier-Parot, 1965, 1967).

Перечисленные побочные явления довольно типичны для нейролептиков бутирофенонового ряда.

Сравнительная нейролептическая активность некоторых бутирофенонов, по данным клинического изучения (Haase, Janssen, 1965), представлена в табл. 48. Как видно, самыми сильными нейролептиками являются спироперидол и бенперидол, которые при сравнении в экви-

валентных дозах примерно в 400 раз сильнее аминазина и в 6—15 раз сильнее галоперидола. Вместе с тем широта лечебного нейролептического эффекта у них довольно мала, поэтому уже при небольшом увеличении дозы в среднем до 2—4 мг в сутки они вызывают заметные экстрапирамидные расстройства более чем в 50% случаев (Vobon и др., 1963; Naase и др., 1964; Flugel, Pfeiffer, 1965).

Триперидол примерно в 2 раза активнее галоперидола и для лечения шизофрении применяется в суточной дозе 2—3 мг, иногда до 6 мг. Побочные явления при приеме внутрь выражены меньше, чем при парентеральном введении (Delay и др., 1962; Dubois и др., 1963). Триперидол устраняет симптомы, вызванные LSD-25, т. е. диэтил-амидом лизергиновой кислоты (Divry и др., 1960).

Таблица 48

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
ПРОИЗВОДНЫХ БУТИРОФЕНОНА В КЛИНИКЕ**

Название препарата	Сравнительная нейролептическая активность ¹ (активность аминазина равна 1)	Пороговая нейролептическая суточная доза ² в мг	Частота экстрапирамидных явлений в эквивалентных терапевтических дозах
Спироперидол	400—700	0,3—0,9	++++
Бенперидол	250—400	0,5—1,3	++++
Триперидол	200—250	0,7—1,8	+++
Галоперидол	50—90	3—6	+++
Метилперидол	10—20	10—25	++
Аминазин	1	150—400	++
Флоропипамид	1/2—1/3	250—600	+

¹ По данным Naase (1965).

² Дозы, вызывающие лишь тонкие экстрапирамидные нарушения, выявляемые пробой письма.

Метилперидол оказался в 2 раза слабее галоперидола, но в терапевтических дозах (20—60 мг в сутки) реже вызывал экстрапирамидные нарушения (Vobon и др., 1963; Есктапп, 1963). В связи со слабо выраженным побочным действием рекомендуется применение метилперидола у больных пожилого возраста (Cook, 1966).

Метилперидид также менее активен, чем галоперидол, и применяется преимущественно при состояниях психомоторного возбуждения. Кроме того, он менее ток-

сичен и оказывает более выраженное противорвотное действие (Divgu и др., 1960).

Галоанизон, обладающий сильным, но кратковременным действием, называют средством «скорой психиатрической помощи». При внутримышечной инъекции в дозе 5—10 мг он быстро и эффективно купирует любые состояния психомоторного возбуждения (Г. Я. Авруцкий, 1962; 1964). При курсовом лечении в суточных дозах, колеблющихся, по данным разных авторов, от 40 до 140 мг, галоанизон был эффективен при бредовых состояниях, периодической шизофрении и онейроидной кататонии (Deberdt, 1960; Г. Я. Авруцкий, И. Я. Гурович, Ю. А. Александровский, 1963). Побочные явления от этого препарата — ортостатическая гипотония, тошнота, рвота, умеренные экстрапирамидные нарушения — кратковременны и обратимы (Paguay и др., 1960; Casorago и др., 1961).

Флоропиамид (дипиперон) в эквивалентных дозах в 2—3 раза слабее аминазина, он давал наилучшие результаты при лечении шизофрении в острой стадии с наличием бреда и галлюцинаций. Кроме того, этот препарат рекомендуется при состояниях эмоционального, напряжения и симптомах абстиненции у наркоманов (Vizon и др., 1965; Vente и др., 1966).

Анизоперидон в суточной дозе 60—120 мг оказался наиболее эффективным при легкой и умеренной депрессии, а также при кататоническом возбуждении (Divgu и др., 1959; Waelkens, 1960). Побочные явления — небольшая гипотензия, головокружение, диспепсические явления — кратковременны и обратимы (Nodine и др., 1962).

В последнее время производные бутирофенона в комбинации с анальгетическими средствами используются для проведения так называемой нейролептанальгезии. При этом достигается угнетение центральной нервной системы, общее успокоение, потеря болевой чувствительности, расслабление скелетных мышц, снижение артериального давления, умеренная гипотермия. Сна и полной потери сознания не наступает (Castro, Mundelaer, 1962).

Нейролептанальгезия, применяемая перед наркозом, служит для потенцирования действия наркотических веществ и предупреждения осложнений, возникающих во время наркоза и операции. Иногда нейролептанальгезия делает излишним дальнейшее применение наркотических веществ (Huguenard, 1966). Наиболее широко с этой

целью применяется нейролептик кратковременного действия—дроперидол (Shephard, 1965). В комбинации с морфиноподобными анальгетиками он был успешно применен при небольших оперативных вмешательствах (Dobkin, Lee, 1965; Gavean, Viars, 1966; Thurges и др., 1966).

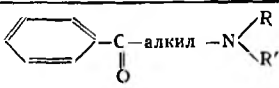
В эксперименте комбинация дроперидола и фентанила вызывала у животных повышение сократительной силы миокарда, минутного объема и коронарного кровотока (Berti и др., 1965; Gempferle и др., 1966). В связи с этим нейролептанальгезия с применением дроперидола рекомендуется у пожилых больных со склеротическими изменениями сосудов (Deligne, 1966; Du Cailar и др., 1966).

Не отмечено вредного влияния на сердечно-сосудистую систему после применения бенперидола в сочетании с декстроморамидом (Deligne, Bordas-Ferrer, 1966).

Премедикация галоперидолом и фенотипиридином давала возможность проводить длительные полостные операции в условиях наркоза закисью азота (Alder, 1961; Bergmann, 1962). Существенно, что действие галоперидола, в том числе противорвотное, продолжается и в послеоперационном периоде (Arpiani, 1961).

Таблица 49

СРАВНИТЕЛЬНАЯ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АМИНОКЕТОНОВ

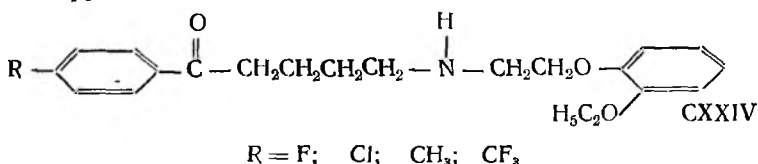
		Нейролептическая активность
Общее название	Алкил	
α-Аминоацетофеноны	—CH ₂ —	+
β-Аминопропиофеноны	—CH ₂ —CH ₂ —	+++
β-Аминоизобутирофеноны	—CH ₂ —CH— CH ₃	++
γ-Аминобутирофеноны	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	+++++
δ-Аминовалерофеноны	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	+++++
ε-Аминокапрофеноны	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	++

Условные обозначения: + очень слабая активность; ++ слабая активность; +++ умеренная активность; ++++ высокая активность; +++++ очень высокая активность.

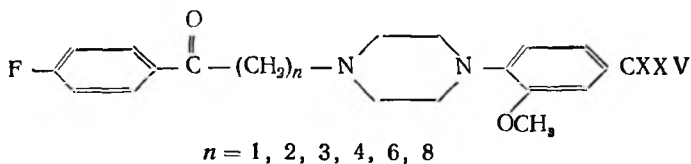
Высокая нейролептическая активность производных бутирофенона зависит, по данным Soep и Janssen (1961), от их химической структуры и прежде всего от длины уг-

леводородной цепи между функциональными группами (табл. 49). Наибольшей величины активность достигает при наличии трех углеродных атомов между кетогруппой и аминорадикалом. Укорочение, удлинение или разветвление или исчезновению нейрорептической активности. Так, валерофеноны в несколько раз менее активны, чем соответствующие бутирофеноны (Janssen, 1962).

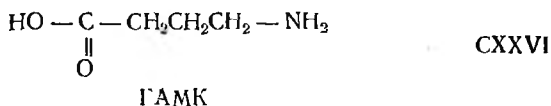
δ -Аминокетоны (СХХIV), запатентованные в Бельгии, обладают только седативным и умеренным транквилизирующим действием (Fleming, Hauck, 1965).



В ряду аминокетонов — гомологов галоанизона (СХХV), имеющих различную длину углеводородной цепи, способность предупреждать фенаминовую гиперактивность животных достигает максимума при $n=3$ (галоанизон) и постепенно уменьшается в следующем порядке: $n = 3, 4, 6, 2, 8, 1$ (К. С. Раевский, 1967).



Высказано предположение о том, что нейрорептическая активность производных γ -аминобутирофенона может быть обусловлена их сходством с γ -аминомасляной кислотой (ГАМК; СХХVI) по строению и пространственному распределению заряда (Grogan и др., 1965).



Как известно, ГАМК содержится в головном мозгу и принимает участие в тормозных процессах (Г. Е. Владимиров, И. А. Сытинский, 1961). В связи с этим механизм нейрорептического действия бутирофенонов пытались связать с их влиянием на метаболизм ГАМК. Од-

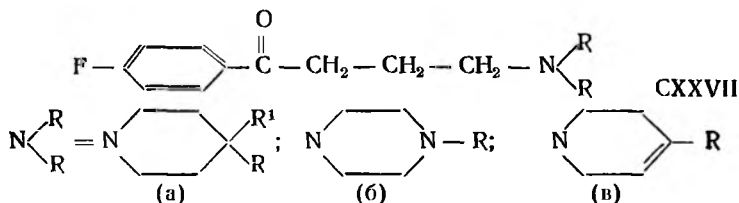
нако оказалось, что после введения γ -аминокетонов содержание ГАМК и других аминокислот в головном мозгу крыс почти не изменяется (Soer, Janssen, 1960).

Определенное значение для проявления активности бутирофенонов имеет кетогруппа. Восстановление последней во вторичную спиртовую группу обычно уменьшает нейролептическую активность и повышает анальгетическую морфиноподобную активность этих веществ (Janssen, Eddy, 1960).

Ароматическое кольцо, связанное с кетогруппой, может быть замещено изостерическим циклическим радикалом, например, 2-тиенилом, без значительной потери активности.

Замещение водорода ароматического ядра на атом фтора в пара-положении обычно повышает нейролептическую активность бутирофенонов (см. табл. 46, стр. 244). Орто- и метазамещенные изомеры менее активны.

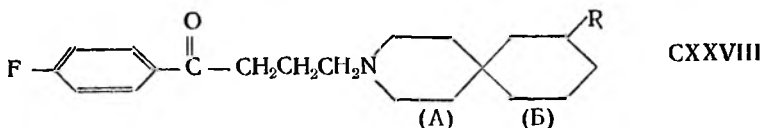
Большое влияние на величину нейролептической активности бутирофенонов оказывает характер аминорадикала. Четвертичные амины лишены угнетающего действия на центральную нервную систему. Производные бутирофенона, имеющие остаток пирролидина, гексаметиленimina или незамкнутую диалкиламиногруппу, также лишены нейролептической активности (Janssen, 1962).



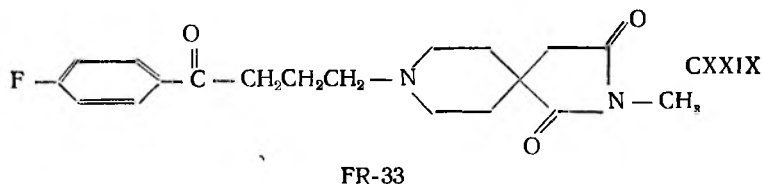
Высокая активность связана с наличием в аминогруппе шестичленного гетероцикла (CXXXVII) — пиперидина (а), пиперазина (б) или 3,4-тетрагидропиридина (в), причем 4-е положение гетероцикла (R) должно быть замещено ароматическим кольцом (галоперидол, галоаннзон и др.), остатком пиперидина (флоропипамид) или анилиновым радикалом (спироперидол, бенперидол, дроперидол). В последнем случае нейролептическая активность достигает максимальной величины.

У производных 4-фенилпиперидина (CXXXVIIa, R=фенил) второй заместитель R¹ должен быть небольшим: это или гидроксильная группа (галоперидол, трипери-

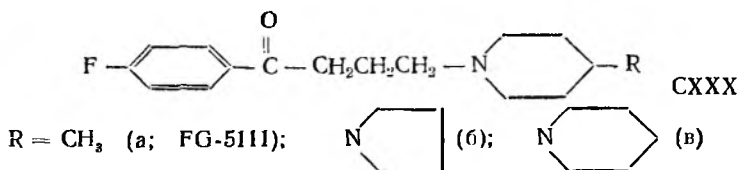
дол, метилперидол) или третичный амид (галоперидид, метилперидид, параперидид). Значение заместителей в ароматическом кольце, присоединенном к пиперидиновому гетероциклу, уже обсуждалось выше (см. табл. 46, 47). К этому можно добавить, что введение сразу нескольких заместителей в фенильное кольцо у пиперидина снижает нейролептическую активность бутирофенона (Janssen, 1962, 1965).



Выраженная нейролептическая активность характерна для производных бутирофенона, имеющих бициклическую структуру аминорадикала (CXXVIII). Раскрытие кольца Б, дающее дизамещенные пиперидины, значительно понижает нейролептические свойства (Grogan, Rice, 1967). Так, бутирофенон с диметилпиперидиновым аминорадикалом (см. CXXVIIa, R=R'=CH₃) обладает слабой антипсихотической активностью (Simpson и др., 1965).

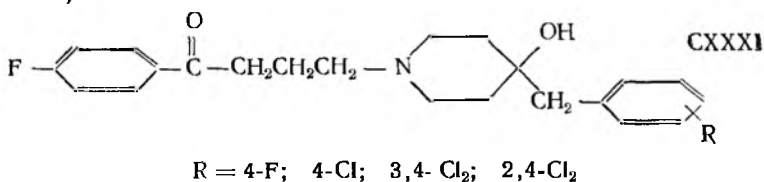


При введении в аминорадикал спироциклического остатка, как это имеет место у соединения FR-33 (CXXIX), усиливается влияние вещества на эмоциональную сферу. В эксперименте FR-33 сильнее, чем галоперидол, тормозил усиленную «эмоциональную» дефекацию, появляющуюся у животных в состоянии напряжения и возбуждения (во время реакции избегания), но слабее тормозил условнорефлекторную деятельность и фенаминовое возбуждение животных. Эти данные получили подтверждение в психиатрической клинике, где FR-33 оказывал слабое успокаивающее действие, но был эффективен при хронической ступорозной кататонии (Kuhn и др., 1966).



Соединение FG-5111 с одним метильным радикалом в 4-м положении пиперидинового кольца (СХХХа) обладает свойствами типичного нейролептика, однако по активности значительно уступает не только галоперидолу, но и аминазину (Christensen и др., 1965; Einer-Jensen, Hanson, 1965).

Введение в 4-е положение пиперидинового гетероцикла остатка пирролидина (СХХХб) или пиперидина (СХХХв) приводит к уменьшению нейролептической активности. Эти соединения в дозе 2,5 мг/кг не проявляли антагонизма с апоморфином у собак (Hermans и др., 1966).



Среди 4-бензил-4-оксипиперидиновых производных бутирофенона (СХХХI) найдены соединения, которые по нейролептической активности занимают промежуточное положение между галоперидолом и аминазином. Решающее значение для проявления активности имеет атом фтора в ароматическом ядре у кетогруппы, замена которого на Н, Cl или Br приводит к резкому уменьшению или исчезновению нейролептических свойств (Narberg и др., 1966). Таковы основные закономерности, которые обнаруживаются при изучении зависимости фармакологического действия производных бутирофенона от их химической структуры.

§ 3. Аминокетоны, оказывающие снотворное и наркотическое действие

К первой группе аминокетонов с наркотическим и снотворным действием относятся циклические β-дикетоны, синтезированные в Институте органического синтеза

ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ И НАРКОТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
ПРОИЗВОДНЫХ 2-АМИНО-2-ФЕНИЛИНДАНДИОНА
ПРИ ВНУТРИБРЮШИННОМ ВВЕДЕНИИ МЫШАМ
(по данным С. К. Германе, 1961)

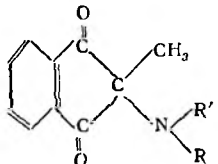
Шифр соединений	R	R'	Наркотическое действие		Противосудорожное действие		LD ₅₀ в мг/кг
			ЕД ₅₀ в мг/кг	длительность в минутах	к коразолу ЕД ₅₀ в мг/кг	к электрошоку ЕД ₅₀ в мг/кг	
V-40	H	H	118	11	47,5	48	306
V-39 (метамфидон)	H	CH ₃	98	62	35,5	38	394
V-31 (афендион)	H	C ₂ H ₅	340	97	44	60	810
V-37	H	C ₂ H ₄ OH	163	12	40	45	508
V-32	H	п-C ₃ H ₇	620	32	142	90	1 240
V-41	OCH ₃	H	146	11	—	61	434
V-43	OCH ₃	CH ₃	147	14	50	47	538
V-45	OCH ₃	C ₂ H ₅	665	73	140	94	1 250
V-48	OCH ₃	C ₂ H ₄ OH	194	6	48	78	565
V-52	OCH ₃	п-C ₃ H ₇	490	13	136	—	1 340
Фенобарбитал			61	128	5	36	102

АН Латвийской ССР под руководством Г. Я. Ванага (М. Л. Беленький, С. К. Германе, А. К. Арен, Г. Я. Ванага, 1960). По химической структуре они представляют собой производные 2-амино-индандиона (табл. 50 и 51). По силе и продолжительности действия эти соединения уступают барбитуратам, однако некоторые из них благодаря меньшей токсичности превосходят барбитураты по широте наркотического действия.

Наибольшей активностью обладает хлоридрат-2-метиламино-2-фенилиндандиона-1,3 (см. табл. 50, соединение V-39). Его средняя наркотическая доза при внутрибрюшинном введении мышам составляет 98 мг/кг, при введении в желудок — 350 мг/кг. При внутрибрюшинном введении мышам продолжительность наркоза составляла 62 минуты, при введении в желудок — значи-

Таблица 5F

**ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ И НАРКОТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
ПРОИЗВОДНЫХ 2-АМИНО-2-МЕТИЛИНДАНДИОНА
ПРИ ВНУТРИБРЮШИННОМ ВВЕДЕНИИ МЫШАМ
(по данным С. К. Германе, 1965)**

Шифр соединения	R	R'	Наркотическое действие		Противосудорожное действие по отношению к электрошоку ЕД ₅₀ в мг/кг	LD ₅₀ в мг/кг
			ЕД ₅₀ в мг/кг	длительность в минутах		
						
AV-73	H	CH ₃	420	25	80	560
AV-87	H	C ₂ H ₅	250	30	40	580
AV-105	H	C ₃ H ₇	195	23	60	550
AV-106	H	C ₇ H ₉	160	13	45	260
AV-107	H	C ₅ H ₁₁	160	12	70	330
AV-50	CH ₃	CH ₃	225	18	47	540
AV-103	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ - (пирролидино)		165	46	84	640
AV-67	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ - (пиiperидино)		250	15	130	525
AV-74	-CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂ CH ₂ - (морфолино)		—	—	195	690
	Фенобарбитал		61	128	36	102

тельно меньше. Видимо, соединение V-39 быстро разрушается и обезвреживается в печени.

Мединал в подпороговых дозах, не вызывающих заметного эффекта, значительно удлинял наркотическое действие соединения V-39 (С. К. Германе, 1960, 1961).

Соединение V-39, получившее рациональное название метамфидон, было испытано в клинике в качестве снотворного средства. Оказалось, что метамфидон в дозе 0,8 г вызывает снотворный эффект, но более легкий, чем барбитал. У некоторых больных препарат был не эффективен и вызывал возбуждение, беспокойство, небольшое повышение артериального давления (О. Ковш, В. Виксне, 1965).

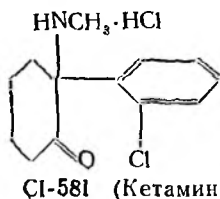
В ряду производных фенилиндандиона наркотическая активность снижается при удлинении алкильного радикала у азота от CH₃ до H-C₃H₇.

Введение в алкильный радикал спиртового гидроксила увеличивает интенсивность наркотического действия, но одновременно уменьшает его продолжительность (см. табл. 50, соединения V-31 и V-37, V-45 и V-48).

Соединения, содержащие метоксильную группу в пара-положении у фенильного радикала (соединения V-41, V-43, V-45, V-48, V-52), проявляли меньшую наркотическую активность, но были и менее токсичны, чем соответствующие соединения, лишённые этой группы. Кроме того, метоксильные производные вызывали двигательное возбуждение, которое предшествовало наступлению наркоза. При пробуждении от наркоза, вызванного этими веществами, у мышей иногда наблюдался опистотонус и гиперкинез (М. Л. Беленький и др., 1960; С. К. Германе, 1961). В этом отношении метоксильные производные фенилиндандиона сходны с барбитуратами, которые также вызывают у мышей явления гиперкинеза перед наступлением наркоза и после наркоза.

Наличие в молекуле индандиона метильной группы вместо фенильной снижает наркотическую активность (см. табл. 51). Среди производных 2-метилиндандиона выделяется пирролидиновый дикетон (соединение AV-103), который, уступая фенobarбиталу по силе и продолжительности действия, превосходит его по широте наркотического действия. Остальные соединения были менее активны. Удлинение алкильного радикала у азота приводит к увеличению силы и уменьшению продолжительности наркотического действия (С. К. Германе, 1965).

В дозах, которые в несколько раз меньше наркотических, производные индандиона проявляют умеренное противосудорожное и слабое анальгетическое действие. Следует отметить, что указанные соединения не влияют на свертываемость крови и на содержание протромбина в крови, несмотря на структурное сходство с фенилином и другими антикоагулянтами фенилиндандионового ряда (С. К. Германе, 1961).



СХХХII

Вторая группа аминокетонов с наркотическими свойствами относится к производным циклогексиламина, среди которых заслуживает внимания соединение CI-581, представляющее собой хлоргидрат 2-(о-хлорфенил)-2-метиламиноциклогексанона (СХХХII).

У обезьян внутривенное введение препарата CI-581 в широком интервале доз от 3 до 48 мг/кг вызывало наркоз длительностью от 7 до 80 минут. Наркоз наступал быстро, без явлений возбуждения и сопровождался ослаблением скелетной мускулатуры, легким угнетением дыхания, умеренной саливацией и слезотечением. Обезьяны наиболее чувствительны к наркотическому действию CI-581.

У других видов экспериментальных животных наряду с наркотическим действием этот препарат оказывал также иные виды действия. Так, у собак, кроликов, морских свинок и особенно голубей малые дозы CI-581 вызывали явления каталепсии, у крыс и мышей — явления двигательного возбуждения, но без развития судорог. Предварительное введение ингибитора МАО — ипрониазида усиливало возбуждающий эффект малых доз CI-581, но не изменяло длительности наркоза, вызванного большими дозами CI-581 (Chen и др., 1966).

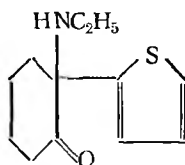
Соединение CI-581 имеет сравнительно небольшую токсичность, его LD_{50} при внутривенном введении крысам составляет 59 мг/кг, при внутрибрюшинном введении — 224 мг/кг. Широта терапевтического действия CI-581 в 5 раз больше, чем у пентобарбитала.

Соединение CI-581 быстро разрушается в организме и в отличие от барбитуратов не кумулирует. После повторных инъекций CI-581 длительность наркоза существенно не изменялась, тогда как длительность действия пентобарбитала в этих условиях возрастала в несколько раз (McCarthy и др., 1965).

Соединение CI-581, получившее рациональное название кетамин, применяли в качестве кратковременно действующего наркозного средства при офтальмологических и общехирургических операциях у детей и взрослых. Кетамин вызывал глубокую анальгезию с потерей сознания. Начальная доза при внутривенном введении составляла 1—2 мг/кг, продолжительность эффекта — около 5 минут. Наркоз поддерживался повторными инъекциями 0,5—1 мг/кг. Внутримышечное введение кетамина в дозе 1—10 мг/кг обеспечивало обезболивание, достаточ-

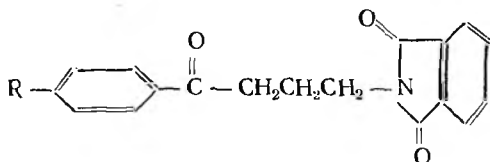
ное для выполнения операций продолжительностью 15—40 минут.

Преимуществами кетамина является отсутствие послеоперационной рвоты, незначительное изменение дыхания и гемодинамики, сохранение жизненно важных рефлексов, в частности глоточного и гортанного рефлексов. Побочное действие кетамина проявлялось усилением слюноотечения, иногда неприятными сновидениями и галлюцинациями при выходе из наркоза. В некоторых случаях наблюдалась кратковременная мышечная ригидность (Podlesch, Zindler, 1967; Virtue и др., 1967).



CXXXIII

К группе производных циклогексиламина относится также соединение (CXXXIII), запатентованное в Голландии (1965). Это вещество, как и кетамин, сходный с ним по химическому строению, обладает наркотическим действием,



CXXXIV

R = H; CH₃; Cl; CH₃O; HO

Изыскание аминокетонов с наркотическими и снотворными свойствами возможно и в других группах соединений. Так, в Англии запатентованы γ-аминокетоны (CXXXIV), содержащие фталимидогруппу и обладающие снотворным и седативным действием (Jansen, Spenser, 1966).

§ 4. Аминокетоны с противосудорожным действием

Противосудорожные свойства обнаружены у аминокетонов самой различной химической структуры.

Среди α-аминокетонов прежде всего следует отметить производные 2-метил-2-фенилиндандиона, обладающие

щие наркотической активностью (см. табл. 50, стр. 263). В дозах, которые в 2—7 раз меньше наркотических, эти соединения предупреждали у мышей коразоловые судороги и устраняли фазу тонической экстензии, вызванную электрошоковым раздражением. Введение метоксильной группы в пара-положение фенильного радикала, так же как и удлинение алкильного радикала у азота до $\text{H-C}_3\text{H}_7$, снижает противосудорожную активность.

По широте противосудорожного действия в опытах с электрошоком производные фенилиндандиона значительно превосходят фенobarбитал, но уступают ему по широте противосудорожного действия в опытах с коразолом. Кроме того, все производные индандиона уступают фенobarбиталу по продолжительности действия.

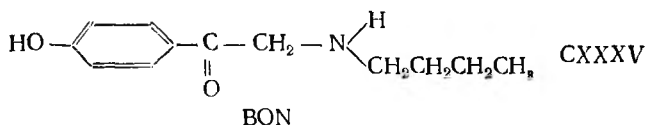
Наибольший интерес представляет препарат V-31 (2-этиламино-2-фенилиндандион-1,3), получивший рациональное название афендион (см. табл. 50). Помимо коразоловых и электрошоковых судорог, этот препарат предупреждал судороги, вызванные у кроликов внутривенным введением никотина и ареколина, но не влиял на течение и исход отравления стрихнином (С. К. Германе, 1960, 1961). Афендион был активен как при парентеральном, так и при энтеральном введении. Его противосудорожное действие более специфично и избирательно, чем у фенobarбитала. В отличие от фенobarбитала афендион подавлял ориентировочно-исследовательскую реакцию и нарушал координацию движений у животных только в высоких дозах, которые были в 3—6 раз больше средних противосудорожных доз. Кроме того, в противосудорожных дозах препарат существенно не влиял на выработку условных рефлексов. Фенobarбитал в тех же условиях проявлял угнетающее действие на центральную нервную систему (С. К. Германе, А. А. Кименис, 1965).

Противосудорожная активность производных 2-амино-2-фенилиндандиона в значительной мере связана с наличием в молекуле фенильной группы. Соединения, лишенные этой группы и имеющие вместо нее метильный радикал, т. е. производные 2-амино-2-метилиндандиона (см. табл. 51, стр. 264), хотя и предупреждали электрошоковые судороги, но утратили способность устранять судороги, вызванные коразолом. В ряду этих соединений, относящихся к третичным аминам, противосудорожная активность уменьшается при переходе от диметиламиногруппы (AV-50) к азотсодержащим гетероциклам (AV-

103, AV-67, AV-74), однако даже морфолиновое производное (AV-74), не обладающее наркотической активностью, по широте противосудорожного действия превосходит фенобарбитал (С. К. Германе, 1965).

Противосудорожная активность обнаружена у кетамина — производного фенилциклогексилamina CI-581 (см. СXXXII), рассмотренного выше. В малых дозах, не оказывающих наркотического действия и вызывающих небольшую атаксию, кетамин устранял тонические экстензорные судороги у мышей во время электрошока.

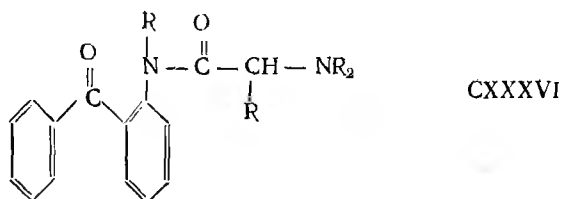
В наркотических дозах он подавлял клонические и тонические судороги, вызванные внутренней инфузией коразола и кофеина, но был малоэффективен по отношению к судорожному действию стрихнина (McCarthy и др., 1965; Chen и др., 1966).



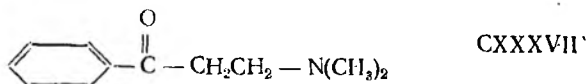
Умеренной противосудорожной активностью обладает бутилсимпатон (BON; СXXXV). Этот α -аминокетон содержит кетогруппу не в цикле, как у рассмотренных выше соединений, а в боковой алифатической цепи. Он оказывает угнетающее действие как на периферическую, так и на центральную нервную систему. Бутилсимпатон тормозил полисинаптические рефлексy спинного мозга и предупреждал судороги, вызванные никотином и электрошоком, но не влиял на судороги, вызванные стрихнином и коразолом (Thurganszky и др., 1965).

Бутилсимпатон оказался эффективным средством, снимающим ригидность скелетной мускулатуры при различных нервно-психических расстройствах. Наилучшие результаты получены при лечении паркинсонизма. Назначают бутилсимпатон однократно в вену по 0,3 г, а при курсовом лечении — по 0,25 г внутрь 3 раза в день (Szechenyi, 1966).

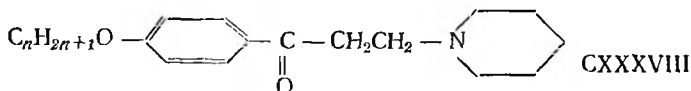
Среди β -аминокетонов найден ряд веществ, которые по механизму действия можно отнести к центральным миорелаксантам, блокирующим передачу возбуждения во вставочных нейронах.



Так, противосудорожным и миорелаксирующим действием обладают аминокпроизводные бензофенона с общей формулой CXXXVI (Sternbach и др., 1960).



β -Диметиламинопропиофенон (CXXXVII) в опытах на мышцах заметно повышал порог электрошокового раздражения (Kimishima и др., 1957; Nakashima, 1958).



4-Алкокси- β -пиперидинопропиофеноны, синтезированные американским химиком Vockstahler (1956), угнетали полисинаптические спинномозговые рефлексы. Эти вещества в дозе 2 мг/кг тормозили сокращение передней большеберцовой мышцы в ответ на раздражение большеберцового нерва как на одноименной, так и на противоположной стороне. Тиббиальный сгибательный рефлекс, угнетенный этими веществами, восстанавливался стрихнином, что служит доказательством действия их на спинной мозг. На проводимость нервно-мышечного синапса эти вещества не оказывали влияния (Abreu и др., 1952).

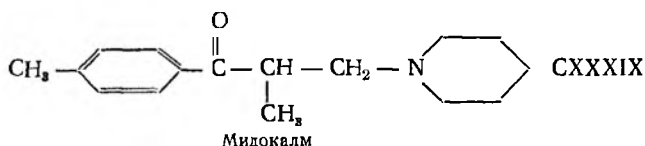
Наиболее сильное угнетение тиббиального рефлекса вызывали β -аминокетоны (CXXXVIII), имеющие бутиловый, амиловый или гексиловый радикал в алкокси-группе ($n=4, 5$ или 6). Эти вещества были испытаны на собаках с так называемым треморным синдромом. У животных наблюдался спонтанный тремор одной или нескольких мышечных групп, который не устранялся атропином, гиосцином, мефенезином или пентобарбиталом. Вертикальный тремор головы затруднял у собак поедание корма и приводил к потере веса, истощению. Картина тремора у собак напоминала мышечное дрожание у людей, страдающих болезнью Паркинсона.

При однократном внутривенном введении в дозе 1 мг/кг β -аминокетоны устраняли у собак мышечную дрожь. Наибольшую активность в этом отношении проявляли те же соединения (СХХХVIII), имеющие $n=4, 5$ или 6. Максимальная активность отмечена у соединения с бутокси группой ($n=4$), получившего рациональное название диклонин.

В хронических опытах после ежедневного введения диклонина в дозе 5—12 мг/кг в течение 6—9 месяцев у истощенных собак с вертикальным тремором головы вес тела значительно увеличивался вследствие того, что тремор устранялся на 3—4 часа каждый день и животные могли нормально поедать корм.

Диклонин оказывает также центральное Н-холинолитическое действие (см. главу II, § 3). Препарат был рекомендован для лечения паркинсонизма, однако клинические испытания дали отрицательный результат (Wockstahler, Wright, 1957).

Недостатком 4-алкокси- β -аминокетонов является их высокая токсичность. Максимальная переносимая доза при внутривенном введении собакам для большинства соединений этого ряда составляла 10 мг/кг (Richards и др., 1952). В этой дозе вещества вызывали заметное снижение артериального давления и замедление частоты сердечных сокращений. В более высоких дозах у животных наблюдались явления двигательного возбуждения, атаксия, саливация, рвота, клонико-тонические судороги. Гибель животных при явлениях угнетения сердечно-сосудистой системы и дыхания наступала при внутривенном введении 15—50 мг/кг (Abreu и др., 1952, 1955).

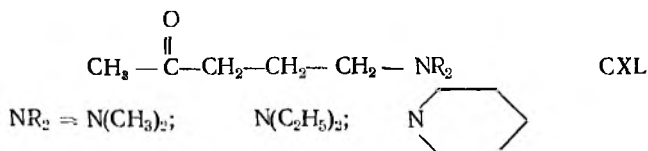


Выраженным противосудорожным и миорелаксирующим действием обладает мидокалм (СХХХIX), синтезированный венгерскими исследователями (Porszasz, Nador и др., 1960). Мидокалм блокирует полисинаптические и в меньшей степени моносинаптические спинномозговые рефлексy (Kato и др., 1965). В дозе, составляющей $1/5$ — $1/10$ LD₅₀, он вызывает у животных мышечную атонию, в то время как наркоз наступает только при вве-

денин субтоксических доз. Он подавляет повышение рефлекторной возбудимости, вызванное стрихнином, и защищает животных от смертельных доз этого яда. Мидокалм тормозит электрошоковые и коразоловые судороги, предотвращает тремор, вызванный гармином. Мидокалм оказывает также центральное Н-холинолитическое действие: уменьшает судорожный и токсический эффект никотина (см. главу II, § 3).

Мидокалм успешно применяли при различных поражениях головного и спинного мозга, сопровождающихся патологическим повышением тонуса скелетной мускулатуры (В. Л. Найдин, 1965; Voinescu, Ciugea, 1965). Снижение мышечной пластичности, наступающее под влиянием мидокалма, связывают с угнетением передачи возбуждения во вставочных нейронах спинного мозга и ретикулярной формации ствола мозга (Т. Лехоцки, 1961).

Мидокалм оказывал благоприятное действие при расстройствах движений, связанных с экстрапирамидными заболеваниями, и при повышении мышечного тонуса пирамидного происхождения (Ш. Доби, 1962). У больных с тризмом мидокалм устранял или уменьшал тоническое сокращение жевательной мускулатуры (Inouay, 1966). Препарат был эффективен при эпилепсии, а также при расстройствах психики, связанной с энцефалопатией у детей (Ш. Блажо, 1963). Мидокалм применяли для релаксации мышц и уменьшения опасности травматических осложнений при электросудорожной терапии психических болезней. Мидокалм уменьшал продолжительность и интенсивность обеих фаз клонико-тонического судорожного приступа, вызванного электрошоком, и не ухудшал лечебного эффекта электрошока (А. Собор, 1963; Szobor, 1962).



Среди алифатических γ -аминокетонов — производных пентанона (CXL) не обнаружено веществ с противосудорожной активностью по отношению к стрихнину, коразолу и бемегриду (Lightowler, MacLean, 1963). Что каса-

ются γ -аминокетонов—производных бутирофенона, то они проявляют очень слабое противосудорожное действие.

Таким образом, наиболее сильным противосудорожным действием обладают α - и β -аминокетоны; γ -аминокетоны значительно менее активны.

§ 5. Антагонизм фенитрона с психозомиметическими веществами

В нашей лаборатории О. Н. Давыдова (1968) в экспериментах на животных изучала действие фенитрона при интоксикации гашишем и диэтиламидом лизергиновой кислоты (LSD-25).

Опыты с интоксикацией гашишем (марихуана, анаша) проводили на беспородных собаках весом 8—10 кг. Интоксикацию вызывали с помощью ингаляционной затравки в герметической камере объемом 250 л, в которой сжигали определенное количество массы, содержащей гашиш. Животные находились в камере 30 минут, затем их удаляли из камеры и продолжали за ними наблюдение.

Минимальная токсическая доза гашиша при сжигании его в камере составляет для собак 0,6 г/кг. От этой дозы через 3—5 минут появлялось умеренное слюнотечение, которое нарастало в течение 30 минут затравки. Через 15—20 минут после начала затравки отмечалось незначительное расширение зрачков. Отчетливое кратковременное двигательное возбуждение появлялось у собак через 10 минут после вдыхания гашишного дыма и продолжалось в течение последующих 5—10 минут. Затем возбуждение сменялось развитием угнетенного состояния: собаки успокаивались, сидели, ответная реакция на стук по камере и кличку была замедлена. У собак, удаленных из камеры после 30 минут вдыхания гашиша, отсутствовала конфликтная реакция в виде ярости при подсаживании кошки. Состояние угнетения у собак длилось около 3 часов, при этом некоторые собаки лежали, а некоторые сидели. После затравки у собак был сохранен роговичный рефлекс, а диаметр зрачков увеличивался на 0,5—1 мм. Расширение зрачков сохранялось в течение последующих 25—30 минут.

При сжигании гашиша из расчета 1,2—1,5 г/кг через 7—10 минут у собак наступало угнетение, животные за-

ДЕЙСТВИЕ ГАШИША НА СОБАК И УСТРАНЕНИЕ ЕГО С ПОМОЩЬЮ ФЕНИТРОНА

Реакция у собак	Изменения у животных при сжигании в камере 0,6 г/кг гашиша	Длительность эффекта (в минутах) с момента его проявления	Изменения у животных при сжигании в камере 1,5 г/кг гашиша	Длительность эффекта (в минутах) с момента его проявления	Фенитрон в дозе 15—20 мг/кг внутривентриально за 30 минут до сжигания гашиша (3 г/кг)
Изменение зрачков	Расширение на 0,5—1 мм	40	Расширение на 1—2 мм	60—75	Нет
Роговичный рефлекс	Сохранен	—	Сохранен	—	Есть
Саливация	Умеренная	60	Обильная	90	Нет
Возбуждение	Кратковременное	5—10	Отсутствовало	—	»
Конфликтная реакция (подсаживание кошки)	Нет	30	Нет	240	Есть
Атаксия	»	—	Есть	70	Нет
Каталепсия	»	—	»	40—50	»

бивались в угол камеры, ложились, не реагировали на стук и кличку. Во время затравки этими дозами гашиша было более выражено слюнотечение и расширение зрачков. Собаки, удаленные из камеры, не могли стоять и сохраняли любое приданное им положение, иногда причудливое, в течение 10—25 минут. Развившаяся каталепсия сохранялась в течение 40 минут после удаления животного из камеры. Обильная саливация продолжалась более 60 минут, зрачки были расширены на 1—2 мм в течение 60—75 минут.

Введение собакам фенитрона внутривентриально в дозе 15 мг/кг за 30 минут до вдыхания газов гашиша полностью предотвращало появление симптомов интоксикации (табл. 52). Фенитрон в этой же дозе не вызывал изменений в поведении животных. Изучалась также возможность снятия фенитроном у собак симптомов уже развившейся гашишной интоксикации. Развившаяся каталепсия у собак под влиянием токсических доз гашиша 1,2—1,5 г/кг устранялась через 6—10 минут после внутривентриального введения фенитрона в дозе 20 мг/кг. При вве-

дении фенитрона в дозе 15 мг/кг развившаяся каталепсия устранялась через 20—30 минут. Указанные выше дозы фенитрона устраняли и другие симптомы действия гашиша. Гашиш у кошек при ингаляционной заправке в камере в течение 30 минут вызывал торможение эмоциональных реакций, атаксию, слюнотечение густой слюной и значительное расширение зрачка, обусловленное возбуждением симпатического отдела вегетативной системы. Фенитрон полностью предотвращал появление всех симптомов гашишной интоксикации у кошек, а также устранял у них уже развившуюся гашишную интоксикацию (табл. 52).

Отчетливое профилактическое и лечебное влияние фенитрона при гашишной интоксикации может быть поставлено в связь с широким спектром фармакологического действия фенитрона на центральную и периферическую вегетативную нервную систему.

Опыты с интоксикацией диэтиламидом лизергиновой кислоты (LSD-25) проводили на кошках весом 2—3,5 кг. Применяли 0,1% водный раствор тартрата LSD-25, который вводили животным в бедренную вену. Было установлено, что пороговая доза LSD-25 для кошек составляет 0,8 мг/кг. От этой дозы через 10—15 минут у животных наступало двигательное возбуждение, продолжавшееся 20—30 минут, и расширение зрачков на 1—2 мм, которое сохранялось около 2 часов.

Токсическая доза LSD-25 составила 1,5 мг/кг. В этой дозе препарат вызывал отчетливые нарушения в поведенческих и вегетативных реакциях животного. Через 3—5 минут после введения LSD-25 у кошек наступало состояние ярости: животные выгибали спину, шерсть была взъерошена, при попытке подойти к ним они с шипе-



Рис. 58. Кататоническое действие галоперидола (5 мг/кг внутривенно) в опыте на кошке.

нием отпрыгивали; кошки озирались по сторонам и обнюхивали около себя место, при виде мыши делали довольно высокие прыжки в противоположную сторону



Рис. 59. Действие галоперидола и его комбинации с фенитроном (ТГ-6) при интоксикации кошки диэтиламидом лизергиновой кислоты (LSD-25).

Слева — кошка, у которой действие LSD-25 устранено путем предварительного введения комбинации галоперидола (2,5 мг/кг) и фенитрона (30 мг/кг). Справа — животное, которому предварительно введен только один галоперидол: действие LSD-25 устраняется, но развивается кататония.

и принимали оборонительную позу. Мышечный тонус в это время был резко повышен, а все виды чувствительности снижены. Состояние возбуждения и повышенный мышечный тонус сохранялись в среднем 4 часа; извращенные эмоциональные реакции — боязнь мыши — продолжались 3 часа; расширение зрачков (на 5—6 мм) сохранялось в среднем 6 часов.

Предварительное введение фенитрона в дозах от 40 до 60 мг/кг внутрибрюшинно заметно ослабляло все симптомы интоксикации LSD-25.

В аналогичных условиях галоперидол, взятый для сравнения в дозах 3—5 мг/кг внутрибрюшинно, пол-

ностью предотвращал нарушение поведенческих и вегетативных реакций у кошек, однако у животных развивалась кататония, характерная для побочного действия галоперидола (рис. 58).

Предварительное введение кошкам одновременно галоперидола в дозах 2—3 мг/кг и фенитрона в дозах 30—60 мг/кг полностью предотвращало как развитие симптомов интоксикации от LSD-25, так и появление кататонии от галоперидола (рис. 59).

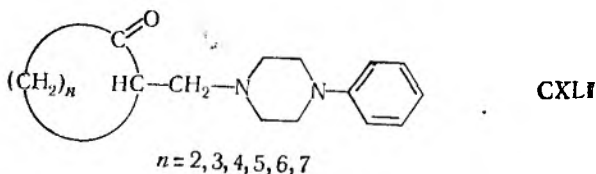
Ослабление эффектов LSD-25 и снятие галоперидоловой кататонии под влиянием фенитрона может быть связано с широким спектром его действия, а именно, с торможением М- и Н-холинорецепторов центральной нервной системы и вегетативных ганглиев, а также со способностью его блокировать α -адренорецепторы и устранять спазмы сосудов головного мозга.

Глава VIII

АМИНОКЕТОНЫ С БОЛЕУТОЛЯЩИМ ДЕЙСТВИЕМ

§ 1. Аминокетоны с болеутоляющим и противовоспалительным действием

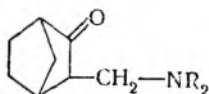
Среди аминокетонов имеются вещества, обладающие высокой анальгетической и противовоспалительной активностью. Так, например, в ряду производных фенилпиперазилциклоалкана (CXLI) эту активность проявляют производные циклопентанона ($n=3$) и циклогексанона ($n=4$). Эти соединения в дозе 10—20 мг/кг, составляющей $1/15$ — $1/40$ LD₅₀, заметно повышали порог болевой реакции у мышей, помещенных на горячую пластинку. В тех же дозах эти вещества понижали температуру тела как у интактных крыс, так и у крыс с экспериментальной лихорадкой, вызванной подкожной инъекцией суспензии пивных дрожжей. По сравнению с ацетилсалициловой кислотой (аспирином), взятой в дозе 50—100 мг/кг, данные соединения оказывали более сильный гипотермический и антипиретический эффект, кроме того, они уменьшали отек лапки, вызванный у крыс введением взвеси пивных дрожжей в плантарную поверхность конечностей, но не влияли на размеры гранулемы, вызванной подкожной имплантацией хлопчатобумажных шариков.



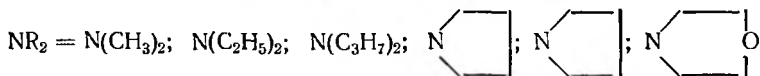
Остальные производные фенилпиперазилциклоалкана были менее активны. Уменьшение (CXLI, $n=2$) или увеличение ($n=4, 5, 6, 7$) размера алкалонового кольца

уменьшало анальгетические свойства соединений (Sap-
cilio, Vidrio, 1966).

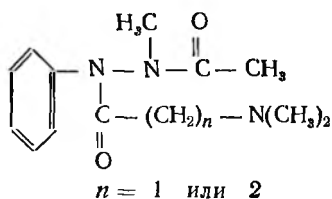
В хроническом опыте при повторном введении про-
изводных циклоалкана у собак развивался слизисто-
гнойный конъюнктивит и помутнение хрусталика. Воз-
можно, эти явления связаны с токсическим действием
продуктов метаболизма данных соединений, особенно
циклоалкановой части, так как при хроническом вве-
дении фенилпиперазина таких явлений не наблюдается
(Phillips и др., 1965).



CXLII

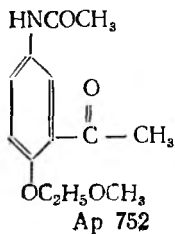


Производные аминотетрагидро-2,2,1-гептанона
(CXLII) в дозе, составляющей $1/10$ LD₅₀, в опытах на мы-
шах проявляли анальгетический эффект, в среднем рав-
ный эффекту салицилата натрия (Kreiger, Karkí, 1963):



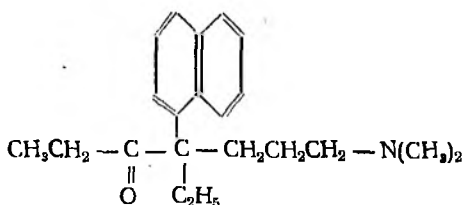
CXLIII

Анальгетическая активность аминокетонов — произ-
водных фенилгидразина (CXLIII), взятых в дозе 60 мг/кг,
равной $1/5$ LD₅₀, была больше, чем у амидопирина (пира-
мидона) в дозе 100 мг/кг. Кроме того, эти соединения
проявляли спазмолитические свойства (Büchi, Perazzi,
1958).



CXLIV

Соединение Ар 752, представляющее собой 2-(2-метоксиэтокси)-5-ацетиминоацетофенон (CXIV), по анальгетическому эффекту в опытах на мышах было в 2½ раза сильнее фенаcetина и в 5 раз — парацетамола (N-ацетил-пара-аминофенол). Гипотермическое действие соединения Ар 752 в опытах на крысах было в 7 раз сильнее, чем у фенаcetина и парацетамола. Отек крысиной лапки, вызванный формалином, яичным альбумином или каолином, уменьшался под влиянием Ар 752 более заметно, чем в опытах с фенацетином и парацетамолом. Соединение Ар 752 близко по токсичности к фенацетину и вдвое менее токсично, чем парацетамол (Kadatz, Veberberg, 1965).



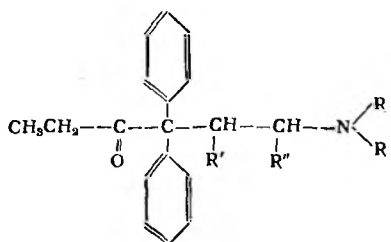



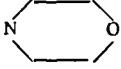
CXLV

δ-Аминокетон, представляющий собой 1-диметиламино-4-этил-4-(1 нафтил)-5-гептанон (CXIV), заметно повышал порог термического болевого раздражения у мышей и задерживал развитие экспериментального отека у крыс. По анальгетическому и противовоспалительному действию он был примерно равен бутадииону. Этот δ-аминокетон интересен также тем, что понижает содержание сахара крови животных и в этом отношении лишь немного уступает хлорпропамиду (Casadio и др., 1966).

§ 2. Аминокетоны с морфиноподобным болеутоляющим действием

В 40-х годах нынешнего столетия в Германии, а затем и в других странах были начаты поиски синтетических анальгетиков среди γ-аминокетонов. Результатом этих поисков явился синтез ряда производных аминокетанона и аминокетанона, обладающих выраженным болеутоляющим морфиноподобным действием (Vockmühl, Ehrhart, Schamann, 1948). Некоторые из этих соединений получили впоследствии практическое применение в качестве заменителей морфина (табл. 53).

ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И СРАВНИТЕЛЬНАЯ АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ РЯДА ПРОИЗВОДНЫХ АМИНОГЕКСАНОНА И АМИНОПЕПТАНОНА

					Относительная анальгетиче- ская актив- ность ¹ (актив- ность морфи- на равна 1)
№ п/п	Название препарата	R'	R''	N 	
1	Фенадон (метадон)	H	CH ₃	(CH ₃) ₂	1,2—3
2	Изофенадон	CH ₃	H	(CH ₃) ₂	0,8—1,4
3	Норфенадон	H	H	(CH ₃) ₂	0,4—1
4	Дипипанон	H	CH ₃		1—2,5
5	Гексальгон	H	H		0,3—0,8
6	Фенадоксон (гептальгин)	H	CH ₃		2—5

¹ По данным разных авторов (см. Janssen, 1960).

Наиболее известным и подробно изученным препаратом этого ряда является 6-диметиламино-4,4-дифенилгептанон-3 (см. табл. 53, соединение № 1). В СССР этот препарат применяется под названием фенадон.

По характеру и механизму фармакологического действия фенадон (метадон) сходен с морфином. Так, он оказывает сильное болеутоляющее действие и в этом отношении в несколько раз превосходит морфин. В опытах с механическим раздражением хвоста крысы пороговая анальгетическая доза фенадона составляла 1 мг/кг при введении внутривенно, причем действие длилось

1—2 часа (Scott, Chen, 1946). Полная анальгезия в течение 3—4 часов в условиях электрического раздражения крыс наступала при введении 10 мг/кг фенадона, тогда как морфин проявлял аналогичный эффект только в дозе 30 мг/кг (М. Д. Машковский, Р. П. Кругликова-Львова, 1950).

Фенадон в 3 раза сильнее морфина и в 5—10 раз сильнее коденна угнетает у животных кашлевой рефлекс, вызванный ингаляцией аммиака или двуокиси серы (Reichle, Friebel, 1955; Schottek, 1966).

По данным Н. А. Круглова (1963), в дозах, эквивалентных анальгетическому эффекту, фенадон в сравнении с морфином оказывает менее выраженное седативное, снотворное и миотическое действие, в меньшей степени угнетает дыхание. В то же время, по экспериментальным данным, фенадон примерно в 10 раз более токсичен, чем морфин. Средняя смертельная доза (LD_{50}) фенадона при подкожном введении мышам колебалась от 34 до 54 мг/кг, при внутривенном введении — составляла 20 мг/кг (Schauhapp, 1952). Однако по широте терапевтического действия фенадон не только не уступает морфину, но даже несколько превосходит его. При подкожном введении крысам минимальная смертельная доза (LD_{50}) фенадона в 3,2 раза превышает среднюю эффективную анальгетическую дозу, тогда как у морфина соотношение этих показателей составляет всего 2,6 раза (Janssen, Jageneau, 1958). Оба препарата примерно в одинаковых дозах проявляют угнетающее влияние на дыхание (Scott, 1946; Petersen, 1951).

Болеутоляющее и токсическое действие фенадона, как и морфина, устраняется налорфином (Cox, Weinstock, 1964; Grumbach, Chernov, 1965).

Фенадон в 2 раза сильнее, чем морфин, тормозит условнорефлекторную деятельность животных (Hill и др., 1966).

Фенадон может вызывать эйфорию, а при длительном применении — пристрастие и привыкание. Абстиненция, возникающая после прекращения длительного приема фенадона, протекает легче, чем в случае прекращения приема морфина.

Кроме того, фенадон смягчает морфинную абстиненцию, поэтому временную замену морфина фенадоном используют при лечении морфинизма (Isbell, Eisenman, 1948).

Фенадон, возбуждая, как и морфин, центры блуждающих нервов, урежает частоту сердечных сокращений и увеличивает тонус гладкой мускулатуры кишечника, желчного протока и других внутренних органов (Denton и др., 1948; Сгета и др., 1965). Эти эффекты удается предотвратить ваготомией или атропинизацией (Chen, 1948).

При внутривенном введении фенадон вызывает кратковременный гипотензивный эффект, который почти отсутствует у спинальных животных и, по-видимому, связан с угнетающим влиянием вещества на сосудодвигательный центр и сердечную мышцу (Б. И. Легостев, М. К. Созина, 1950; Schaumann, 1952).

В токсических дозах фенадон подобно морфину вызывает у мышей двигательное возбуждение и эрекцию хвоста, что связывают со стимуляцией спинного мозга (Chen, 1948).

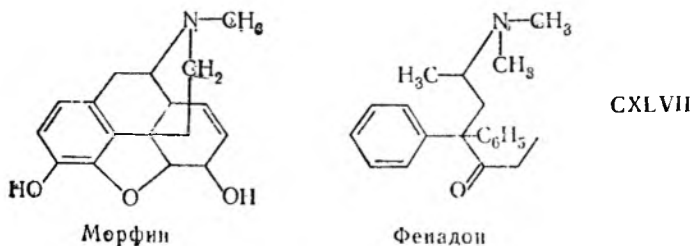
В анальгетических дозах фенадон, как и морфин, вызывает у мышей расширение зрачка. Между анальгетической и мидриатической активностью морфиноподобных анальгетиков в опытах на мышцах найдена тесная корреляция (Janssen, Jagepeau, 1956). Механизм мидриатического действия фенадона и других морфиноподобных веществ не известен.

После введения внутрь или под кожу фенадон быстро всасывается в кровь и распределяется в тканях, подобно морфину. В организме фенадон быстро разрушается, главным образом путем N-деметилирования, и выделяется почками и кишечником преимущественно в виде метаболитов; в неизменном виде выделяется менее 10% принятой дозы фенадона (Hardy, Howell, 1965).

Применяемый на практике фенадон представляет рацемическую смесь. Фармакологическая активность определяется почти исключительно левовращающим изомером, который по угнетающему действию на болевой и дыхательный центры в опытах на животных был в 25 раз сильнее, чем правовращающий изомер (Thorp и др., 1947; Scott и др., 1948). Даже в эквивалентных анальгетических дозах l-изомер оказывал более сильное и длительное наркотическое действие, чем d-изомер. Как анальгетик l-изомер фенадона был вдвое активнее, чем рацемат (Eddy и др., 1950). Токсическое же действие изомеров меньше связано с их оптической активностью. Разница в токсичности изомеров и рацемата, которая оценивалась

по величине LD₅₀, была незначительной. При подкожном и внутрибрюшинном введении l-изомер был только в 2 раза токсичнее, чем d-изомер (Bianchi, Franceschini, 1954; Veatch и др., 1964).

Полагают, что молекула фенадона компактно расположена в пространстве и удерживается в определенной пространственной конформации, имеющей некоторое сходство с молекулой морфина (CXLVI). Фенильные радикалы придают жесткость и устойчивость молекуле фенадона и обеспечивают тесное взаимодействие ее с рецептором (Beckett, 1956; Beckett, Casy, Harper, 1956).



Замена хотя бы одного фенильного радикала на метильный вызывает исчезновение анальгетического эффекта. Это объясняется тем, что недостаточные размеры метильной группы не позволяют удержать алифатическую цепочку в прежнем положении (Burckhalter, Johnson, 1951). Замена фенила на любые другие алкильные радикалы также приводит к потере болеутоляющего действия (Chen и др., 1948). Если же вместо фенильного радикала в молекулу фенадона вводится гетероциклический радикал, имеющий размер примерно того же порядка и те же химико-стерические свойства, например остаток пиридина или тиофена, то анальгетическая активность соединения сохраняется (Ehrhart и др., 1957; Nobles, Blanton, 1964). Однако замещение фенильной группы циклогексилом значительно ослабляет активность вещества. Замена фенильных радикалов на бензильные вызывает полную утрату активности (Chen, 1948).

Замещение водорода в одной или обеих фенильных группах различными простыми радикалами (CH₃, CH₃O, HO, Cl, Br) уменьшает или устраняет анальгетическую активность (Sander, 1954). Перемещение одного или обоих фенильных радикалов молекулы фенадона к соседним

углеродным атомам приводит к утрате болеутоляющего действия (Chen, 1954).

Существенное значение имеет кетогруппа, замещение которой на карбоксил и последующая эстерификация уменьшают силу анальгетического действия производных фенадона. Замещение кетогруппы на гидроксил также вызывает ослабление активности. Аминоспирт, соответствующий фенадону, в 9 раз менее активен и в 3 раза токсичен, чем фенадон (Eddy и др., 1950, 1952). Не меньшее значение имеет наличие и характер аминогруппы. Производные фенадона, лишённые аминогруппы, полностью теряют анальгетическую активность (Chen, 1948).

Замещение диметиламиногруппы фенадона на диэтиламиногруппу приводит к значительному снижению активности (Ofner, Walton, 1950). Если же диэтиламиногруппа замыкается с образованием пирролидинового кольца, то анальгетическая активность восстанавливается почти до уровня фенадона. Активность сохраняется при введении пиперидина и увеличивается при наличии морфолиновой группы.

Морфолиновый аналог фенадона, известный за рубежом под названиями фенадоксон, гептазон, гептальгин (см. табл. 53, соединение № 6), в опытах на крысах был в 2—3 раза сильнее, чем фенадон, однако уступал ему по длительности анальгетического действия. У собак гептазон был вдвое менее активен, чем фенадон (Attenburgow и др., 1949; Winter, Flataker, 1950). По величине средней смертельной дозы гептазон менее токсичен, чем фенадон, однако у него сильнее выражено угнетающее действие на дыхательный центр, особенно при внутривенном введении (Basil и др., 1950).

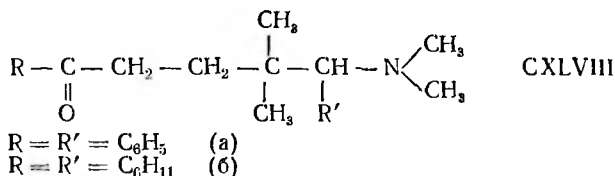
Пиперидиновый аналог фенадона, известный под названием дипипадон или пипадон (см. табл. 53, соединение № 4), в опытах на кроликах проявлял обезболивающий эффект в 3 раза более сильный, чем морфин (Kubota, Kaku, 1959). В хирургической клинике пипадон применялся в качестве анальгетического средства в дозе 20—25 мг в вену в послеоперационном периоде (Johnston, 1958; Lamougeux и др., 1959).

Дальнейший переход к 7- и 8-членным азотсодержащим гетероциклам приводит к потере активности. Производные фенадона, имеющие в аминогруппе остаток гексаметиленмина или гептаметиленмина, обладают очень слабой болеутоляющей активностью (Blicke, Tsao,

Оптимальной длиной углеродной цепи, связанной с кетогруппой фенадона, являются два углеродных атома. Укорочение, удлинение или разветвление этой части алифатической цепи приводит к снижению анальгетической активности (Bockmühl, Ehrhart, Schaumann, 1948; Sander, 1954).

Установлены некоторые общие закономерности, свойственные анальгетикам с различной химической структурой. В частности, показано, что их объединяет общность определенных межатомных расстояний. Так, в молекуле фенадона первый углеродный атом в N-алкильной цепи находится на расстоянии 5—6 Å от ароматического углерода, соединяющего кольцо с алифатической цепью, и на расстоянии 7—8 Å от кислорода кетогруппы. В молекуле морфина, лидола и других анальгетиков те же атомы удалены друг от друга на такое же расстояние (Schueler и др., 1949; Н. А. Преображенский, Э. И. Генкин, 1953). Значение указанных межатомных расстояний в молекуле фенадона подтверждается тем, что анальгетическая активность понижается при удалении или укорочении алифатической цепи между четвертичным углеродным атомом и атомом азота (Gego, 1954). Перемещение кетогруппы также приводит к падению активности. Амино- и кетогруппа должны быть расположены на противоположных сторонах от четвертичного углеродного атома; если кето- и аминогруппа находятся по одну сторону от дифенильного углеродного атома, то анальгетическая активность соединения исчезает (Chen, 1948).

Действительно, δ-аминокетонные аналоги фенадона не проявляют болеутоляющего действия (Durge и др., 1949; Ofner, Walton, 1950).



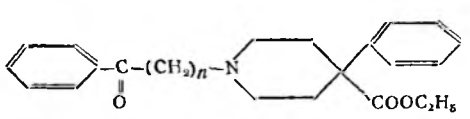
Среди δ-аминокетонов (CXLVIII), синтезированных американскими химиками (Goldhamer и др., 1966), наибольшая активность, равная коденну, обнаружена у соединений с фенильным и циклогексильным радикалом.

Болеутоляющий и токсический эффекты этих веществ устраняются налорфином (Wilson, Pircio, 1965).

Сравнительно недавно в лаборатории Янсена (Janssen и др., 1959, 1960) был синтезирован ряд аминокетонов — производных лидола. Среди них наиболее выраженным болеутоляющим действием обладал β-аминокетон R 951 (табл. 54). В опытах на крысах он был в

Таблица 54

СРАВНИТЕЛЬНАЯ АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
АМИНОКЕТОНОВ — ПРОИЗВОДНЫХ ЛИДОЛА

		Относительная анальгетическая активность ¹ (актив- ность лидола равна 1)
Шифр соединения	—(CH ₂) _n —	
R 992	CH ₂	0,3
R 951	CH ₂ CH ₂	275
R 1187	CH ₂ CH ₂ CH ₂	19
R 1336	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	3
R 1204	CH(CH ₃)	0,6
R 1133	CH ₂ CH(CH ₃)	2,5
R 960	CH(CH ₃)CH ₂	1,5

¹ По данным Janssen, Eddy (1960), Janssen и др. (1960), Rossels (1964).

1346 раз активнее лидола (Carabateas, Grumbach, 1962). Анальгезия наступала после подкожного введения R 951 в дозе 0,1—0,5 мг/кг. По сравнению с лидолом β-аминокетон R 951 в 3—12 раз более токсичен при внутривенном введении, примерно равен ему по токсичности при подкожном введении и менее токсичен при введении внутрь. Болеутоляющее действие соединения R 951 развивается быстрее и продолжается дольше, чем у лидола. Угнетение дыхания, наступающее под влиянием R 951, выражено в меньшей степени, чем у лидола. После кожного введения R 951 в дозе 8—10 мг/кг у животных развивается наркоз, позволяющий оперировать их. Лидол не вызывал полного наркоза даже в дозе 40 мг/кг. Действие соединения R 951, как и лидола, устраняется налорфином (Janssen и др., 1958).

Укорочение, удлинение или разветвление углеродной цепи, связывающей кето- и аминокетонную группу, приводит к резкому уменьшению анальгетической активности производных лидола (см. табл. 54).

Интересно отметить, что при переходе от β -аминокетона R 951 к γ -аминокетону R 1187 происходит не только количественное, но и качественное изменение фармакологической активности: соединение R 1187 — производное бутирофенона проявляет не только морфиноподобное болеутоляющее действие, но и нейролептические аминазиноподобные свойства. Последующая замена карбэтоксигруппы, характерной для лидола, на гидроксил приводит к устранению морфиноподобных свойств и усилению нейролептической активности производных бутирофенона (Janssen, 1962, 1967).

Действие галоперидола и других производных бутирофенона, хотя они и подавляют болевые рефлексы мышечной при термическом раздражении (Simard-Savoie и др., 1965), не является специфическим, так как оно проявляется в довольно высоких дозах, влияющих на поведение животных, и не устраняется антагонистом морфина — налорфином. С помощью чувствительной методики термического раздражения хвоста крысы, погруженного в теплую (55°) воду, удалось показать, что нейролептики практически не активны: в отличие от морфиноподобных веществ они не тормозят рефлекторную реакцию отдергивания хвоста (Janssen, Niemegeers, Dony, 1963).

Данные о влиянии галоперидола на анальгетический эффект морфиноподобных веществ противоречивы. Одни авторы (Boissier, Raghu, 1960) не обнаружили потенцирующего влияния его на анальгетическое действие морфина, другим (А. Б. Лейтман, 1967) удалось показать усиление обезболивающего эффекта промедола под влиянием галоперидола.

Таким образом, высокая анальгетическая активность свойственна γ -аминокетонам — дифенильным производным аминокетона и аминокетона.

Глава IX

АМИНОКЕТОНЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОБМЕН ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ

Влияние аминокетонов на обмен веществ в организме и биохимические механизмы их действия изучены недостаточно. Однако к настоящему времени в этом классе соединений найден ряд веществ, вмещающихся в различные метаболические процессы, в связи с чем некоторые из них нашли практическое применение в качестве лекарственных препаратов (фепранон, метопирон и др.).

По химической структуре аминокетоны имеют сходство с некоторыми естественными продуктами жизнедеятельности организма. Не удивительно, что, вступая в биохимические реакции, аминокетоны оказывают то или иное воздействие на метаболические процессы.

Примером может служить α -аминокетон адреналон, имеющий структурное сходство с соответствующим аминоспиртом адреналином. Сравнение их фармакологических свойств уже проводилось ранее (см. главу I, § 1). Представляет интерес действие этих соединений на обмен веществ, в частности влияние на синтез и накопление норадреналина в тканях.

Многими исследователями в последнее время обнаружено, что парентеральное введение адреналина вызывает у животных значительное снижение норадреналина в сердце, мышцах и других органах с симпатической иннервацией. Одновременно количество адреналина в этих же органах увеличивается. По-видимому, под влиянием введенного адреналина происходит высвобождение норадреналина из запасных гранул, расположенных в окончаниях симпатических нервов, а вместо вытесненного норадреналина накапливается адреналин, причем количество его почти точно соответствует вытесненному норадреналину, так что общее содержание катехолами-

нов в тканях существенно не изменяется (Anden, 1964, и др.).

Аналогичное влияние на содержание норадреналина в тканях оказывают и некоторые другие симпатомиметические амины, в том числе адреналон. У крыс через 2—6 часов после внутрибрюшинной инъекции адреналона в дозе 40 мг/кг содержание норадреналина в сердце уменьшалось примерно наполовину от исходного уровня. В этом отношении адреналон был в 20 раз слабее, чем адреналин, который, как отмечалось, вызывал тот же эффект в дозе 2 мг/кг (Anden, 1964).

Механизм действия адреналона, вызывающего подобно адреналину истощение запасов норадреналина в тканях, выяснен недостаточно. Возможно, что здесь играет роль способность адреналона тормозить синтез норадреналина. Следует отметить, что адреналон угнетает активность фениламин- β -гидроксилазы — фермента, с помощью которого осуществляется образование норадреналина и его предшественника — допамина. В опытах *in vitro* адреналон в концентрации 0,2 μ М/мл на 50% тормозил образование норадреналина из допамина, взятого в качестве субстрата (Goldstein и др. 1960). Это действие адреналона сохраняется и в целом организме. Когда кроликам на фоне действия адреналона вводили допамин, меченный по водороду (H^3), содержание норадреналина- H^3 в сердце, печени и селезенке было почти вдвое ниже, чем в контроле (Goldstein и др., 1962).

Таким образом, адреналон, обладающий умеренным симпатомиметическим действием, вместе с тем является активным ингибитором синтеза адренергического медиатора.

§ 1. Аминокетоны, усиливающие трофические процессы в организме

К механизмам, обеспечивающим приспособление организма к постоянно изменяющимся условиям внешней среды, относится трофическая функция нервной системы. Важную роль в регуляции трофических процессов играет симпатическая нервная система. По данным Л. А. Орбели, влияние симпатической нервной системы выражается в повышении или понижении возбудимости того или иного органа и ткани (адаптационное влияние) вследствие

изменения обменных процессов (трофическое влияние), что создает определенный фон для проявления деятельности специфической функциональной иннервации. В целом организме адаптационно-трофическое влияние симпатической системы осуществляется при участии адреналина, а также других медиаторов и гормонов. Эти положения явились отправным пунктом при изыскании веществ, которые оказывают стимулирующее влияние на трофические процессы организма. Поиск таких веществ проводился в лаборатории А. Н. Кудрина среди β -аминокетонов, синтезированных на кафедре органической химии Московского университета (А. Н. Кудрин, А. Н. Кост, В. В. Ершов, 1962).

О стимулирующем влиянии веществ на трофическую функцию вегетативной нервной системы судили по их способности повышать температуру тела у животных, увеличивать чувствительность сердечной мышцы к адреналину и устранять угнетающее действие аминазина на центральную нервную систему.

Всего было изучено 13 β -аминокетонов алифатического и ароматического ряда (табл. 55).

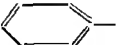



Изученные соединения обладают невысокой токсичностью: абсолютно смертельные дозы при подкожном введении крысам находятся в пределах 100—500 мг на 1 кг веса. При введении соединений в дозах, которые в 10—20 раз меньше смертельных, поведение животных заметно не изменялось. 2% растворы веществ не вызвали местного раздражающего и анестезирующего действия.

Гипертермический эффект изучали в опытах на кроликах. Температуру тела измеряли ртутным максимальным термометром в прямой кишке до введения вещества и в течение 3 часов после его введения. Животные находились при комнатной температуре 18°. У контрольных животных без введения вещества температура тела колебалась в течение 3 часов в пределах 0,3°.

Большинство изученных соединений после внутривенного или подкожного введения в дозах, которые были в 30—50 раз меньше смертельных, вызывали повышение температуры тела у кроликов в пределах 1° в течение 2—3 часов.

Наибольший гипертермический эффект оказывали алифатические β -аминокетоны А-19, А-21, А-24 (см. табл. 55).

ХИМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
НЕКОТОРЫХ β-АМИНОКЕТОНОВ,
УСИЛИВАЮЩИХ ТРОФИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В ОРГАНИЗМЕ

Шифр соединения	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}'')_2 \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{R}' \end{array}$			Изменение температуры тела в градусах	Увеличение чувствительности изолированного сердца к адреналину в %		Антагонизм с амиазинном	LD ₅₀ в мг/кг при подкожном введении крысам
	R—	R'	N (R'') ₂		амплитуда	частота сокращений		
A-19	(CH ₃) ₃ ≡C—	H	N(CH ₃) ₂ ·HCl	+1	35	20	++	500
A-20	(CH ₃) ₃ ≡C—	H	N(C ₂ H ₅) ₂ ·HCl	+0,6	40	80	+	400
A-21	CH ₃ —CH ₂ —	CH ₃	N(CH ₃) ₂ ·CH ₃ J	+1,2	100	35	++	400
A-24	(CH ₃) ₃ ≡C—	H	N(CH ₃) ₂ ·CH ₃ J	+1,0	68	10	+	300
A-25	CH ₃	изо-C ₃ H ₇	N(CH ₃) ₂ ·CH ₃ J	+0,3	40	40	+	200
A-26	CH ₃	изо-C ₃ H ₇	N(C ₂ H ₅) ₂ ·HCl	+0,7	50	17	0	300
A-27	CH ₃	изо-C ₃ H ₇	N(CH ₃) ₂ ·HCl	+0,4	30	50	0	100
A-28	CH ₃ CH ₂	CH ₃	N(CH ₃) ₂ ·HCl	+0,7	15	50	++	500
A-15		H	N(CH ₃) ₂ ·HCl	-0,8	35	40	0	200
A-16	CH ₃ - 	C ₂ H ₅	N(CH ₃) ₂ ·HCl	+1,3	25	8	+	500
A-22	CH ₃ - 	H	N(CH ₃) ₂ ·HCl	+0,5	60	30	0	400
A-23	CH ₃ O- 	H	N(CH ₃) ₂ ·HCl	0	50	15	0	200
A-17	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		N(CH ₃) ₂ ·CH ₃ J	+0,8	80	35	++	400

Жирноароматические β-аминокетоны обычно были менее активны в этом отношении, а соединение A-15 вызывало даже снижение температуры тела животных. β-Аминокетон с метоксильной группой в пара-положении у ароматического кольца (A-23) не изменял температуру тела, введение же метильной группы в ароматическое кольцо (A-22) и особенно бокового радикала в

α -положение к кетогруппе (А-16) способствовало появлению и усилению гипертермического действия.

Повышение температуры тела у животных, вызванное β -аминокетонами, устраняется амидопирином (пирамидоном). По-видимому, гипертермический эффект изученных соединений, по крайней мере, частично, связан с возбуждением трофических центров.

Все изученные β -аминокетоны в малых концентрациях ($1 \cdot 10^{-5}$ — $1 \cdot 10^{-6}$ г/мл) не нарушают деятельности изолированного сердца лягушки, но отчетливо усиливают действие пороговой концентрации адреналина, который был применен как индикатор состояния адаптационно-трофических процессов в сердечной мышце.

Одни соединения, особенно йодметилаты β -аминокетонов, в большей степени потенцировали стимулирующее действие адреналина на амплитуду, другие — на частоту сердечных сокращений. Наибольшее усиление инотропного эффекта адреналина вызывали соединения А-21, А-17, А-24, А-22, А-26. Действие этих β -аминокетонов на хронотропный эффект адреналина выражено незначительно. Наибольшее потенцирование хронотропного эффекта пороговой дозы адреналина вызывали хлоргидраты β -аминокетонов — соединения А-20, А-27, А-28.

На сосудистую систему лягушки изученные β -аминокетоны действовали по-разному. Алифатические β -аминокетоны обычно вызывали умеренное сужение сосудистого ложа и не изменяли сосудосуживающего эффекта адреналина. Аналогичным образом действовали и жирноароматические β -аминокетоны, за исключением соединений А-15 и А-16, которые вызывали отчетливое расширение сосудов и полностью устраняли сосудосуживающее действие адреналина.

Косвенным показателем стимулирующего влияния изученных соединений на трофические центры является их антагонизм с аминазином. Аминазин применялся как вещество, тормозящее обменные процессы в тканях организма и угнетающее адренергические образования ретикулярной формации ствола головного мозга. Аминазин вводили крысам подкожно в дозе 100 мг/кг, вызывающей гибель всех животных. Через 30 минут после инъекции аминазина крысам вводили исследуемые вещества в дозах, которые были в 10—20 раз меньше смертельных. Подопытные животные находились при комнатной температуре (около 18°).

Некоторые из алифатических β -аминокетонов (соединения А-17, А-19, А-21, А-28) уменьшали токсичность аминазина, повышая выживаемость животных до 50%. Антагонизм с аминазином уменьшается при замене у веществ диметиламиногруппы на диэтиламиногруппу (см. табл. 55, соединения А-19 и А-20). Внутривенное введение указанных соединений в дозе 10 мг/кг ускоряет пробуждение животных, погруженных в сон аминазином (10 мг/кг в вену). Антагонизм β -аминокетонов с аминазином может быть связан с их активирующим влиянием на деятельность центральной нервной системы и повышением обменных процессов в тканях. В механизме этого действия, возможно, имеет значение адреносенсибилизирующий эффект β -аминокетонов, повышающих чувствительность клеточных структур к адреналину.

Таким образом, среди β -аминокетонов обнаружены вещества, способные повышать температуру тела животных, увеличивать чувствительность сердца к пороговой концентрации адреналина и препятствовать угнетающему действию аминазина на центральную нервную систему. Эти виды действия β -аминокетонов, являясь следствием усиления обмена в тканях, могут создавать благоприятные условия для протекания трофических процессов.

§ 2. Аминокетоны с анорексигенным действием

К числу аминокетонов, обладающих анорексигенным действием, т. е. способностью угнетать аппетит, относится фепранон. Он представляет собой α -диэтиламинопропиофенон.

По химическому строению и фармакологическим свойствам фепранон имеет некоторое сходство с фенамином. Последний, как известно, является стимулятором центральной нервной системы. Одним из видов действия фенамина на организм является вызываемое им понижение аппетита. После приема фенамина быстрее, чем обычно, наступает чувство насыщения, что дает возможность ограничить количество принимаемой пищи и добиться снижения веса у людей, страдающих ожирением.

Однако эти виды действия фенамина не имеют широкого практического применения из-за сопутствующего стимулирующего влияния его на центральную нервную

систему и периферические адренергические структуры, возбуждение которых приводит к развитию побочных эффектов (бессонница, нарушения сердечной деятельности, повышение артериального давления и др.).

Фепранон обладает более избирательным анорексигенным действием, чем фенамин.

В эксперименте на животных фепранон понижает аппетит без возбуждения центральной нервной системы. У крыс и собак, голодавших в течение 3 дней до опыта, внутривентрикулярная инъекция фепранона в дозе 5—10 мг/кг вызывала значительное понижение потребности в пище в течение 3—4 часов (Brunckow, 1959; Cahen и др., 1962; Carpi, Giaroli, 1966).

В эффективных дозах фепранон не только не вызывал возбуждения центральной нервной системы, но и оказывал умеренный седативный эффект. В отличие от фенамина фепранон понижал двигательную активность мышей и крыс, не уменьшал длительности гексеналового наркоза, не усиливал спонтанную агрессивность, вызванную у мышей длительной изоляцией (Melander, 1960, 1961). Только в дозе, в 50 раз превышающей минимальную анорексигенную, фепранон увеличивал двигательную активность животных (Boissier, 1962).

Фенамин оказывал анорексигенный эффект в меньших дозах (2—5 мг/кг) по сравнению с фепраноном, однако при этом наблюдалось отчетливое возбуждение центральной нервной системы.

Фепранон оказывает слабо выраженное влияние на сердечно-сосудистую систему. У наркотизированных кошек внутривенная инъекция фепранона вызывает только слабое и постепенное повышение артериального давления, тогда как фенамин оказывает значительный прессорный эффект (Carpi, Giaroli, 1964; Le Douarec, Schmitt, 1964).

По сравнению с фенамином фепранон почти не обладает способностью тормозить активность моноаминоксидазы (Melander, 1960, 1961).

Фепранон значительно менее токсичен, чем фенамин (Peterson и др., 1964). Доза фепранона, вызывающая гибель половины подопытных животных (LD_{50}), составляла при внутривентрикулярном введении крысам 280 мг/кг, а при введении внутрь — 400 мг/кг, что в 2—3 раза выше, чем LD_{50} фенамина. LD_{50} фепранона при внутривентрикулярном введении мышам составляла 136 мг/кг, тогда

как LD₅₀ фенамина — 51 мг/кг. При групповом содержании мышей токсичность фенамина возрастала в 7 раз, токсичность же фепранона в этих условиях существенно не изменялась (Cahen и др., 1962; Carpi, Giaroli, 1964).

Таким образом, фепранон хотя и уступает фенамину по анорексигенной активности, однако оказывает значительно менее выраженное возбуждающее влияние на центральную нервную систему и периферические адренорецепторы.

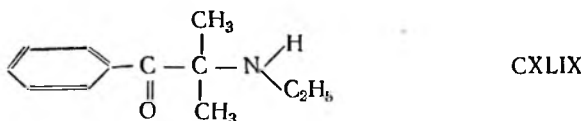
Механизм анорексигенного действия фепранона связывают с влиянием на центры гипоталамической области, регулирующие чувство насыщения. Считают также, что фепранон уменьшает тягостное чувство голода, которое испытывает пациент при переходе на диету низкой калорийности (Fineberg, 1967).

Основным показанием к применению фепранона является экзогенное (алиментарное) ожирение. Лечение проводят в сочетании с малокалорийной диетой. Наибольшее угнетение аппетита и снижение веса исследуемых наблюдаются в первые дни и недели приема фепранона; с течением времени эффект уменьшается, поэтому длительно препарат не назначают. Обычно курс лечения продолжается 6—10 недель.

Фепранон обычно хорошо переносится исследуемыми (Kallos, Kallos-Deffner, 1960). В некоторых случаях отмечаются такие побочные явления, как бессонница, сухость во рту, запор (Н. В. Сибиркин, Т. А. Савичева, 1965; Decina, Tanyol, 1960). Описан случай повышенной индивидуальной чувствительности к фепранону, когда прием даже одной таблетки вызывал снижение вольтажа зубцов электрокардиограммы и извращение зубца T (Mathewson, 1960). Изредка встречаются случаи привыкания и пристрастия к фепранону (диэтилпропиону), которые наблюдались при длительном бесконтрольном применении препарата (Clein, Benady, 1962; Kuenpssberg, 1962, Carlan, 1963). Описаны случаи токсических психозов при передозировке фепранона, когда больные, страдающие ожирением, особенно молодые женщины, стремясь похудеть, принимали ежедневно несколько десятков и даже сотен таблеток препарата (Kallant, 1966).

Кроме фепранона, ряд других аминокетонов обладает анорексигенным действием. В США запатентован α -аминокетон, который близок по химическому строению к фепранону, но в отличие от него является производным

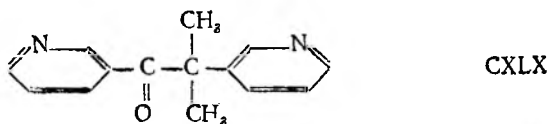
изобутирофенона (CXLIX). Этот препарат, предложенный для подавления аппетита, умеренно стимулирует центральную нервную систему и понижает артериальное давление (L'Italien, 1965).



Анорексигенный эффект отмечен у галоперидола, дроперидола и других γ -аминокетонов, обладающих нейролептической активностью (Divgy и др., 1959; Janssen и др., 1963). Так, галоперидол уменьшал потребление пищи и снижал вес тела у крыс при введении в дозе 0,25—8 мг/кг (Opitz, Akinlaja, 1966). Очевидно, механизм анорексигенного действия этих γ -аминокетонов иной, чем у фепранона, и связан с их нейролептической активностью. Возможно, здесь имеет также значение влияние этих препаратов на обмен веществ. В частности, недавно установлено, что длительное применение триперидола вызывает значительное снижение содержания холестерина в крови у больных (Simpson, Cooper, 1966). Не исключено, что среди аминокетонов будет найден препарат с избирательным гипохолестеринемическим действием.

§ 3. Аминокетоны, угнетающие биосинтез кортикостероидных гормонов

В процессе поиска веществ, угнетающих биосинтез кортикостероидных гормонов, был получен метопирон (CXLX), представляющий собой 2-метил-1,2-бис-(3-пиридил)-1-пропанон (Chart, Sheppard, Allen, Bencze, Gaunt, 1958):



Метопирон (метиранон; SU-4885)

Под влиянием этого аминокетона снижается выработка основных гормонов коры надпочечника — кортизола, кортикостерона и альдостерона. Механизм действия ме-

топирона заключается в избирательном угнетении активности 11- β -гидроксилазы. Этот фермент катализирует образование кортизола и кортикостерона из их предшественников путем гидроксилирования стероидного ядра в 11-м положении (см. табл. 56).

Таблица 56

СХЕМА БИОСИНТЕЗА КОРТИКОСТЕРОИДОВ В ОРГАНИЗМЕ И МЕСТО ПРИЛОЖЕНИЯ ДЕЙСТВИЯ МЕТОПИРОНА — ИНГИБИТОРА 11 β -ГИДРОКСИЛАЗЫ



У собак после внутривенного введения метопирона в дозе 75 мг/кг содержание кортикостерона и кортизола в венозной крови, оттекающей от надпочечников, уменьшалось на 90% по сравнению с исходным уровнем. Одновременно в крови появлялись предшественники этих гормонов — 11-дезоксикортикостерон и 17-окси-11-дезоксикортикостерон, которые в обычных условиях обнаружить не удается. Действие метопирона начиналось через 10—15 минут после инъекции и продолжалось около 8 часов (Jepkins и др., 1958).

Минимальная эффективная доза метопирона при внутривенном введении составляла 5 мг/кг. Препарат сохранял активность и при введении в желудок (Chart и др., 1958).

При перфузии меченого прогестерона через изолированный бычий надпочечник в оттекающей жидкости оп-

ределялись только конечные продукты его превращения — кортизол и кортикостерон. При добавлении же метопирона процесс выделения кортизола и кортикостерона прекращался, в перфузате обнаруживались только промежуточные продукты превращения прогестерона — 11-дезоксикортикостерон, 17-окси-11-дезоксикортикостерон и 17-оксипрогестерон, в образовании которых принимали участие 17 α -гидроксилаза и 21-гидроксилаза (см. табл. 56). Эти опыты свидетельствуют о том, что метопирон не влияет на процесс гидроксилирования стероидов в 17-м и 21-м положении, а избирательно угнетает лишь 11 β -гидроксилазу (Harold и др., 1965).

В хронических опытах при длительном введении метопирона в дозах, подавляющих секрецию адреналовых стероидов, у животных наблюдалось увеличение веса надпочечных желез и гипертрофия пучковой зоны коры надпочечников, в которой происходит синтез кортикостероидных гормонов. Гипертрофия надпочечников объясняется усилением секреторной активности гипофиза, в передней доле которого при введении метопирона отмечается пролиферация хромофобных клеток, вырабатывающих АКТГ (Bugnon, 1961). Стимулирующее действие метопирона на секрецию АКТГ подавляется введением дексаметазона или преднизолона, а также ангиотензина (Reichelt и др., 1964).

Через 2 недели после ежедневного введения метопирона в дозе 50 мг/кг у морских свинок заметно повышалось содержание гистамина в легких и других органах, что связано с торможением секреции кортизола, действие которого, как известно, направлено, в частности, на снижение содержания гистамина в тканях (Kovacs, 1965).

В дозах, которые требуются для угнетения функции надпочечников, метопирон существенно не изменял общего состояния и поведения животных. Лишь в больших дозах, порядка 300—400 мг/кг, он оказывал токсическое действие.

При ежедневном введении метопирона внутрь в дозе 200 мг/кг в течение 4 недель у собак отмечали двигательную атаксию, саливацию и явления угнетения центральной нервной системы. Однако гибели животных и развития надпочечниковой недостаточности у животных не наблюдали. Содержание электролитов — ионов калия и натрия в плазме оставалось в пределах нормы (Chart и др., 1958).

При однократном введении метопирона в дозе, не превышающей 100 мг/кг, содержание адреналина в надпочечниках у крыс существенно не изменялось. Однако в токсических дозах (300—500 мг/кг) метопирон значительно снижал содержание адреналина. Механизм угнетающего влияния метопирона на мозговой слой надпочечника не ясен (Roffi, 1965).

После введения метопирона повышается чувствительность животных к инсулину. На функцию половых желез метопирон не влияет (Chart и др., 1958).

В опытах на мышах было установлено, что метопирон в дозе 300—400 мг/кг угнетает центральную нервную систему и вызывает состояние, напоминающее наркоз, продолжительностью 2—4 часа. Одновременно с этим наблюдалась гибель части животных. Чувствительность мышей к летальной дозе метопирона зависела от времени суток и была наибольшей во второй половине дня между 16 и 20 часами (Ertel и др., 1964).

Некоторые авторы отмечают угнетающее влияние метопирона на сердечно-сосудистую систему. У собак при внутривенном вливании метопирона со скоростью 1—6 мг/кг в минуту наблюдалось угнетение сократительной функции миокарда и понижение артериального давления. Этот эффект метопирона сохранялся в присутствии кортизола и, по-видимому, не связан с угнетением функции коры надпочечников (Lefler, Nadzam, 1964).

Кровоток в надпочечной железе под влиянием метопирона не изменялся (Chart и др., 1958).

Метопирон в концентрации 10^{-3} г/мл ослаблял, а в концентрации 10^{-5} г/мл усиливал сокращения изолированного сердца жабы. Действие адреналина на сердце не изменялось под влиянием метопирона (Liquori и др., 1961, 1964).

В клинике метопирон применяется в качестве диуретического средства для лечения отеков, связанных с нарушениями сердечной деятельности, при асцитах в связи с циррозом печени и при отеках другого происхождения. Механизм диуретического действия метопирона связан с угнетением секреции кортикостероидов, в частности минералокортикостероида альдостерона, который активно участвует в регулировании обмена электролитов и вызывает задержку в организме ионов натрия и хлора. Под влиянием метопирона повышалось выделение натрия с мочой, уменьшалось выделение калия и увеличивался

диурез (Campanacci, Liquori, 1961). Метопирон назначают одновременно с преднизолоном или дексаметазоном, чтобы уменьшить гиперсекрецию АКТГ и тем самым предупредить избыточное выделение дезоксикортикостерона, который является одним из предшественников альдостерона и подобно ему обладает минералокортикоидным действием (Hierholzer, 1964; Davies и др., 1964). Диуретический эффект метопирона усиливается при сочетании его с салуретиками (например, гидрохлоротиазид) и с антагонистами альдостерона (спиронолактон). В некоторых случаях метопирон оказывает диуретическое действие при отсутствии эффекта от других диуретиков (Schröder, 1962; Franklen и др., 1962).

Предлагается использовать метопирон для оценки функционального состояния передней доли гипофиза. У здоровых лиц после введения метопирона наблюдается снижение уровня 17-оксикортикостероидов в плазме с последующим повышением его вследствие гиперсекреции АКТГ. У больных с недостаточностью гипофиза фаза повышения уровня 17-оксикортикостероидов отсутствует или выражена слабее, чем в норме (Bissel и др., 1959; Farmer и др., 1961).

ЛИТЕРАТУРА

а) Отечественная

- Аврамов Л. Р. Сборник научно-практических работ врачей лечебно-профилактических учреждений 4-го Главного управления Министерства здравоохранения СССР. Изд. «Медицина». М., 1966, 255.
- Авруцкий Г. Я. В кн.: Вопросы психофармакологии. Труды Государственного научно-исследовательского института психиатрии. М., 1962, 363.
- Авруцкий Г. Я. Журнал невропатол. и психиатр., 1963, 63, 3, 418.
- Авруцкий Г. Я. Современные психотропные средства и их применение в лечении шизофрении. Изд. «Медицина». М., 1964.
- Авруцкий Г. Я., Гурович И. Я., Александровский Ю. А. Журн. невропатол. и психиатр., 1963, 63, 1, 87.
- Александровский Ю. А. В кн.: Психофармакология и лечение нервных и психических заболеваний. Л., 1964, 121.
- Амитин В. И. Фармакол. и токсикол., 1962, 25, 2, 224.
- Аммар Э. М. Фармакол. и токсикол., 1968, 31, 5, 597.
- Аммар Э. М., Кудрин А. Н. Фармакол. и токсикол., 1969, 32, 4, 415. — Они же, там же, 1969, 32, 5, 566.
- Андял Л. Венгерск. мед., 1968, 25, 35.
- Аничков С. В. Вестн. хир., 1926, 8, 24, 136.
- Аничков С. В. Физиол. журн. СССР, 1934, 17, 6, 1323.
- Аничков С. В. В кн.: Руководство по фармакологии (ред. Н. В. Лазарев). Медгиз. Л., 1961, т. I, 121 и 148.
- Барлоу Р. Введение в химическую фармакологию. Пер. с англ. М., 1959.
- Беленький М. Л., Германе С. К., Ратенберг Н. С. Тезисы докладов на IX съезде Всесоюзного общества физиологов, биохимиков и фармакологов. Минск, 1959, 2, 40.
- Беленький М. Л., Германе С. К., Арен А. К., Ваняг Г. Я. Докл. АН СССР, 1960, 134, 1, 217.
- Березин И. П. Здравоохр. Казахстана, 1953, 5, 24.
- Блажо Ш. Венгерск. мед., 1963, 8, 29.
- Бовдзей А. Ф. Сов. мед., 1941, 15—16, 29.
- Брице М. А., Цируле Д. Р., Кименис А. А. Изв. АН Латвийск. ССР, 1966, 7, 125.
- Вавильчева А. И. Сборник трудов Самаркандского медицинского института, 1965, т. 35, в. 5, 72.
- Веревкина И. В., Горкин В. З., Кост А. Н., Сагитуллин Р. С. Бюлл. exper. биол. и мед., 1964, 58, 12, 48.
- Виноградов В. В. Фармакол. и токсикол., 1968, 31, 1, 8.
- Виноградов В. В., Крылов С. С., Снегирев Е. А., Сысоева А. Ф., Хасабова В. А. Фармакол. и токсикол., 1967, 30, 2, 131.

- Владимиров Г. Е., Сытинский И. А. Успехи совр. биол., 1961, 51, 3.
- Воробьев В. Г. Фармакол. и токсикол., 1964, 27, 4, 424.
- Воробьев В. Г. В кн.: Труды научной конференции аспирантов и ординаторов I МОЛМИ. М., 1964, 337.
- Воробьев В. Г. В кн.: Фармакология и химия. Материалы к XI Всесоюзной фармакологической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения акад. Н. П. Кракова. М., 1955, 73.
- Воробьев В. Г. В кн.: Молекулярные основы болезней (тезисы докладов). I МОЛМИ Изд. «Медицина». М., 1965, 12.
- Воробьев В. Г. Действие нитропроизводных бета-аминокетонов на систему кровообращения при экспериментальной гипертонии. Дисс. канд. М., 1966.
- Воробьев В. Г., Слюсарь Н. Г. В кн.: Материалы конференции «Основы развития фармации и изыскание новых способов изготовления лекарств». I ММИ. М., 1967, 55.
- Воробьев В. Г., Федосеев А. Н., Гаврилова А. Д. Пат. физиол. и экспер. тер., 1964, 8, I, 46.
- Воронкова Е. В. В кн.: Боль и борьба с ней. Свердловск, 1966, 151.
- Гаврилова А. Д. Действие ветразица на коронарные сосуды и сосуды других органов. Дисс. канд. М., 1966.
- Гаврильева Л. П. Комбинированное действие строфантина и ветразица на сердце экспериментальных животных. Дисс. канд. М., 1966.
- Герег П., Спорни Л., Эзер Э. Фармакол. и токсикол., 1967, 30, 41.
- Германе С. К. Изв. АН Латвийск. ССР, 1960, 10, 129; 11, 127; 12, 153.
- Германе С. К. Влияние некоторых производных 2-амино-2-фенилиндандиона-1,3 на центральную нервную систему. Автореф. канд. дисс. Рига, 1961.
- Германе С. К. В кн.: Циклические β -дикетоны (под ред. Г. Я. Ванага). Рига, 1961, 359.
- Германе С. К. Изв. АН Латвийск. ССР, 1961, 1, 121.
- Германе С. К. Изв. АН Латвийск. ССР, 1965, 3, 116; 5, 102.
- Германе С. К., Кименис А. А. В кн.: Вопросы клинической неврологии и психиатрии. Тарту, 1965, т. 4, 110.
- Гладышева Т. А. Хирургия, 1945, 7, 9.
- Голиков С. Н., Локтионов С. И. Вестн. АМН СССР, 1963, 8, 77.
- Голиков С. Н., Локтионов С. И. Фармакол. и токсикол., 1964, 27, 6, 690.
- Горкин В. З. Вопр. мед. химии, 1964, 10, 2, 115.
- Давыдова О. Н. Влияние гашиша и диэтиламида лизергиновой кислоты на поведение экспериментальных животных и изыскание антагонистов этих веществ. Дисс. канд. М., 1968.
- Доби Ш. Венгерск. мед., 1962, 4, 27.
- Дубин Ф. Г. Фармакол. и токсикол., 1941, 4, 1, 43.
- Ершов В. В., Кост А. Н., Кудрин А. Н., Полякова Н. Б., Терентьев П. Б., Трошина А. Е., Успенский В. А., Шевелев В. Н. IX съезд Всесоюзного общества физиологов, биохимиков и фармакологов. М.—Минск, 1959, т. II, 108.
- Зайдлер Я. И., Кудрин А. Н. Фармакол. и токсикол., 1965, 28, 6, 662.

- Зайцев Г. П., Порядин В. Т., Нигматулина Г. Г. Венгерск. мед., 1968, 25, 67.
- Зайцева К. А. Фармакол. и токсикол., 1966, 29, 3, 305.
- Закусов В. В. Физиол. журн. СССР, 1933, 16, 694.
- Закусов В. В. Фармакология нервной системы. Медгиз. Л., 1953.
- Ирсакаева А. А. В кн.: Материалы конференции «Основы развития фармации и изыскание новых способов изготовления лекарственных и методов их исследования». I ММИ. М., 1967, 61.
- Ирсакаева А. А. Влияние синтетического ангиотензина-II на гладкую мускулатуру и изыскание его антогонистов. Дисс. канд. М., 1968.
- Ирсакаева А. А., Кудрин А. Н. Фармакол. и токсикол., 1968, 31, 4, 447.
- Ишекуц Б. Венгерск. мед., 1964, 10, 3.
- Кандаурова Ю. Н. В кн.: Вопросы клиники, патогенеза и лечения шизофрении. М., 1964, в. 1, 50.
- Кибяков А. В. Казанск. мед. журн., 1933, 5—6, 457.
- Кнолл И. В кн.: Фармакология нейротропных средств. Л., 1963, 105.
- Ковш О., Вискне В. Изв. АН Латвийск. ССР, 1965, 8, 115.
- Коган А. Х. Бюлл. exper. биол. и мед., 1959, 10, 109.
- Коган А. Х. Бюлл. exper. биол. и мед., 1961, 1, 112.
- Коган А. Х. Пат. физиол. и exper. тер., 1962, 6, 3, 79.
- Кончаловский М. П. Клинические лекции. М.—Л., 1935.
- Кост А. Н., Кудрин А. Н., Терентьев П. Б., Ершов В. В. Вестн. Моск. универс., 1960, серия 2, 3, 66.
- Круглов Н. А. БМЭ Изд. 2-е, 1963, т. 33, 593.
- Кудрин А. Н. Сравнительная эффективность дыхательных analeптиков при интоксикации гексеналом. Дисс. канд. М., 1948.
- Кудрин А. Н. Фармакол. и токсикол., 1950, 13, 4, 37.
- Кудрин А. Н. К вопросу о механизмах охранительного торможения, вызываемого снотворными наркотическими веществами. Дисс. докт. Рязань, 1955.
- Кудрин А. Н. В кн.: Материалы 17-й научной конференции Рязанского медицинского института по проблеме «Комбинированное медикаментозное лечение». Рязань, 1956, 24.
- Кудрин А. Н. В кн.: Новые методы диагностики, лечения и профилактики. I МОЛМИ. М., 1961, 104.
- Кудрин А. Н. Тезисы докладов I Всесоюзного съезда фармацевтов. М., 1962, 95.
- Кудрин А. Н. Тезисы докладов научной сессии по проблеме «Сердечно-сосудистые заболевания, их предупреждение и лечение». I МОЛМИ. М., 1962, 22.
- Кудрин А. Н. Клин. мед., 1964, 7, 131.
- Кудрин А. Н. Фармация, 1937, 16, 5, 65.
- Кудрин А. Н., Гаврилова А. Д., Гаврильева Л. П. В кн.: Биогенные амины. М., 1967, 192.
- Кудрин А. Н., Давыдова О. Н. Фармакол. и токсикол., 1968, 31, 5, 549.
- Кудрин А. Н., Зайдлер Я. И. В кн.: Молекулярные основы болезней (тезисы докладов). I МОЛМИ. Изд. «Медицина». М., 1965, 37.
- Кудрин А. Н., Зайдлер Я. И. В кн.: Материалы симпозиума «Нарушения ритма сердца». I ММИ. М., 1967, 111.

- Кудрин А. Н., Зайдлер Я. И. Фармакол. и токсикол., 1968, 31, 1, 41.
- Кудрин А. Н., Кост А. Н. В кн.: Адреналин и норадреналин. Изд. «Наука». М., 1964, 131.
- Кудрин А. Н., Кост А. Н., Воробьев В. Г., Терентьев П. Б. Материалы II Всесоюзного совещания по химии нитросоединений. АН СССР. Отделение общей и технической химии. М., 1965, 61.
- Кудрин А. Н., Кост А. Н., Ершов В. В. Вестн. Московск. универс. Серия 6, 1962, 3, 26.
- Кудрин А. Н., Кост А. Н., Яковлева И. А., Ершов В. В. Фармакол. и токсикол., 1962, 25, 3, 372.
- Кудрин А. Н., Кост А. Н., Ершов В. В., Трошина А. Е., Полякова Н. Б., Успенский В. А., Терентьев П. Б., Яковлева И. А. Фармакол. и токсикол., 1962, 25, 4, 437.
- Кудрин А. Н., Полякова Н. Б. Труды XIV Всесоюзного съезда терапевтов М., 1956, 20.
- Кудрин А. Н., Пономарева Г. Т. Применение математических методов в медицине и фармакологии. Изд. I МОЛМИ. М., 1964.
- Кудрин А. Н., Пономарева Г. Т. Применение математики в экспериментальной и клинической медицине. Изд. «Медицина». М., 1967, 256.
- Кудрин А. Н., Слюсарь Н. Г. Фармакол. и токсикол., 1964, 27, 2, 186.
- Кудрин А. Н., Слюсарь Н. Г. В кн.: Вторая научная конференция, посвященная вопросам анестезиологии и реаниматологии. Изд. I ММИ. М., 1966, 11.
- Кудрин А. Н., Успенский В. А. Фармакол. и токсикол., 1962, 25, 2, 221.
- Кудрин А. Н., Чернышева Л. Ф. В кн.: Фармакология и токсикология препаратов селена. М., 1967, 50.
- Кудряшова Н. И., Хромов-Борисов И. В. В кн.: Фармакология нейротропных средств. Л., 1963, 171.
- Кузнецов А. И. Журн. exper. биол. и мед., 1928, 10, 26, 266.
- Кшечек И., Кшечкова Я. В кн.: Противогистаминные препараты. Пер. с чешск. М., 1952, 38.
- Ланг Г. Ф. Гипертоническая болезнь Л., 1950.
- Легостев Б. И., Созина М. К. Фармакол. и токсикол., 1950, 13, 432.
- Лейтман А. Б. Фармакол. и токсикол., 1967, 30, 2, 144.
- Лехоцки Т. Венгерск. мед., 1961, 2, 19.
- Либерман С. С. Фармакол., и токсикол., 1950, 13, 6, 18.
- Либман И. М., Кузнецов С. Г. Журн. общей химии, 1963, 33, 6, 1991.
- Линке И. Венгерск. мед., 1964, 12, 3.
- Лу Юй-хуа. Аминокетоны ряда 4-хиазолона, как аналоги фебрифугина. Автореф. канд. дисс. М., 1958.
- Любищев С. А. Клин. мед., 1967, 45, 1, 100.
- Матэ В., Капшан Г. Журн. невропатол. и психиатр., 1966, 66, 11, 1698.
- Машковский М. Д. Фармакол. и токсикол., 1941, 4, 1, 34.
- Машковский М. Д. Лекарственные средства. Изд. «Медицина». М., 1967.
- Машковский М. Д., Кругликова-Львова Р. П. Фармакол. и токсикол., 1950, 13, 4, 29.

- Медникян Г. А. Материалы IX Всесоюзного съезда физиологов, биохимиков и фармакологов (вкладыш во 2-й том, 2). Минск, 1955.
- Мейер Г., Готлиб Р. Экспериментальная фармакология как основа лекарственного лечения, 1940, т. I, 542.
- Меньшиков В. В. Кардиология, 1961, 2, 18.
- Мнджоян О. Л., Погосян Г. М. Изв. АН Армянск. ССР. Серия хим. науки, 1960, 13, 5, 357; 1963, 16, 3, 263.
- Мнджоян О. Л., Погосян Г. М. Изв. АН Армянск. ССР. Серия хим. науки, 1963, 16, 3, 263.
- Молнар Л. Венгерск. мед., 1963, 5, 39.
- Мясников А. Л. Гипертоническая болезнь. М., 1954.
- Найдин В. Л. Вopr. нейрохир., 1966, 6, 44.
- Николаев М. П. Фармакол. и токсикол., 1940, 3, 4, 3.
- Николаев М. П. Экспериментальные основы фармакологии и токсикологии. Медгиз, 1941, 182.
- Николаев М. П. В кн.: Доклады VII съезда физиологов. М., 1947, 689.
- Николаев М. П. Учебник фармакологии. М., 1948, 168.
- Николаев М. П. Фармакол. и токсикол., 1949, 12, 5, 4.
- Николаев М. П. В кн.: Проблемы советской физиологии, биохимии, фармакологии. VII Всесоюзный съезд физиологов, биохимиков, фармакологов. М., 1949, т. 2, 897.
- Орбели Л. А. Физиол. журн. СССР, 1949, 35, 5, 591.
- Парибок В. П. Фармакология противоглистных средств. Медгиз, 1954.
- Першин Г. Н., Богданова Н. С. В кн.: Итоги науки. Фармакология. Токсикология. Проблемы химиотерапии. 1965. ВИНТИ. М., 1967, 144.
- Побединский Н. М., Филимонов В. Г., Радзиевская В. В. В кн.: Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. М., 1967, т. 3, 101.
- Полякова Н. Б. Влияние центральной нервной системы на реактивность периферических сосудов на сосудосуживающие вещества в норме и при экспериментальном атеросклерозе. Дисс. канд. Рязань, 1953.
- Полякова Н. Б. Фармакол. и токсикол., 1960, 23, 2, 130.
- Преображенский Н. А., Генкин Э. И. Химия органических лекарственных веществ. М.—Л., 1953.
- Протива М. В. В кн.: Противогистаминные препараты. Пер. с чешск. М., 1952, 5.
- Раевский К. С. Фармакол. и токсикол., 1967, 30, 6, 710.
- Ратенберг Н. С. Изв. АН Латвийск. ССР, 1957, 8, 117.
- Ратнер Н. А., Денисова Е. А., Смажнова Н. А. Гипертонические кризы. Медгиз. М., 1958.
- Самойлов А. Я. Русск. офтальмол. журн., 1930, 12, 5—6, 467.
- Самойлович И. М. В кн.: Фармакология и химия. Материалы XI Всесоюзной конференции фармакологов. М., 1966, 327.
- Сибиркин Н. В., Савичева Т. А. Клин. мед., 1965, 43, 7, 133.
- Скворцов В. И. БМЭ. Изд. 2-е, т. 6, 1929.
- Слюсарь Н. Г. В кн.: Научные труды Рязанского медицинского института, 1960, т. XII, в. 2, 60.
- Слюсарь Н. Г. Материалы XIV конференции физиологов Юга РСФСР. Краснодар, 1962, 194.

- Слюсарь Н. Г. В кн.: Фармакология и химия. Материалы XI Всесоюзной конференции фармакологов. М., 1965, 317.
- Слюсарь Н. Г. Сравнительная характеристика местных анестетиков по степени действия их на окончания чувствительных нервов роговой оболочки глаза. Дисс. канд. М., 1967.
- Собор А. Венгерск. мед., 1963, 7, 33.
- Старых Н. Т. Фармакол. и токсикол., 1964, 27, 5, 546.
- Старых Н. Т., Крылов С. С., Ельцов А. В., Чигарев А. Г. Фармакол. и токсикол., 1966, 29, 25.
- Столяров Г. В. Лекарственные психозы. М., 1965.
- Столяров Г. В. Невропатол. и психиатр., 1966, 10, 1571.
- Стрелюхин А. К. Клиника острого и хронического отравления гашишем. Дисс. докт. М., 1942.
- Сырнева Ю. И. Фармакол. и токсикол., 1955, 4, 27.
- Тагиева З. Д., Томилина И. В. Материалы XI Всесоюзной конференции фармакологов. М., 1965, 338.
- Толмасская Э. С. В кн.: Психофармакология и лечение нервных и психических заболеваний. Л., 1964, 41.
- Томилина Т. Н. Фармакология дифенилуксусного эфира диэтил-аминоэтанол (спазмолитин, дифацил). Дисс. канд. Л., 1951.
- Томилина Т. Н. БМЭ. Изд. 2-е. М., 1960, т. 16, 212.
- Трошина А. Е. Фармакол. и токсикол., 1960, 3, 250.
- Федосеев А. Н. Докл. АН СССР, 1961, 139, 5, 1262.
- Федосеев А. Н. Бюлл. exper. биол. и мед., 1964, 7, 4, 42.
- Федосеев А. Н., Воробьев В. Г., Гаврилова А. Д. Пат. физиол. и exper. тер., 1965, 9, 5, 61.
- Хаунина Р. А. БМЭ. Изд. 2-е, 1956, т. 1, 275.
- Хаунина Р. А. В кн.: Руководство по фармакологии, 1961, т. 1, 251.
- Хусар И., Фратер Р. Венгерск. мед., 1968, 8, 27, 51.
- Чики П. Венгерск. мед., 1961, 1, 51.
- Шош Ш., Лукач К. Венгерск. мед., 1966, 6, 20, 37.
- Щелкунов Е. Л. Фармакол. и токсикол., 1964, 27, 5, 628.

б) Иностранная

- Abreu V. E., Richards A. B., Burch G. R. Fed. Proc., 1952, 11, 317.
- Abreu V. E., Richards A. B., Weaver L. C., Burch G. R., Bunde C. A., Rockstahler E. R., Wright D. L. J. Pharmacol. exp. Ther., 1955, 115, 4, 419.
- Adriani J., Zepernick R. Ann. Surg., 1963, 158, 4, 666.
- Adriani J., Zepernick R., Arens J., Authement E. Clin. Pharm Ther., 1964, 5, 1, 49.
- Ahlquist R. P. Am. J. Physiol., 1948, 153, 3, 586.
- Ahlquist R. P. Arch. int. Pharmacodyn., 1962, 139, 38.
- Albro L. P., Baltzly R., Phillips A. P. J. org. Chem., 1949, 14, 771.
- Alder A. Anaesthetist. 1961, 10, 11, 321.
- Alema G., Giannioti G., Rosadini G. Boll. Soc. ital. biol. sperim., 1961, 37, 20, 1040.
- Allen M. J., Bencze W. L. Experientia. 1958, 14, 151.
- Ammar E. M., Kudrin A. N. In: IV Internat. Pharmacol. Congress (Abstracts). Basel, 1969, 253.
- Anden N. E. Acta pharmacol. et toxicol., 1964, 21, 1, 59.

- Anden N. E., Dahlström A., Fuxe K., Hökfelt T. *Acta physiol. scand.*, 1966, 68, 3—4, 419.
- Anden N. E., Roos B. E., Werdinius B. *Life Sci.*, 1964, 3, 149.
- Angelakos E. T., Deutsch S., Williams L. *Circulat. Res.*, 1957, 5, 2, 196.
- Appiani L. *Minerva anesthesiol.*, 1961, 27, 4, 137.
- Arcesty J., Cohen J., Rochester N. *Am. Heart J.*, 1966, 71, 503.
- Arora R. B., Das P. K. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1956, 107, 2, 202.
- Arora R. B., Sharma V. B. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1955, 115, 413.
- Attenburrow J., Elks J., Hems B. A., Speyer K. N. *J. Chem. Soc.*, 1949, 510.
- Aumann K. E. W., Youmans W. B. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1939, 42, 111.
- Austin L., Berry W. K. *Biochem. J.*, 1953, 54, 4, 695.
- Barger G., Dale H. H. *J. Physiol. (Lond.)*, 1910, 41, 1—2, 19.
- Barlow R., Long H. *Brit. J. Pharmacol.*, 1948, 3, 298.
- Barry J., Lenys D. C. R. *Assoc. Anatomistes*, 1960, 46, 90.
- Basil B., Edge N. D., Somers G. F. *Brit. J. Pharmacol.*, 1950, 5, 1, 125.
- Bastide P., Tronche P., Megemont J., Dastugue G. *Trav. Soc. Pharm. Montpellier*, 1962, 22, 3, 211.
- Bavin P. M. G. *J. Pharm. (Lond.)*, 1965, 17, 236.
- Beckett A. H. *J. Pharm. (Lond.)*, 1956, 8, 11, 848.
- Beckett A. H., Casy A. F. *J. Pharm. (Lond.)*, 1954, 6, 986.
- Beckett A. H., Casy A. F. *Brit. patent 933504 (1963)*. *Chem. Abstr.*, 1964, 60, 3, 2907h.
- Beckett A. H., Casy A. F., Harper N. J. *J. Pharm. (Lond.)*, 1956, 8, 11, 874.
- Beckett A. H., Casy A. F., Harper N. J., Phillips P. M. *J. Pharm. (Lond.)*, 1956, 8, 11, 860.
- Beleslin D. B., Bogdanović S. B., Rakić M. M. *Arch. inf. Pharmacodyn.*, 1966, 164, 2, 345.
- Benke A. *Anaesthesist*, 1962, 11, 6, 197.
- Bente D., Flegel H., Katscher H., Pfeiffer W. *Arzneimittelforsch.*, 1966, 16, 2a, 312.
- Beregi L., Hugon P., Le Douarec J. C. *Franc. patent M1459 (1962)*. *Chem. Abstr.*, 1964, 60, 2, 1716d.
- Bergmann H. *Anaesthesist*, 1962, 11, 4, 109.
- Berti F., Bisiani M., Laveneziana D., Zocche G. P. *Minerva anesthesiol.*, 1965, 31, 2, 80.
- Bhargava K. P., Srivastava R. K. *Brit. J. Pharmacol.*, 1965, 25, 1, 74.
- Bianchi C., Franceschini J. *Brit. J. Pharmacol.*, 1954, 9, 3, 280.
- Bissel G. W., Scott A. L., Farnsworth W. E., Winkler I. *N. Y. State J. Med.*, 1959, 59, 19, 3596.
- Bizon E., Kakolewski J., Lewicka-Wysocka H. *Neurol. Neurochir. Psychiat.*, 1965, 15, 6, 889.
- Blair J. H., Simpson G. M. *Dis. nerv. Syst.*, 1966, 27, 10, 645.
- Blanton C. D. Jr., Nobles W. L. *J. Pharm. sci.*, 1962, 51, 9, 878; 1964, 53, 9, 1130.
- Blicke F. F. *Ann. Rev. Biochem.*, 1944, 13, 549.

- Blicke F. F., Blake E. S. *J. Am. Chem. Soc.*, 1930, 52, 1, 235.
- Blicke F. F., Johnson W. K. *J. Am. Pharm. Ass. sci. Ed.*, 1956, 45, 440.
- Blicke F. F., Tsao E. P. *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, 76, 8, 2203.
- Bloom F. E., Schoepfle G. M. *Am. J. Physiol.*, 1963, 204, 1, 73.
- Bobon J., Collard J., Daigneux-Delhez R. *Acta Neurol. v. belg.*, 1963, 63, 2, 67.
- Bobon J., Collard J., Delree C., Gernay J. M. *Acta Neurol. belg.*, 1963, 63, 991.
- Bobon J., Collard J., Demaret A. *Acta Neurol. belg.*, 1961, 61, 7, 611.
- Bobon J., Collard J., Pinchard A. et al. *Acta Neurol. belg.*, 1964, 64, 12, 1165.
- Bockmühl M. *Germ. Patent 870700 (1953)*. *Chem. Abstr.*, 1958, 52, 17192.
- Bockmühl M., Ehrhart G., Schaumann O. *Liebig's Ann.*, 1948, 561, 52.
- Bockmühl M., Ehrhart G. *Germ. Patent 865314 (1953)*. *Chem. Abstr.*, 1959, 53, 295c.
- Bockstahler E. R. *Patent USA 277/391 (1956)*. *Chem. Abstr.*, 1958, 52, 11957e.
- Bockstahler E. R., Wright D. L. *J. Am. pharm. Ass. sci. Ed.*, 1957, 46, 9, 542.
- Boissier J. R., Pagny J. *Therapie*, 1960, 15, 479.
- Boissier J. R., Pagny J., Picard Y. F. *du Therapie*, 1961, 16, 2, 279.
- Boissier J. R., Pagny J., Mouillé P., Forest J. *Acta Neurol. belg.*, 1960, 60, 39.
- Boissier J. R., Simon P. *Therapie*, 1963, 18, 5, 1257.
- Boissier J. R., Simon P. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1964, 147, 3—4, 372.
- Boissier J. R., Simon P., Lwoff J. M. *Therapie*, 1964, 19, 3, 571.
- Bonnycastle D. D., Cook L., Ipsen J. *Acta pharmacol et toxicol.*, 1953, 9, 332.
- Bose A. N., Bose Sripati. *J. exp. Med.*, 1960, 3, 4, 7.
- Bourdon J.-L., Hatcherian J. *Ann. Inst. Pasteur*, 1962, 102, 6, 705.
- Bovet D., Bovet-Nitti F. *Structure et activité pharmacodynamique des médicaments du système nerveux végétatif*. Paris, 1948.
- Bovet D., Bovet-Nitti F., Guarino S., Longo V. G., Fusco R. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1951, 88, 1.
- Braun G. A., Poos G. I., Soudijn W. *Europ. J. Pharmacol.*, 1967, 1, 1, 58.
- Briot C., Baillet J., Tourneur R. *C. R. Soc. Biol.*, 1963, 157, 945.
- Brit. Patent 693128 (1953)*. *Chem. Abstr.*, 1955, 49, 1799h.
- Brit. Patent 768772 (1957)*. *Chem. Abstr.*, 1957, 51, 15552g.
- Brit. Patent 769652 (1957)*. *Chem. Abstr.*, 51, 12986d.
- Britton S. B., Caldwell H. C., Nobles W. L. *J. Am. pharm. Ass. sci. Ed.*, 1954, 43, 11, 641.
- Britton S. B., Caldwell H. C., Nobles W. L. *J. Am. pharm. Ass. sci. Ed.*, 1954, 43, 11, 644.
- Britton S. B., Nobles W. L. *J. Am. Pharm. Ass. sci. Ed.*, 1955, 44, 12, 717.

- Bruening H. C., Darling C. M., Magarian R. A., Nobles W. L. *J. Pharm. Sci.*, 1965, 54, 1537.
- Brug J., Bock C. A. de, Moed H. D., Klein A. J. *Brit. J. Pharmacol.*, 1958, 13, 404.
- Brunaud M., Schmitt J., Auroousseau M., Navarro J. *J. Physiol. (France)*, 1957, 49, 67.
- Brunaud M., Schmitt J., Navarro J., Auroousseau M. *J. Physiol. (France)*, 1957, 49, 70.
- Brunckow I. *Medizinische*, 1959, 22, 1075.
- Bruno A., Allegranza A. *Psychopharmacol.*, 1965, 8, 60.
- Bruno A., Cumer Bruno S. *Acta psychiat. scand.*, 1966, 42, 3, 264.
- Buchel L., Levy J. *J. Physiol. (France)*, 1962, 54, 2, 304.
- Buchel L., Levy J. *Therapie*, 1962, 17, 5, 1063; 1085.
- Buchel L., Levy J., Tanguy O. *Anesth. et Analg.*, 1957, 14, 3, 469.
- Buchel L., Levy J., Tanguy O. *J. Physiol. (France)*, 1966, 58, 4, 409.
- Buchel L., Levy J., Tissier M. *Therapie*, 1962, 17, 6, 1053.
- Buchel L., Tanguy O. *Anesth., analg. et réanim.*, 1958, 15, 5, 843.
- Büchi J., Gyi K. K., Waser P. *Arzneimittel-Forsch.*, 1960, 10, 9, 699.
- Büchi J., Perazzi G. *Helv. chim. Acta*, 1958, 41, 39.
- Buehler C. A., Smith H. A., Nayak K. V., Magee T. A. *J. org. Chem.*, 1961, 26, 5, 1573.
- Bugnon C. *Path. et biol., Sem. Hôp. Paris*, 1961, 9, 113.
- Burckhalter J. H., Johnson S. H. Jr. *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, 73, 4832; 4835.
- Burgermeister J. J., Dick P., Miche F., Tissot R. *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.*, 1965, 95, 2, 345.
- Cacopardo A., Ferraris C., Municchi L. *Acta neurol.*, 1961, 16, 6, 663.
- Cahen R., Boucherle A. *C. R. Soc. Biol.*, 1963, 157, 112.
- Cahen R., Boucherle A., Hichter M., Sautai M., Personnier J., Rambert F. *C. R. Soc. Biol.*, 1965, 159, 1353.
- Cahen R. L., Epstein H. J., Krementz C. S. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1948, 94, 3, 328.
- Cahen R., Montagne J., Personnier J. *Therapie*, 1962, 17, 3, 404.
- Cahen R., Montagne J., Personnier J., Personnier A. *Therapie*, 1962, 17, 3, 373.
- Cahen R., Nadaud J., Taurand-Aubron S., Sautai M. *Therapie*, 1962, 17, 3, 395.
- Cahen R., Personnier A., Taurand-Aubron S. *Therapie*, 1962, 3, 384. Discuss. 394.
- Caldwell H. C., Nobles W. L. *J. Am. pharm. Ass., sci. Ed.*, 1955, 44, 5, 273.
- Campanacci L., Liguori G. *Folia endocrinologica*, 1961, 14, 5, 650.
- Canellas J., Dumartin A., Roquebert J., Sabathie M. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1966, 161, 94.
- Canellas J., Dumartin A., Roquebert J., Sabathie M. *Therapie*, 1966, 21, 5, 1159.
- Canellas J., Roquebert J., Dumartin A., Courtois P. *C. R. Soc. Biol.*, 1965, 159, 7, 1538.

- Caplan J. *Canad. M.A.J.*, 1963, 88, 943.
- Carabateas P. M., Grumbach L. *J. med. pharm. Chem.*, 1962, 5, 913.
- Cardo W. N., Albuquerque F. J. R. de et al. *Arquivos neuropsiquiatr.*, 1965, 23, 1, 37.
- Carlsson A., Lindqvist M. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 1963, 20, 140.
- Carpi C., Giaroli M. *Boll. Soc. ital. biol. sperim.*, 1964, 40, 18, 1086; 41, 2, 92.
- Carpi C., Giaroli M. *Farmaco (Pavia) Ed. Prat.*, 1966, 21, 11, 608.
- Casadio S., Bruzzese T., Pala G., Coppi G., Turba C. *J. Med. Chem.*, 1966, 9, 5, 707.
- Castro M., Mundeleaer F. *Anaesthetist.*, 1962, 11, 10.
- Casy A. F., Hassan M. M. *A. J. Pharm. (Lond.)*, 1967, 19, 17.
- Celadnik M., Palát K., Sekera A., Vrba C. *Arch. Pharm.*, 1957, 290, 194; 1958, 291, 3.
- Celadnik M., Palát K., Vrba C. *Acta Fac. pharm. Brun. et Bratislav.*, 1958, 1, 51.
- Cession-Fossion A., Monard Y., Dresse A. C. *Rend. Soc. Biol.*, 1961, 155, 2452.
- Chart J. J., Shepard H., Allen M. J., Bencze W. L., Gaunt R. *Experientia*, 1958, 14, 151.
- Chen G., Ensor C. R., Bohler B. J. *Pharmacol. exp. Ther.*, 1966, 152, 2, 332.
- Chen K. K. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1948, 51, 83.
- Cheng Shu-Sing, Jonsson S. *J. Am. pharm. Ass., sci. Ed.*, 1960, 49, 9, 611.
- Cheng Shu-Sing, Jonsson S., Semeniuk F. F. *J. Pharm. sci.*, 1962, 51, 2, 108; 975.
- Cheng S. S., Piantadosi C., Logan J. I. *J. med. Chem.*, 1966, 9, 6, 945.
- Chmielewski F., *Wiad. lek.*, 1966, 19, 18, 1441.
- Christensen J. A., Hernestam S., Lassen J. B., Sterner N., *Acta pharmacol. toxicol.*, 1965, 23, 109.
- Clein L. J., Benady D. R. *Brit. med. J.*, 1962, ii, 456.
- Collard J. *Rev. Canad. Biol.*, 1961, 20, 465.
- Conference on Therapy Cornell University. *Am. J. Med.*, 1948, 4, 110.
- Cook W. A. *Med. J. Austral.*, 1966, 2, 3, 117.
- Corrodi H., Persson H., Carlsson A., Roberts J. J. *med. Chem.*, 1963, 6, 6, 751.
- Cox B. M., Weinstock M. *Brit. J. Pharmacol.*, 1964, 22, 2, 289.
- Crema A., Benzi G., Frigo G. M., Berté F. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1965, 149, 3, 373.
- Cushman P., Westermann C. D., Athos W. J., Hilton J. G. *Endocrinology*, 1963, 73, 5, 529.
- Cusic J. W. Patent U.S.A. 2450122 (1948). *Chem. Abstr.*, 1949, 43, 1, 365g.
- Cusic J. W. Patent U.S.A. 2527798 (1950).
- Cusic J. W. Patent U.S.A., 2551316 (1951).
- Da Re P., Verlicchi L., Setnikar I. *J. med. Chem.*, 1967, 10, 2, 266.
- Davies M. S., Hetzel B. S., Karney G. M. E., Wilson G. M. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1964, 5, 3, 296.

- Deberdt R. *Acta Neurol. belg.*, 1960, 60, 7, 663.
- Decina L., Tanyol H. N. Y. *State J. Med.*, 1960, 17, Part I, 2702.
- Delay J., Deniker P., Leyrie J., Donnet J.—L. *Ann. méd. psychol.*, 1960, 118, 2, 4, 749.
- Delay J., Pichot P., Lempérière T., Elissalde B. *Presse méd.*, 1960, 68, 35, 1353.
- Delay J., Pichot P., Lemperiere T., Raily R., Cattan F., Basquin R. *Presse méd.*, 1962, 70, 46, 2147.
- Deligne P. *Ann. anesthésiol. franc.*, 1966, 7, num. spec. 1, 45.
- Deligne P., Bordas-Ferrer M. *Ann. anesthésiol. franc.*, 1966, 7, 1, 57.
- Denton J. E., Straus O. H., Waddell W. E., Beecher H. K. *Fed. Proc.*, 1948, 7, 214.
- Denton J. J., Lawson V. A., Neier W. B., Turner R. J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, 71, 2050.
- Denton J. J., Neier W. B., Lawson V. A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, 71, 2053.
- Denton J. J., Lawson V. A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, 72, 3279.
- Denton J. J., Schedl H. P., Neier W. B., Brookfield M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, 3792.
- Denton J. J., Schedl H. P., Lawson V. A., Neier W. B. *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, 3795.
- Denton J. J., Schedl H. P., Neier W. B., Lawson V. A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, 71, 2054.
- Denton J. J., Turner R. J., Neier W. B., Lawson V. A., Schedl H. P. *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, 71, 2048.
- Desci L. *Arzneimittel-Forsch.*, 1958, 8, 6, 348.
- Desci L., Nador K. *Arzneimittel-Forsch.*, 1958, 8, 6, 346.
- Dirner Z., Thuranszky K., Szegny G. *Acta physiol. Acad. Sci. hung.*, 1957, 11, 1, 109.
- Dittrich W. *Wien. med. Wschr.*, 1960, 110, 43, 886.
- Divry P., Bobon J., Collard J., Demaret A. *Acta Neurol. belg.*, 1960, 60, 12, 1073.
- Divry P., Bobon J., Collard J., Demaret A. *Acta Neurol. belg.*, 1960, 60, 5, 465.
- Divry P., Bobon J., Collard J., Pinchard A., Nols E. *Acta Neurol. belg.*, 1959, 59, 3, 337.
- Divry P., Bobon J., Collard J., Pinchard A., Nols E. *Acta Neurol. belg.*, 1959, 59, 9, 1033.
- Dobkin A. B., Lee P. K. Y. *Canad. Anaesth. Soc. J.*, 1965, 12, 1, 34.
- Dominguez O. V., Samuels L. T. *Endocrinology*, 1963, 73, 3, 304.
- Dresse A. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1966, 159, 2, 353.
- Dresse A., Cession-Fossion A. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1962, 135, 485.
- Dresse A., Meyer R. de. *Biochem. Pharm.*, 1965, 14, 7, 1129.
- Dresse A., Otto-Servais M., Lecomte J. C. R. *Soc. Biol.*, 1962, 156, 2, 386.
- Dubois C., Dick P., Rey-Bellet J. *Schweiz. med. Wschr.*, 1963, 93, 45, 1600.
- Du Cailar J., Rioux J., Grolleau D., Roquefeuil B. *Ann. anesthésiol. franc.*, 1966, 7, 1, 225.
- Dupré D. J., Elks J., Hems B. A., Speyer K. N., Evans R. M. *J. Chem. Soc.*, 1949, 500.

- Eccles J. C. *J. Physiol. Lond.*, 1944, 103, 27.
- Eckert T., Möbus W. *Naturwissenschaften*, 1966, 53, 84.
- Eckmann F. *Therapiewoche*, 1963, 13, 8, 350.
- Eddy N. B., May E. L. In: *Synthetic analgesics. Part IIB*. Pergamon Press, 1966.
- Eddy N. B., May E. L., Mosettig E. *J. org. Chem.*, 1952, 17, 2, 321.
- Eddy N. B., Touchbery C. F., Lieberman J. E. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1950, 98, 2, 121.
- Edwards J. E., Marsh D. E. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1951, 103, 196.
- Ehrhart G., Schmitt K., Ott H., Patent U. S. A. 2774468 (1956). *Chem. Abstr.*, 1957, 51, 10, 7433i.
- Eiff A. W. von, Jesdinsky H. *J. Acta Neurol. belg.*, 1960, 60, 1, 63.
- Einer-Jensen N., Hansson E. *Acta pharmacol. et toxicol.*, 1965, 23, 1, 65.
- Elliott W. H. *Biochem. J.*, 1960, 74, 478.
- Ellis S. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1949, 96, 365.
- Engelhardt E. L. Patent U. S. A. 2582587 (1952).
- Ertel R. J., Halberg F., Ungar F. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1964, 146, 3, 395.
- Everett D. F. *G. Anesthesiology*, 1948, 9, 115.
- Farmer F. A. Jr., Hill S. R. Jr., Pittman J. A. Jr., Herod J. W. Jr. *J. clin. Endocr.*, 1961, 21, 4, 433.
- Fellows E. *J. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1947, 65, 2, 261.
- Ferri S., Galatulas I. *Boll. Soc. ital. biol. sperim.*, 1965, 41, 21, 1240.
- Fineberg S. K. *J. Am. Geriat. Soc.*, 1967, 15, 51.
- Fleming R. W., Hauck F. P. Belg. Patent 668124 (1965). *Chem. Abstr.*, 1966, 65, 3800f.
- Florestano H. J., Bahler M. E. *J. Am. pharm. Ass., sci. Ed.*, 1965, 45, 320.
- Florestano H. J., Bahler M. E., Chandler A. D. *J. Am. pharm. Ass., sci. Ed.*, 1957, 46, 9, 539.
- Flügel von K. A., Pfeiffer W. M. *Arzneimittel-Forsch.*, 1967, 17, 4, 483.
- Franken F. H., Irmscher K., Schmeinitz H. A. von. *Klin. Wschr.*, 1962, 40, 3, 137.
- Friebel H., Reichle C., Graevenitz A. V. *Arch. exp. Path. Pharmak.*, 1955, 224, 384.
- Frommel E., Chmouliovsky M. C. *R. Soc. Biol.*, 1964, 158, 1, 48.
- Fry E. M., May E. L. *J. org. Chem.*, 1959, 24, 1, 116.
- Furchgott R. F. *Pharmacol. rev.*, 1959, 11, 2, part 2, 429.
- Gaind K. N., Ray J. N., Sarin Bardi. *J. Indian Chem. Soc.*, 1941, 17, 619.
- Gane P., Stroescu N., Giorbaru R., Gheorghiu P. *Studii si cercetsri fiziol. Acad. RSR*, 1966, 11, 3, 247.
- Gardiner J. E. *Biochem. J.*, 1961, 81, 297.
- Gautier J.-A., Combet-Farnoux C. C. *R. Acad. sci.*, 1963, 256, 4, 956.
- Gautier J.-A., Combet-Farnoux C. C. *R. Acad. sci.*, 1963, 257, 6, 1406.

- Gautier J. A., Farnoux G. C., Nakajima H., Thuillier J. *Med. et pharmacol. exptl.*, 1965, 13, 5, 325.
- Gavezu Th., Viars P. *Anesth., analg. et Reanim.*, 1966, 23, 4, 927.
- Gemperle M., Moret P., Megevand R. *Ann. anesthésiol. franc.*, 1966, 7, num, spec. 1, 87.
- Gero A. *Science*, 1954, 119, 112.
- Ghosh T. N., Bose A., Raychaudhuri A. J. *Indian Chem. Soc.*, 1959, 36, 5, 319.
- Ghosh T. N., Bose A., Raychaudhuri A. J. *Indian Chem. Soc.*, 1960, 37, 2, 93.
- Ghosh T. N., Dutta S. J. *Indian Chem. Soc.*, 1953, 30, 863.
- Ghosh T. N., Dutta S. J. *Indian Chem. Soc.*, 1953, 30, 866.
- Gold H., Modell W., Price L. *Arch. intern. Med.*, 1932, 50, 766.
- Goldberg L. I., Coffen M. V. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1951, 77, 741.
- Goldhamer D. L., Pircio A. W., Wilson A., Weintraub L. *J. med. Chem.*, 1966, 9, 2, 187.
- Goldstein M., Friedhoff A. J., Simmons C., Prochorroff N. N. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1960, 103, 187.
- Goldstein M., Musacchio J. M., Kenin M. C., Conterers J. F., Rice M. D. *Biochem. Pharmacol.*, 1962, 11, 809.
- Gorog P., Szporny L., Ezer E. *Ther. hung.*, 1966, 14, 149.
- Grey T. C., Geddes J. C. *J. Pharm. (Lond.)*, 1954, 6, 2, 89.
- Grogan C. H., Geschickter C. F., Freed M. E., Rice L. M. *J. med. Chem.*, 1965, 8, 62.
- Grogan C. H., Rice L. M. *J. med. Chem.*, 1967, 10, 4, 621.
- Gross F., Lichtlen P. *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1958, 233, 4, 323.
- Grumbach L., Chernov H. I. *J. Pharm. exp. Ther.*, 1965, 149, 3, 385.
- Grumbach L., Haward T. W., Merril V. T. *Circulat. Res.*, 1954, 2, 452.
- Guyonneau M. J. *Physiol. (France), Suppl.* 1962, 4, 88.
- Gyang E. A., Kosterlitz H. W., Lees G. M. *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1964, 248, 3, 231.
- Haase H. J., Janssen P. A. J. *The action of neuroleptic drugs.* Amsterdam, 1965.
- Haase H. J., Mattke D., Schönbeck M. *Psychopharmacol.*, 1964, 6, 6, 435.
- Hackel F. *Z. ges. inn. Med.*, 1966, 21, 14, 435.
- Hager G. P., Hanker J. S. *J. Am. pharm. Ass., sci. Ed.*, 1955, 44, 3, 138.
- Hanell E. S., Sundbeck B. *Swed. Patent 156622 (1956).* *Chem. Abstr.*, 1957, 51, 10, 7415e.
- Hannig E. *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1952, 216, 166.
- Hannig E. In: Profit E., *Die Falicaine.* Berlin, 1954, 24.
- Hannig E. *Arch. Pharmazie*, 1955, 288, 560.
- Hannig E. *Arzneimittel-Forsch.*, 1955, 5, 10, 559.
- Hannig E. *Arch. Pharmazie*, 1963, 296, 7, 441.
- Hannig E. *Die Pharmazie*, 1964, 19, 3, 201.
- Hannig E., Karau W. *Pharm. Zentralhalle*, 1958, 97, 310.
- Hannig W., Schobess B. *Pharmazie*, 1963, 18, 7, 456.
- Hannig E., Schobess B. *Arch. Pharm.*, 1963, 296, 8, 536.

- Hanson H. M., Witoslawski J. J., Campbell E. H., Itkin A. G. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1966, 161, 7.
- Hardy R. A., Howell M. G. In: *Analgetics* (edit. Stevens G. de). N. Y. — London, 1965, 179.
- Harold L., Cha Chung Hwa, Carlo James J. *Steroids*, 1965, 5, 3, 327; 337.
- Harper N. J., Hussey C. W., Peel M. E., Ritchie A. C., Waring J. M. *J. med. Chem.*, 1967, 10, 5, 819.
- Harper N. J., Simmonds A. B., Wakama W. T., Hall G. H., Vallanca D. K. *J. Pharm. (Lond.)*, 1966, 18, 3, 150.
- Harris L. C., Parra J. C. Greifenstein F. E. *Anesthesiology*, 1956, 17, 648.
- Harrison H. T. Patent U.S.A. 3248367 (1966). *Chem. Abstr.*, 1966, 65, 5468f.
- Harry J. *J. Pharm. (Lond.)*, 1964, 1, 5, 332.
- Hartung W. H., Munch J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, 1929, 51, 2570.
- Hazard R., Beauvallet M., Mouille P., Gouillet G. C. R. *Soc. Biol.*, 1965, 159, 5, 1090.
- Heimann H., Vetter K. *Schweiz. med. Wschr.*, 1965, 95, 9, 306.
- Hekimian L. J., Friedhoff A. J. *J. New Drugs*, 1964, 4, 264.
- Hellerbachl J., Schnider O., Besendorf H., Pellmont B. In: *Synthetic analgetics*. (edit. Stevens G. de). Part 2A. London, 1966.
- Hermans B. F. K., Daele P. van, Westeringh C. van de, Eycken C. van der, Boey J., Janssen P. A. J. *J. med. Chem.*, 1966, 9, 1, 49.
- Heymans C., Bouckaert I., Dautrebande L. C. R. *Soc. Biol.*, 1931, 106, 1276.
- Hierholzer K. *Dtsch. med. Wschr.*, 1964, 89, 1167; 1195.
- Hill H. E., Belleville R. E., Pescor F. T., Winkler A. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1966, 163, 2, 341.
- Himwich W. A., Glisson L. N. *Internat. J. Neuropharmacol.*, 1967, 6, 4, 329.
- Niwa Hiroshi. *Tohoku Yakka Daigaku Kiyo*, 1957, 4, 69.
- Hoff H. E., Smith P. K., Winkles A. W. *Am. J. Physiol.*, 1939, 125, 162.
- Hoffmann K., Tagmann E. Patent U.S.A. 2585550 (1952).
- Hoffmann H., Chemnitius K. H. *Pharm. Zentralhalle*, 1954, 93, 366.
- Hüdepohl M. *Münch. med. Wschr.*, 1966, 108, 46, 2360.
- Huguenard P. *Ann. anesthésiol. franc.*, 1966, 7, 1, 1.
- Ing H. R., Kordik Pamela, Tudor Williams D. P. H. *Brit. J. Pharmacol.*, 1952, 7, 1, 103.
- Inovay J. *Gyógyszereink*, 1966, 16, 8, 361.
- Isbell H., Eisenman A. J. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1948, 93, 3, 305.
- Issekutz B. sen., Porszasz J., Issekutz L., Nádor K. *Acta physiol. Akad. Sci. hung.*, 1954, 6, 1, 95.
- Jansen A. B. A., Spencer K. E. V. *Brit. Patent* 1045244 (1966). *Chem Abstr.*, 1967, 66, 2395n.
- Janssen P. A. J. *Synthetic Analgetics. Part I: Diphenylpropylamines*. London, 1960.
- Janssen P. A. J. *Arzneimittel-Forsch.*, 1961, 11, 819.
- Janssen P. A. J. *J. Pharm. (Lond.)*, 1961, 13, 9, 513.
- Janssen P. A. J. *Brit. J. Anaesth.*, 1962, 34, 260.

- Janssen P. *Encéphale*, 1962, 51, 6, 582.
- Janssen P. *Boichem. Pharmacol.*, 1961, 8, 1, 144.
- Janssen P. *Intern. J. Neuropharmacol.*, 1962, 1, 145.
- Janssen P. In: *Neuro-psychopharmacol., Proc. 3-d Meeting Coll Intern. Neuro-Psychopharmacol.*, 1964, 3, 331.
- Janssen P. In: *Neuro-Psychopharmacol., Proc. 4-th Meeting. Coll. Intern. Neuro-Psychopharmacol.*, 1965, 4, 151.
- Janssen P. In: *The action of neuroleptic drugs.* (Haase H. Janssen P.). Amsterdam, 1965, 163.
- Janssen P. In: *Psychopharmacological agents* (edit. Gordon M.) New York—London, 1967, v. 11, 199.
- Janssen P., Eddy N. B. *J. med. Pharm. Chem.*, 1960, 2, 31.
- Janssen P., Jageneau A. *Experientia*, 1956, 12, 8, 293.
- Janssen P., Jageneau A. *J. Pharm. (Lond.)*, 1958, 10, 14.
- Janssen P., Jageneau A., Demoen P., Westeringh C. van de, Cannière J., Raeymaekers A., Wouters M., Sanczuk S., Hermans B. *J. med. Pharm. Chem.*, 1960, 2, 3, 271.
- Janssen P., Jageneau A., Niemegeers C. *J. Pharmacol.*, 1960, 129, 471.
- Janssen P., Jageneau A., Proosdij-Hartzema E. G., van Jongh D. K. de. *Acta Physiol. Pharmacol. Neerland.*, 1958, 7, 3, 373
- Janssen P., Jageneau A., Schellekens K. *Psychopharmacol.*, 1960, 1, 389.
- Janssen P., Niemegeers C. *Arzneimittel-Forsch.*, 1959, 9, 765.
- Janssen P., Niemegeers C. *Nature (Engl.)*, 1961, 190, 911.
- Janssen P., Niemegeers C. *Arzneimittel-Forsch.*, 1961, 11, 1037.
- Janssen P., Niemegeers C., Dony J. *Arzneimittel-Forsch.*, 1963, 13, 5, 401; 6, 502.
- Janssen P., Niemegeers C., Jageneau A. *Arzneimittel-Forsch.*, 1960, 10, 12, 1003.
- Janssen P., Niemegeers C., Schellekens K. *Arzneimittel-Forsch.*, 1965, 15, 2, 104; 10, 1196; 1966, 16, 3, 339.
- Janssen P., Niemegeers C., Schellekens K., Lenaerts F. *Arzneimittel-Forsch.*, 1967, 17, 7, 841.
- Janssen P., Niemegeers C., Schellekens K., Verbruggen F., Nueten J. M. van. *Arzneimittel-Forsch.*, 1963, 13, 3, 205.
- Janssen P., Westeringh C. van der, Jageneau A., Demoen P., Hermans B., Daele G. van, Schellekens K., Eycken C. van der, Niemegeers C. *J. med. Pharm. Chem.*, 1959, 1, 281.
- Jenkins J. S., Meakin J. W., Nelson D. H., Thorn G. W. *Science*, 1958, 128, 478.
- Jilek J. O., Protiva M. *Chem. listy*, 1950, 44, 49.
- Johnston C. M. *Canad Med. Ass. J.*, 1958, 79, 6, 488.
- Jungstend W. von, Gutsche W., Wiangke H. *Arzneimittel-Forsch.*, 1966, 16, 5, 634.
- Kadatz R. von, Ueberberg H. *Arzneimittel-Forsch.*, 1965, 15, 5, 520.
- Kalant O. J. *The Amphetamines: Toxicity and addiction.* Ch. C. Thomas. Publisher, 1966.
- Kallos P., Kallos-Deffner L. *Nutr. et dieta*, 1960, 2, 229.
- Kappor A. E. *Pharm. Acta helv.*, 1963, 38, 7—8, 517.

- Kase Y., Borison H. L. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1958, 122, 215.
- Kasuya Yutaka. *Chem. Pharm. Bull.*, 1958, 6, 2, 147.
- Kato Masamichi, Motokizawa Tumiaki, Fujimori Bunichi. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1965, 149, 1, 131.
- Keasling H. H., Willette R. E., Szmuszkovicz J. *J. med. Chem.*, 1963, 7, 1, 94.
- Keler L., Molnar G., Zulik R. *Orv. hetilap.*, 1964, 105, 250.
- Khullar K. K., Chatten L. G. *J. Pharm. sci.*, 1967, 56, 328.
- Killian H. *Localanästhesie und Localanästhetika*, 1959.
- Kimishima Kenjiro, Yoneda Hidekatsu, Otsubo Zoroku. *Yonago Igaku Zasshi*, 1957, 8, 602.
- Klosa J. *Pharmazie*, 1955, 10, 8, 480.
- Knoll J. *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1959, 236, 292; 1960, 238, 114.
- Knoll J., Nádor K., Knoll K., Heidl J., Nievel J. G. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1961, 130, 155.
- Koelzer P. P., Wehr K. H. *Arzneimittel-Forsch.*, 1958, 8, 11, 708.
- Komáromy J. *Gyógyszereink*, 1967, 17, 2, 71.
- Kovács O. *Pharm. Zentralhalle*, 1953, 92, 6, 193.
- Kovacs E. M. *Brit. J. Pharmacol.*, 1965, 24, 2, 574.
- Krauthheim J., Schmid E. *Arzneimittel-Forsch.*, 1966, 16, 11, 1500.
- Kreppel E. von. *Arzneimittel-Forsch.*, 1966, 16, 2a, 257.
- Krieger H., Karki N. *Arzneimittel-Forsch.*, 1963, 13, 414.
- Kubota Kazuhiko, Kaku Tenmu. *Yakugaku Zasshi*, 1959, 79, 1212; *Chem. Abstr.*, 1960, 54, 3729c.
- Kuenssberg E. V. *Brit. med. J.*, 1962, ii, 729.
- Kuhn R., Taeschler M., Schoch J. *Psychopharmacol.*, 1966, 9, 4, 351.
- Kusztos D., Bereszky M. *Gyógyszereink*, 1965, 15, 9, 390.
- Lamoureux L., Shooner F., Tremblay L. *Canad. Med. Ass. J.*, 1959, 80, 12, 968.
- Lands A. M. *Am. J. Physiol.*, 1952, 169, 1, 11.
- Lands A. M., Brown T. G. Jr. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1964, 116, 2, 331.
- Lands A. M., Luduena F. G., Ananenko E., Grant J. I. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1950, 83, 4, 602.
- Lands A. M., Nash V. L., Dertinger B. L., Granger H. R., McCarthy H. M. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1948, 92, 369.
- Lands A. M., Tainter M. L. *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1953, 219, 76.
- Langecker H., Friebel H. *Arch. exp. Pharmacol.*, 1955, 226, 493.
- Laroche M. J. *Anesth. et Analg.*, 1960, 17, 426.
- Laroche M. J., Bathellier C. C. R. *Soc. Biol.*, 1960, 154, 716.
- Laroche M. J., Brodie B. B. C. R. *Soc. Biol.*, 1960, 154, 713.
- Le Douarec J.-C., Schmitt *Thérapie*, 1964, 19, 4, 831.
- Lefer A. M., Nadzam G. R. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1964, 115, 2, 356.
- Leonard F., Huttre C. P. *Histamine Antagonists*. Washington, 1950.
- Lespagnol A., Hazard R., Penier-Cornec A., Lespagnol C., Cazin J.-C. C. R. *Acad. sci.*, 1960, 251, 1591.
- Levy G. A., Nisbet H. B. *J. Chem. Soc.*, 1938, July, 1053.
- Levy G. A., Nisbet H. B. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1939, 65, 129.

- Light A. E., Fanelli R. V. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1960, 2, 5, 504.
- Lightowler J. E., MacLean J. A. R. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1963, 145, 233.
- Liguori G., Guiso G. F., Campanacci L. *Boll. Soc. ital. biol. sperim.*, 1961, 37, 19, 943.
- Liguori G., Guiso G. F., Campanacci L. *Metabolism*, 1964, 13, 6, 499.
- Linke H. *Wien. med. Wschr.*, 1964, 114, 18—20, 314.
- Lissak K. *Am. J. Physiol.*, 1938, 123, 265.
- Lister R. E. *J. Pharm. (Lond.)*, 1966, 18, 364.
- L'italien Y. I. Patent U.S.A. 3171858 (1965). PЖХ, 1967, 1H284П.
- L'italien Y. I., Mildred C. Patent U.S.A. 2802865 (1957). *Chem. Abstr.*, 1958, 52, 433h.
- Loewi O., Meyer H. *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1905, 53, 3, 213.
- Long G., Dripps R. D., Price H. L. *Anesthesiology*, 1967, 28, 2, 318.
- Long J. P. *Fed. Proc.*, 1961, 20, 583.
- Long J. P., Evans C. T., Wong S. J. *Pharmacol. exp. Ther.*, 1967, 155, 2, 223.
- Long J. P., Schueler F. W. *J. Am. pharm. Ass., sci. Ed.*, 1954, 43, 79.
- Lucchesi B. R. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1965, 103, 441.
- Luts H. A., Nobles W. L. *J. Pharm. sci.*, 1965, 54, 1, 67.
- MacDonald H. R., Braid D. P., Stead B. R., Crawford I. C., Taylor S. H. *Brit. Heart J.*, 1966, 28, 5, 654.
- Maj J., Zebrowska I. *Diss. Pharm. Pharmacol. PAN*, 1966, 18, 5, 439.
- Makino K., Takahashi H. *Science*, 1954, 120, 544.
- Mannich C., Hieronimus O. *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1942, 75, 1, 49.
- Mannich C., Lammering D. *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1922, 55, 3, 3510.
- Marriott A. S., Spencer P. S. *J. Brit. J. Pharmacol.*, 1965, 25, 2, 432.
- Marshall F. N., Long J. P. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1959, 127, 236.
- Marshall R. B., Nazeer Ahmad ud din, Weston R. E. *Brit. J. Pharmacol.*, 1952, 7, 85.
- Martelli E., Arrigoni et al. *Minerva med. (Torino)*, 1963, 54, 3432. *Boll. Soc. ital. biol. sperim.*, 1964, 40, 10, 473.
- Martinis C. De. *Boll. Soc. ital. biol. sperim.*, 1963, 39, 6, 372.
- Massarani E., Nardi D., Degen L., Magistretti M. J. *J. med. Chem.*, 1966, 9, 4, 617.
- Mathewson F. A. L. *Canad. Med. Ass. J.*, 1960, 82, 1227.
- Matti J., Reynaud P. *Bull. Soc. Chim. France*, 1954, 603.
- Mauvernay R. Y. Patent Neth. Appl. 6602928 (1966). *Chem. Abstr.*, 1967, 66, 37953b.
- Maxwell D. R., Palmer H. T., Ryall R. W. In: *Neuro-Psychopharmacology. Proc. 4-th Meeting Coll. Internat. Neuro-psychopharmacol.*, 1965, v. 4, 448.
- McCarthy D., Chen G., Kaump D. H., Ensor C. R. *J. New Drugs*, 1965, 5, 21.
- McIlwain H. *Biochem. Pharmacol.*, 1964, 13, 3, 523.
- McIntosh F. C. *Fed. Proc.*, 1961, 20, 562.

- McIntosh F. C., Birks R. I., Sastry P. B. *Nature (Lond.)*, 1956, 178, 1181.
- McIntosh F. C., Birks R. I., Sastry P. B. *Neurology (Minneap)*, 1958, 8, Suppl. 1, 90.
- McIntosh F. C., Birks R. I., Sastry P. B. *Nature (Lond.)*, 1965, 178, 1181.
- Melander B. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 1960, 17, 182.
- Melander B., Gliniecke G. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 1961, 18, 3, 239.
- Meltzer R. I. Patent U.S.A. 2921092 (1960). *Chem. Abstr.*, 1960, 54, 10960e.
- Mercier J., Gavend M., Gavend M.-R., Mercier F. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1959, 122, 394.
- Mercier F., Mercier J., Sestier M. R. *J. Physiol. (Lond.)*, 1953, 45, 186.
- Mercier F., Sestier R.-M. *C. R. Soc. Biol.*, 1953, 147, 443.
- Merifield D. O., Johnson E. E. *Arch. Otolaryng. (Chicago)*, 1961, 74, 4, 437.
- Mestman J. H., Nelson D. H. *J. clin. Invest.*, 1963, 42, 10, 1529.
- Molinari P., Ruggerini R., Romagna R. *Minerva anesthesiol.*, 1967, 33, 5, 403.
- Moll A., Petzel H. *Z. Kreisl.-Forsch.*, 1967, 54, 46.
- Molnar L. *Gyógyszereink*, 1961, 11, 6, 1.
- Molnar L. *Ther. Hugar.*, 1962, 1—11, 10.
- Moore J. I., Swain H. H. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1960, 128, 243.
- Moormann J., Opitz K. *Arzneimittel-Forsch.*, 1967, 17, 343.
- Moragas R. A., Rodríguez C. C. *Rev. clin. exp.*, 1966, 100, 4, 276.
- Mooren H. G., Bienfet V., Reyntiens A. M. In: *Psychopharmacological agents*. Gordon M. (edit.). New York—London, 1964, vol. 1, 251.
- Mosey L., Tylor M. D., Bauer R. Q. *Proc.*, 1952, 11, 397.
- Mostert J. W., Rencken S. O. *S. Afric. Med. J. (S. A. tydskr. geneeskunde)*, 1963, 37, 32, 826.
- Nador K., Pórszasz J. *Arzneimittel-Forsch.*, 1956, 6, 696; 1958, 8, 313.
- Nakajima H., Thuillier J. C. *R. Soc. Biol.*, 1965, 159, 5, 1120.
- Nakanishi Michio, Mukai Toshihiko, Inamasu Shuji. Japan. patent 6464 (1965). *Chem. Abstr.*, 1965, 63, 1772b.
- Nakashima Yasutaka. *Yonago Igaku Zasshi*, 1958, 9, 989. *Chem. Abstr.*, 1959, 53, 12474h.
- Nardi D., Massarani E., Cavallini G. *Boll. Chim. Farm.*, 1963, 102, 11, 765. *Chem. Abstr.*, 1964, 60, 9271a.
- Narros M. G., Carranza S., Luis J. *Medicamenta*, 1960, 18, 355, 271.
- Nickerson M., Nomaguchi G. M. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1953, 107, 3, 284.
- Niemegeers C., Janssen P. J. *Pharm. (Lond.)*, 1960, 12, 744.
- Nobles W. L., Blanton C. D. Jr. *J. Pharm. Sci.*, 1964, 53, 2, 115.
- Nobles L. W., Burckhalter J. H. *J. Am. pharm. Ass., sci. Ed.*, 1958, 47, 77.
- Nobles W. L., Thompson B. B. *J. Pharm. Sci.*, 1964, 53, 1554.
- Nodine J. H., Bodi T., Levy H. A., Siegler P. E., Slap J. W., Mapp Y., Khorsandian R. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1962, 3, 4, 432.

- Nordqvist P. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 1952, 8, 183; 232.
- Oberst F. W., Crook J. W. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1967, 167, 2, 450.
- Ofner P., Walton E., Green A. F., White A. C. *J. Chem. Soc.*, 1950, 2158.
- Oles M. *Med. Mschr.*, 1960, 14, 7, 452.
- Oliverau M. C. R. *Soc. Biol.*, 1963, 157, 1207.
- Opitz K., Akinlaja A. *Psychopharmacologia*, 1966, 9, 307.
- Orcutt J. A., Michaelson S. M., Prytherch J. P. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1963, 146, 238.
- Papp J., Foirster W., Szekeres L., Rösler V. *Experientia*, 1966, 22, 8, 524.
- Paquay J., Arnold F., Butron P. *Acta Neurol. belg.*, 1960, 60, 7, 677.
- Pariente M., Madre J.-C., Kipman S.-D. *Ann. med.-psychol.*, 1960, 2, 5, 938.
- Patent Neth. Appl. 6510965 (1966). *Chem. Abstr.*, 1966, 65, 5471c.
- Patent Neth. Appl. 6511282 (1966). *Chem. Abstr.*, 1966, 65, 2276e.
- Patent Neth. Appl. 6603587 (1966). *Chem. Abstr.*, 1967, 66, 53373s.
- Patent Neth. Appl. 6603798 (1966). *Chem. Abstr.*, 1967, 66, 28666h.
- Patent Neth. Appl. 6603799 (1966). *Chem. Abstr.*, 1967, 66, 37775v.
- Paul K. *Wien. Z. inn. Med.*, 1962, 43, 3, 129.
- Pellegrini G., Bugiani A., Tenerini T. *Phytopathol.*, 1965, 52, 37.
- Pesson M. *Brit. Patent* 979555 (1964). *Chem. Abstr.*, 1965, 63, 1772d.
- Petersen P. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 1951, 7, 51.
- Peterson D. I., Hardinge M. G., Tilton B. E. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1964, 146, 2, 175.
- Pigem J. M., Pezes S. J., Sanchez R. L. *Medicamenta*, 1960, 18, 355, 284.
- Plastino E., Loprieno N., Bugian A., Tenerini J. *Ital. Patent* 637371 (1962). *Chem. Abstr.*, 1964, 60, 1, 479.
- Podlesch I., Zindler M. *Anaesthesist*, 1967, 16, 10, 299.
- Pórszasz J. *Az aminoketonok farmakológiája: összefüggés a vegyszerkezet és hatás között. Kandidatusi értekezés lételei*, 1955.
- Pórszasz J. *Acta physiol. Acad. Sci. hung.*, 1958, 14, 375.
- Pórszasz J., Bascó I., Nádor K. *Acta physiol. Acad. Sci. hung.*, 1956, 9, Suppl. 54.
- Pórszasz J., Nádor K., Gibiszer-Pórszasz K., Wieszt T., Padányi R. *Acta physiol. Acad. Sci. hung.*, 1955, 7, 139.
- Pórszasz J., Nádor K. *Arzneimittel-Forsch.*, 1956, 6, 695.
- Pórszasz J., Nádor K., Gibiszer-Pórszasz K., Such Gy. *Acta physiol. Acad. Sci. hung.*, 1957, 11, 211.
- Pórszasz J., Nádor K., Gibiszer-Pórszasz K., Bascó I. *Acta physiol. Acad. Sci. hung.*, 1957, 11, 95.
- Pórszasz J., Nádor K., Gibiszer-Pórszasz K. *Acta physiol. Acad. Sci. hung.*, 1958, 14, 403.
- Pórszasz J., Nádor K., Gibiszer-Pórszasz K., Barankay T. *Acta physiol. Acad. Sci. hung.*, 1960, 18, 149.
- Powers M. F., Kruger S., Schueler F. W. *J. Pharm. sci.*, 1962, 51, 27.
- Profft E. *Chem. Technik.*, 1951, 3, 7, 210; 1952, 4, 6, 241; 1953, 5, 1, 13; 1953, 5, 5, 239; 1954, 6, 1, 56; 1958, 10, 5, 302.

- Profft E. Die Falicaine, ihre Chemie, Pharmakologie, sowie Anwendung in der Medizin. Berlin, 1954.
- Profft E. J. prakt. Chem., 1956, 3, 4, 299.
- Profft E. Arzneimittel-Forsch., 1958, 8, 5, 268.
- Profft E. Chemiker-Zeitung, 1958, 82, 9, 295.
- Profft E. Wiss. Z. Tech. Hochsch. Chem. Leuna — Merseburg, 1958—1959, 1, 99. Chem. Abstr., 1960, 54, 11019c.
- Profft E. Arch. Pharmazie, 1958, 291, 9, 429.
- Profft E., Jumar A. Patent Ger. (East) 9565 (1955). Chem. Abstr., 1958, 52, 19, 16379.
- Profft E., Jumar A. Pharmazie, 1956, 11, 5, 313.
- Profft E., Jumar A. Chem. Zbl., 1957, 7, 1748. Patent DDR 9330.
- Profft E., Jumar A. Chemiker-Zeitung. Chem. Apparatur, 1960, 84, 13, 421.
- Profft E., Hoffmeister D. Justus Liebig's Annalen der Chemie, 1961, 644, Juni, 84.
- Profft E., Kretschmann K. J. prakt. Chem., 1961, 13, 197.
- Profft E., Runge F., Jumar A. J. prakt. Chem., 1954, 4, 57.
- Profft E., Schulz G. Arch. Pharmazie, 1961, 294, 5, 292.
- Profft E., Solf G. J. prakt. Chem., 1960, 12, 74.
- Profft E., Zschummel D. Arzneimittel-Forsch., 1961, 11, 574.
- Protiva M. Chemie antihistaminových látek a histaminové skupiny. Praha, 1955.
- Pruss T. P., Maengwyn-Davies G. D., Wurzel M. J. Pharmacol. exp. Ther., 1965, 147, 1, 76.
- Randrup A., Munkvad I., Udsen P. Acta Pharmacol. Toxicol., 1963, 20, 2, 145.
- Ravina A., Maignan P. Therapie, 1953, 8, 3, 224.
- Ray Chaudhuri A., Ghosh T. G. J. Indian Chem. Soc., 1951, 28, 10, 566.
- Raynaud G., Valette G. Arch. int. Pharmacodyn., 1963, 142, 3—4, 425.
- Régnier J. C. R. Acad. Sci., 1923, 177, 13, 558.
- Reichert A., Voth D., Müller-Marienburg H., Kohlhardt M. Experientia, 1964, 20, 8, 451.
- Reichert B. Arch. Pharmazie, 1957, 290, 7, 349.
- Reichle C., Friebel H. Arch. exp. Path. Pharmacol., 1955, 226, 588.
- Reitzel N. L., Long J. P. Arch. int. Pharmacodyn., 1959, 119, 20.
- Reitzel N. L., Long J. P. J. Pharmacol. exp. Ther., 1959, 127, 15.
- Richards A. B., Abreu B. E., Bockstahler E. R., Wright D. L. Fed. Proc., 1952, 11, 385.
- Richards R. K., Everett G. M., Kueter K. E. J. Pharmacol. exp. Ther., 1945, 84, 387.
- Roffi J. C. R. Soc. Biol., 1965, 159, 7, 1495.
- Rogers F. C., Nobles W. L. J. Pharm. Sci., 1952, 51, 273.
- Roquebert J., Canellas J., Dumartin A., Sabathie M. Therapie, 1966, 21, 5, 1167.
- Rosenthal S. R., Minard D. J. exp. Med., 1939, 70, 415.
- Rossel's G. Prod. et probl. pharmac., 1964, 19, 11, 519.
- Rossinghol R., Boulu R. C. R. Soc. Biol., 1956, 150, 12, 2126.
- Rossum J. M. van, Horkmans J.A.T.M. Internat. J. Neuropharmac. 1964, 3, 2, 227.
- Rossum J. M. van. J. Pharm. (Lond.), 1965, 17, 4, 202.
- Rossum J. M. van. Arch. int. Pharmacodyn., 1966, 160, 492.

- Rossum J. M. van. In: III Internat. Pharmacol. Congress (Abstracts). Sao Paul—Brazil, 1966, 83.
- Rothberger C. T., Winterbery H. Pflüg. Arch. ges. Physiol., 1911, 142, 461.
- Runti C., Nisi C., Ulian F. Boll. Chim. Farm., 1964, 103, 165.
- Sabbatini F. Minerva med., 1964, 55, 30, 1163.
- Sakagushi Takashi, Tomioka Masayoshi, Fujimoto Katsuro. Folia pharmacol. Japon, 1964, 60, 3, 236. Chem. Abstr., 1965, 62, 972f.
- Sam J., Advani G. G. J. Pharm. Sci., 1965, 54, 5, 753.
- Sam J., Thomson A. C. J. Pharm. Sci., 1964, 53, 5, 535.
- Sancilio L. F., Vidrio H. Arch. int. Pharmacodyn., 1966, 161, 38.
- Sander M. Arzneimittel-Forsch., 1954, 4, 3, 183.
- Saroff J., Slaunwhite W. R., Jr., Costa G., Sandberg A. A. J. clin. Endocr., 1963, 23, 7, 629.
- Schaper W. K. A., Jageneau A. H. M. Arzneimittel-Forsch., 1961, 11, 12, 1102.
- Schaper W., Jageneau A., Xhonneux R. Arzneimittel-Forsch., 1962, 12, 10, 1015.
- Schaper W., Jageneau A., Huygens J., Janssen P. Med. experimentalis, 1960, 3, 169.
- Schaumann O. Arch. exp. Path. Pharmak., 1952, 216, 48.
- Schaumann O., Giovannini M., Jochum K. Arch. Exp. Path. Pharmak., 1952, 215, 460.
- Schaumann O., Lindner E. Arch. exp. Path. Pharmak., 1951, 214, 93.
- Schlesinger A., Gordon S. M. Patent U.S.A. 2997479 (1955). Chem. Abstr., 1962, 56, 418g.
- Schlichting O., Scheuerer G., Westphal F., Aman A. Patent U.S.A. 2861993. Chem. Abstr., 1959, 53, 7217c.
- Schmitt H., Schmitt H. Arch. int. Pharmacodyn., 1962, 137, 91.
- Schmitt J., Suquet M., Brunaud M., Callet G. Bull. Soc. Chim. France, 1961, 6, 1140.
- Schmutz J., Hirt R., Künzle F., Eichenberger E., Lauerer H. Helv. chim. Acta, 1953, 36, 620.
- Schoen K., Pachter I. J. Belg. Patent 670796 (1966). Chem. Abstr., 1966, 65, 16943a.
- Schoof J. B. vander, Ariéns E. J., Rossum J. M. van, Hurkmans J. Arzneimittel-Forsch., 1962, 12, 902.
- Schoffek W. Acta biol. Med. Germ., 1966, 16, 5, 571.
- Schröder R. Dtsch. med. Wschr., 1962, 87, 5, 237.
- Schueler F. W. J. Pharmacol. exp. Ther., 1955, 115, 127.
- Schueler F. W. Int. Rev. Neurobiol., 1960, 2, 77.
- Schueler T. W., Gross E. G., Holland H. J. Am. pharm. Ass. Sci. Ed., 1949, 38, 2, 74.
- Schulz H. Pharmazie, 1967, 22, 19.
- Scott C. C., Chen K. K. J. Pharmacol. exp. Ther., 1946, 87, 63.
- Scott C. C., Robins E. B., Chen K. K. J. Pharmacol. exp. Ther., 1948, 93, 3, 282.
- Sebeséri O. Gyógyszereink, 1965, 15, 24.
- Seeger E. Patent. U.S.A. 3287217 (1966). Chem. Abstr., 1967, 66, 28652a.
- Seifen E., Schaer H., Marshall J. M. Nature, 1964, 202, 1223.
- Sharma V. N. Arch. int. Pharmacodyn., 1962, 137, 410.
- Sharma V. N., Arora R. B. J. Pharm. (Lond.), 1962, 14, 515.

- Shepard N. W. (editor). The application of neuroleptanalgesia in anaesthetic and other practice. Oxford, 1965.
- Simard-Savoie S., Williams G., Tetreault L. *Rev. canad. biol.*, 1965, 24, 53.
- Simpson G. M., Cooper T. B. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.*, 1966, 8, 5, 249.
- Simpson G. M., Kunz E., Watts T. *Psychopharmacol.*, 1965, 8, 3, 223.
- Sodoyez J. C., Dresse A., Lecomte J. C. *R. Soc. Biol.*, 1962, 156, 2, 384.
- Soep H., Janssen P. *Biochem. Pharmacol.*, 1961, 7, 81.
- Solti F., Iskum M., Rév J., Nagy J. *Magyar belorv. arch.*, 1964, 17, 6, 312.
- Soós S. *Orv. hetilap.*, 1964, 105, 29, 1369.
- Soós S., Lukács K. *Gyógyszereink*, 1964, 14, 5, 203.
- Soudijn W., Wijngaarden van I., Allewijn F. *Europ. J. Pharmacol. (Amst.)*, 1967, 1, 1, 47.
- Spencer P. *Brit. J. Pharmacol.*, 1965, 25, 2, 442.
- Sprague J. M., Schultz E. M. Patent U.S.A. 2835676 (1958). *Chem. Abstr.*, 1959, 53, 3247h.
- Sternbach L. H., Keller O., Steiger N. Swiss. patent 408045 (1966). *Chem. Abstr.*, 1966, 66, 37669p.
- Sternitzke N., Köhler J. A., Lang E. *Med. Welt*, 1966, 17, 36, 1910.
- Stevens G. de. (edit.) *Analgetics*. New York—London, 1965.
- Stevens C. L., Fleming R. W. Patent Fr. 1447116 (1966). *Chem. Abstr.*, 1967, 66, 104826c.
- Stille G. von. *Arzneimittel-Forsch.*, 1966, 16, 2a, 255.
- Stille G., Ackermann H., Eichenberger E., Lauener H. *Arzneimittel-Forsch.*, 1963, 13, 871.
- Stoll W., Morel Ch. J. U.S.A. Patent 2599497 (1952).
- Stolz F. *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1904, 37, 4149.
- Szechenyi F. *Orv. hetilap.*, 1966, 107, 46, 2186.
- Szobor A. *Acta neurol. belg.*, 1962, 62, 6, 662.
- Szobor A. *Orv. hetilap.*, 1962, 103, 20, 939.
- Taesler M., Loew D. *Therap. Umschau*, 1965, 22, 4, 165.
- Tainter M. L. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1931, 41, 365.
- Tartara A., Savoldi F., Arrigo A. *Boll. Soc. ital. biol. sperim.*, 1965, 41, 17, 1032.
- Teshigawara Takashi, Ota Michitoshi, Kataoka H., Hatami Z. Japan. patent 25667 (1963). *Chem. Abstr.*, 1964, 60, 5, 5399b.
- Teshigawara Takashi, Ota M., Suzuki Y., Imai I., Koudaira S. Japan. patent 475 (1964). *Chem. Abstr.*, 1964, 60, 10604f.
- Thiele K. von, Schimassek U., Schlichtegroll A. von. *Arzneimittel-Forsch.*, 1966, 16, 8, 1064.
- Thiemer K., Stadler R. *Arzneimittel-Forsch.*, 1966, 16, 11, 1502.
- Thiemer K., Stadler R., Schlichtegroll A. *Ibid.*, 1968, 18, 4, 388.
- Thies R. E., Brooks V. B. *Fed. Proc.*, 1961, 20, 569.
- Thorp R. H. *Brit. J. Pharmacol.*, 1949, 4, 98.
- Thorp R. H., Walton E., Ofner P. *Nature*, 1947, 160, 605.
- Thuránszky K., Kékes S. A., Balint G., Madarasz I. *Magyar tud. akad. orv. tud. oszt. közl.*, 1965, 15, 379.
- Thuriés J. *Cahiers anesth.*, 1967, 15, 3, 351; 365, 373.

- Thuriés J., Clauss E., Derosier J.-P., Fontaino B., Foucher E. *Ann. anesthésiol. franc.*, 1966, 7, num. spec. 1, 25.
- Timsit J. *Thérapie*, 1966, 21, 6, 1453.
- Tuchmann-Duplessis H., Mercier-Parot L. C. R. Acad. Sci. (Paris). 1966, 263, 20, 1493.
- Tuchmann-Duplessis H., Mercier-Parot L. C. R. Acad. Sci. Paris), 1967, 264, 114.
- Turner J. M. *Biochem. J.*, 1966, 99, 2, 427.
- Uhlman F. *Zbl. Ophthal.*, 1930, 23, 11, 594.
- Uytterschaut P., Jacobs R. *Acta neurol. belg.*, 1962, 62, 6, 677.
- Vacher J., Lakatos C., Rispat G., Duchêne-Marulaz P. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1967, 165, 1.
- Vanderhaeghe H., Kolosy P., Claesen M. J. *Pharm. (Lond.)*, 1964, 6, 119.
- Vangelista G., Camera A., De Gaetani G. *Endocrinol. e sci. costituz.*, 1957, 23, 420.
- Varma R. S., Nobles W. L. J. *Pharm. Sci.*, 1967, 56, 455.
- Vaughan-Williams E. M., Sekiya A. *Lancet*, 1963, 1, 420.
- Veatch R. M., Alder T. K., Way E. L. J. *Pharmacol. exp. Ther.*, 1964, 145, 11.
- Verstraete A., Marsboom R., Mattheeuws D. *Vlaams diergeneeskundig. tijdschr.*, 1962, 31, 3, 81.
- Virtue R. W., Alanis J. M., Mori M., Lafargue R. T., Vogel J. H. K., Metcalf D. *Anesthesiology*, 1967, 28, 5, 823.
- Voinescu I., Ciurea E. *Neurol. psychiatr., neurochirurg.*, 1965, 10, 1, 77.
- Waelkens J. *Acta neurol. belg.*, 1960, 60, 576.
- Warembourg H., Jaillard J. *Lille med.*, 1967, 12, 2, Suppl. 126.
- Weaver L. C., Rahdert E., Richards A. B., Abreu B.—E. J. *Pharm. Sci.*, 1964, 53, 4, 417.
- Welsh J. H., Taub R. J. *Pharm. (Lond.)*, 1950, 99, 334.
- Welsh J. H., Taub R. J. *Pharmacol. exp. Ther.*, 1951, 103, 62.
- Weston A. W., Spielman M. A. U.S.A. Patent 2513698 (1950).
- Wiedling S. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 1963, 9, 75.
- Wilson W., Kyi Zu-Yoong. *J. Chem. Soc.*, 1952, 1321.
- Wilson A., Pircio A. W. *Nature (Engl.)*, 1965, 206, 1151.
- Winburi M. M., Hemmer M. L. J. *Pharmacol. exp. Ther.*, 1955, 113, 402.
- Winter C. A., Flataker L. J. *Pharmacol. Exp. Ther.*, 1950, 98, 305.
- Winternitz F., Antia N. J., Tumlirova M., Lachazette R. *Bull. Soc. Chim. (France)*, 1956, 1817.
- Wong K. C., Long J. P. J. *Pharmacol. exp. Ther.*, 1961, 133, 211.
- Wong K. C., Long J. P. J. *Pharmacol. exp. Ther.*, 1962, 137, 70.
- Wright J. B., Lincoln E. H. *Am. Chem. Soc.*, 1952, 74, 6301.
- Wright J. B., Lincoln E. H. U.S.A. patent 2655542 (1953). *Chem. Abstr.*, 1955, 49, 1799b.
- Yelnosky J., Rochelle K., Dietrich E. *Toxicol. appl. Pharmacol.*, 1964, 6, 37.
- Zaffiri O., Ruggerini R., Francescato F. *Boll. Soc. ital. cardiol.*, 1967, 12, 2, 88.
- Zell R., Brintzinger H., Prijs B., Erlenmeyer H. *Experientia*, 1964, 20, 3, 117.

О Г Л А В Л Е Н И Е

Предисловие	3
Введение	7
Глава I. Аминокетоны, действующие на адренорецепторы	11
§ 1. Аминокетоны с адреномиметической активностью	11
§ 2. Аминокетоны с адренолитическим действием	29
§ 3. Адренолитическая активность фенитрона (β -N-гексаметиленимино-мета-нитропропиофена)	43
Глава II. Аминокетоны, действующие на холинорецепторы	57
§ 1. Аминокетоны с холиномиметическим действием	57
§ 2. Аминокетоны, угнетающие синтез ацетилхолина (вещества типа гемихолина)	68
§ 3. Аминокетоны с холинолитическим действием	80
§ 4. Холинолитическое действие фенитрона и других нитропроизводных β -аминокетонов	91
Глава III. Аминокетоны с местноанестезирующей активностью	99
§ 1. Зависимость местноанестезирующего действия от химической структуры аминокетонов	99
§ 2. Поверхностноанестезирующее и побочное действие соединений из класса β -аминокетонов, содержащих гексаметиленимин	120
Методика изучения	120
Поверхностноанестезирующая активность, влияние на конъюнктиву, роговицу и величину зрачка	122
Токсичность β -аминокетонов	128
§ 3. Сравнительная оценка поверхностноанестезирующей активности и побочного действия изученных β -аминокетонов с кокаином и дикаином	131
§ 4. Изучение возможности усиления анестезирующего действия β -аминокетонов серии ТГ и дикаина	138
Комбинированное действие с дикаином и кокаином	138
Комбинированное действие с адреналином и ветразином	139
Комбинированное действие с ацетилхолином и гистамином	143
К механизму местноанестезирующего действия β -аминокетонов и дикаина	148
§ 5. Результаты клинического изучения гексакаина (ТГ-16)	153
Применение гексакаина в офтальмологической практике	153
Применение гексакаина при проведении бронхографии	154
Применение гексакаина в отоларингологической практике	155

Применение гексакаина для анестезии слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки	156
Применение гексакаина при кожных болезнях	158
Примерные прописи рецептов на гексакаин	159
Глава IV. Аминокетоны, обладающие спазмолитическим действием	161
§ 1. Аминокетоны с миолитическим (папавериноподобным) действием	161
§ 2. Аминокетоны, обладающие антигистаминными свойствами	170
§ 3. Изыскание антагонистов ангиотензина среди β -аминокетонов	175
Глава V. Действие аминокетонов на систему кровообращения	181
§ 1. Теоретические предпосылки изыскания гипотензивных и сосудорасширяющих средств среди аминокетонов	181
§ 2. Сравнительное действие фенитрона и других нитропроизводных β -аминокетонов на систему кровообращения в норме и при экспериментальной гипертонии	190
§ 3. К механизму гипотензивного действия фенитрона	207
Глава VI. Аминокетоны, обладающие антиаритмической активностью	213
§ 1. Влияние аминокетонов на ритм сердечной деятельности	213
§ 2. Изыскание аминокетонов с антиаритмической активностью	216
§ 3. Антиаритмическая активность β -аминокетона ТГ-17	224
Глава VII. Аминокетоны, регулирующие деятельность центральной нервной системы	230
§ 1. Аминокетоны-транквилизаторы	230
§ 2. Производные бутирофенона, обладающие нейролептической активностью	240
§ 3. Аминокетоны, оказывающие снотворное и наркотическое действие	262
§ 4. Аминокетоны с противосудорожным действием	267
§ 5. Антагонизм фенитрона с психозомиметическими веществами	273
Глава VIII. Аминокетоны с болеутоляющим действием	278
§ 1. Аминокетоны с болеутоляющим и противовоспалительным действием	278
§ 2. Аминокетоны с морфиноподобным болеутоляющим действием	280
Глава IX. Аминокетоны, влияющие на обмен веществ в организме	290
§ 1. Аминокетоны, усиливающие трофические процессы в организме	291
§ 2. Аминокетоны с анорексигенным действием	295
§ 3. Аминокетоны, угнетающие биосинтез кортикостероидных гормонов	298
Литература	303

КУДРИН АЛЕКСАНДР НИКОЛАЕВИЧ
ВОРОБЬЕВ ВЛАДИМИР ГЕОРГИЕВИЧ

АМИНОКЕТОНЫ

(Экспериментальное и клиническое изучение)

Редактор *Р. А. Альтшулер*
Техн. редактор *Н. К. Петрова*
Корректор *М. Х. Яшина*
Художественный редактор *В. И. Микрикова*
Переплет художника *Г. Л. Чижевской*

Сдано в набор 14/VII 1969 г. Подписано к печати 19/XII 1969 г. Формат бумаги 84×108¹/₃₂=10,25 печ. л. (условных 17,22 л.) 17,62 уч.-изд. л. Бум. тип. № 2. Тираж 2600 экз. Т17217 МН-79.

Издательство «Медицина», Москва,
Петроверигский пер., 6/8

Заказ 665. 11-я типография Главполиграфпрома
Комитета по печати при Совете Министров СССР.
Москва, Нагатинская ул., д. 1.

Цена 1 р. 86 к.