

КРИТИКА И БИБЛИОГРАФИЯ

„СИНТЕЗЫ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ“ ВЫП. II

Главный редактор А. Л. МНДЖОЯН

Издательство АН Армянской ССР, Ереван, 1957 г., 95 стр.

Во второй выпуск „Синтезов гетероциклических соединений“, как и в первый, включено описание лабораторных методов синтеза различных производных фурана, являющихся или могущих явиться промежуточными соединениями для дальнейших синтезов: гомологов фурана, аминов трех типов с фурановым радикалом и производных фурфуроилового спирта, фуранкарбоновых, фурилжирных кислот и их эфиров, а также хлорангидридов, с содержащими различные функциональные группы углеводородными радикалами в фурановом или тетрагидрофурановом кольце.

Расположение материала выпуска и описание способов получения такое же, что и в первом выпуске. Литература использована до 1955 г.

Данный выпуск обладает теми же достоинствами, что и первый. Кроме того бросается в глаза большее внимание, проявленное к сборнику в процессе печатания: в нем нет мелких погрешностей, нашедших место в первом выпуске.

Отсутствие в этом выпуске статей иногородних и иностранных ученых, обещавших принять участие в составлении выпусков следует объяснить, очевидно, предварительной подготовленностью к печати данного выпуска.

Хочется пожелать, чтобы в последующих выпусках были описаны синтезы не только производных фурана, но и других гетероциклических соединений, что соответствовало бы и серийному заглавию выпусков.

В. Д. Азатян

ХРОНИКА

Всесоюзное совещание, посвященное препарату  
„Ганглерон“ и опыту его клинического применения

Со 2 по 6 октября сего года в г. Ереване, в Академии наук Армянской ССР проходило совещание, посвященное новому препарату—ганглерону и опыту его клинического применения.

В совещании принимали участие ученые Москвы, Ленинграда, Еревана, Киева, Баку, Тбилиси, Ташкента, Харькова, Минска, Сталино, Куйбышева, Чебоксар и др. городов. Совещание заслушало более 20 докладов, посвященных химии, фармакологии и клиническому применению ганглерона.

Совещание открыл президент Академии наук Армянской ССР академик В. А. Амбарцумян, который в своем вступительном слове сказал, что коллектив Института тонкой органической химии пришел к десятилетнему юбилею Института с большими творческими успехами. Призывая коллектив к дальнейшей плодотворной деятельности, он высказала мысль, что только в содружестве химиков с фармакологами, биохимиками и клиницистами возможна работа по изысканию новых активных лекарственных средств.

Доклад директора Института тонкой органической химии академика А. Л. Миджояна и канд. хим. наук В. Г. Африкян был посвящен синтезу ганглерона и его некоторых аналогов.

В докладе было отмечено, что изыскание новых лекарственных средств, блокирующих в частности Н-(никотиночувствительные) холинорецепторы, является важной проблемой. Известно, что Н-холинорецепторы в различных тканях блокируются разными веществами, что свидетельствует о различиях в биохимической природе этих рецепторов, в силу чего холинорецепторы каждой ткани отражают своеобразие химизма данной ткани, что особенно ясно выявляется при исследовании действия холинолитиков на различные холинорецепторы. Для иллюстрации докладчик привел ряд примеров, перечень препаратов, различных структур, способных блокировать Н-холинорецепторы вегетативных ганглиев различных органов, выполняющие те или другие физиологические функции. Соответственно и удачно построенная структура избирательно действующего препарата может, при нарушении нормальной функции органа или системы, привести его в исходное состояние. В настоящее время жизнью диктуется изыскание лекарственных средств, блокирующих такие холинэргические структуры, нарушение функций которых вызывает спазмы мозговых, сердечных, почечных и др. сосудов.

На основе накопившегося в Институте тонкой органической химии экспериментального материала по синтезу большой группы холинолитиков выясняется, что одной из таких групп веществ являются амниоэфирные *п*-алкоксибензойных кислот, хлористоводородные и четвертичные аммониевые соли которых обладают холинолитическими свойствами.

Были синтезированы группы веществ, в которых алкоксирадикал варьировался от метила до октила, включая радикалы изостроения.

После многих кропотливых и многообразных варьирований в структуре соединений этого ряда был получен хлоргидрат  $\alpha,\beta$ -диметил- $\gamma$ -диэтиламинопропилового эфира *п*-изобутоксibenзойной кислоты, названный „Ганглероном“. Были получены также четвертичные соли указанного соединения, которые своей активностью превосходят хлоргидрат этого же соединения; по всей вероятности они поведут себя также активно и в клинике. Был синтезирован ряд аналогов ганглерона.

Докладчик выражает надежду, что дальнейшие фармакологические исследования могут выявить новые, более эффективные аналоги ганглерона, которые позволят вплотную подойти к решению вопроса лечения сердечно-сосудистых и других заболеваний.

Доклад М. Я. Михельсона (Ленинград) был посвящен применению холинолитических веществ в клинике и особенностям фармакологического действия ганглерона. Поскольку многие патологические состояния связаны с гиперфункцией холинэргических нейронов, применением холинолитиков, блокирующих проведение импульсов в синапсах, можно снизить патологически повышенный тонус соответствующих нервов до нормы. Холинолитические лекарственные вещества могут явиться средством не только симптоматической, но и патогенетической терапии. Говоря об особенностях действия ганглерона, докладчик концентрирует внимание на его сильном анестезирующем и Н-холинолитическом свойствах. Последнее обуславливает его выраженное действие и на центральную нервную систему, что может быть использовано для лечения некоторых судорожных состояний в особенности в сочетании с веществами М-холинолитического действия. Ганглерон блокирует холинорецепторы сосудистых рефлексогенных зон мозгового вещества надпочечника. Докладчик считает необходимым дальнейший анализ механизма прямого мышечного действия ганглерона, изучение его избирательной способности блокировать холинорецепторы тонических мышечных волокон, а также выяснение того, в какой степени ганглерон как анестетик может вмешиваться в основные энергетические процессы, в процессы обмена макроэргических полифосфорных соединений.

Н. Е. Акопян (Ереван, ИТОХ) представила обширный экспериментальный материал по фармакологической характеристике ганглерона, устанавливающий, что ганг-

лерон является анестезирующим веществом, оказывает избирательное блокирующее влияние на Н-холинореактивные системы. Ганглерон нарушает проведение по блуждающему нерву на уровне ганглиев и не действует на М-холинорецепторы на уровне миелинервальных синапсов, блокирует Н-холинорецепторы синокаротидных клубочков, бронхов и кишечника и центральной нервной системы, затрудняет проведение импульсов в симпатических ганглиях. Он блокирует Н-холинорецепторы поперечнополосатых мышц, но не обладает курарезирующим действием, обладает резко выраженным и кратковременным гипотензивным действием, сравнительно мало токсичен, LD<sub>50</sub> на мышах при подкожном введении 140 мг/кг веса.

С. А. Мирзоян, Т. С. Татевосян и С. В. Довлатян (Ереван, Мединститут) представили интересный экспериментальный материал по влиянию ганглерона на межнейронные синапсы вегетативных ганглиев и гладкую мускулатуру. Опыты проводились по ним же разработанной оригинальной методике на кишечном отрезке и полученные данные показали, что под влиянием ганглерона в первую очередь блокируются парасимпатические, несколько позже симпатические узлы и позже всех выключаются ауэрбаховские сплетения. Результаты опытов могут обосновывать лечебное действие ганглерона при нарушениях функций пищеварительного тракта. В опытах на животных с изолированным малым желудком по Павлову и фистулой кишки обнаружено, что ганглерон вызывает заметное торможение секреции желудка и угнетение нервно-двигательного аппарата желудочного тракта.

Р. А. Алексаян (Ереван, ИТОХ) изучал влияние ганглерона на коронарное кровообращение в эксперименте. Полученные данные устанавливают, что ганглерон в дозе 1,5 мг/кг при внутривенном введении расширяет коронарные сосуды и увеличивает объемную скорость оттока крови из коронарного синуса на 25—30% по сравнению с исходной величиной в течение одного часа, причем этому расширению коронарных сосудов предшествует их кратковременное сужение.

При сочетании ганглерона с лекарственными средствами, широко применяемыми для купирования приступа стенокардии, как, например, нитроглицерин, папаверин, папаверин, наилучшие результаты в эксперименте были получены при сочетании с папаверином, при котором объемная скорость оттока крови из коронарного синуса увеличивается на 30—50% в течение часа, при этом (это важно отметить) без предварительного сужения коронарных сосудов. Анализ механизма действия ганглерона на коронарные сосуды позволяет предположить, что в этом действии преимущественная роль принадлежит парасимпатическим нервам.

О. М. Авакян (Ереван, ИТОХ) представил материал по изучению противоаритмического действия ганглерона в эксперименте. Аритмия сердца вызывалась внутривенным введением кошке аконитина в дозе 0,04—0,1 мг/кг или адреналина в дозе 15—20 мг/кг на фоне вдыхания паров хлороформа и, наконец, раздражением правого уха сердца прямоугольными электрическими импульсами от генератора.

Регистрировались изменения электрокардиограммы, кровяного давления, и в ряде опытов изменения частоты и амплитуды сокращений предсердий и желудочков. Выяснилось, что ганглерон проявляет выраженные противоаритмические действия лишь при аритмиях, вызванных адреналином и электрическим раздражением правого сердца, но не уменьшает токсическое действие аконитина.

В докладе С. Н. Асратяна, Н. А. Гаспаряна, В. Н. Самвелян (Ереван ИТОХ) были представлены данные по лечению экспериментальной гипертонии, вызванной у крыс, кроликов и собак ганглероном. В опытах на крысах при повторных внутримышечных введениях ганглерона в дозе 1—1,5 мг/кг наблюдалось снижение повышенного кровяного давления примерно на 15—20%, введение же 3—6 мг/кг приводило к стойкому снижению артериального давления до нормального уровня и эффект продолжался в течение 4—6 дней. При повторных внутримышечных введениях той же дозы 3—6 мг/кг кроликам и собакам отмечалось такое же стойкое понижение повышенного кровяного давления до нормального уровня, продолжавшееся в течение 6—7 дней с последующим постепенным подъемом его до исходного уровня. Приведенный материал показывает, что у лабораторных животных с экспери-

ментальной гипертензией при повторных введениях ганглерона можно достигнуть длительного гипотензивного эффекта.

И. А. Држевецкая (Сталино) учитывая, что ганглерон, ослабляя передачу нервных импульсов в ганглиях вегетативной нервной системы, может менять течение обменных процессов в организме, изучала влияние ганглерона на характер инсулиновой гипогликемии и адреналиновой гипергликемии у здоровых кроликов и при аллоксановом диабете.

Установлено, что однократное введение ганглерона не влияет на уровень сахара в крови. Предварительное введение животным ганглерона заметно повышает их чувствительность к инсулину, увеличивая степень инсулиновой гипогликемии; такое действие ганглерона проявляется как у здоровых, так и у диабетических животных. Введение ганглерона не меняет характер адреналиновой гипергликемии у кроликов. Приведенные данные об изменении реактивности к инсулину после введения ганглерона должны учитываться клиницистами в случаях сочетания лечения ганглероном и инсулином.

На совещании значительная часть докладов была посвящена опыту клинического применения ганглерона и главным образом применению его при стенокардии.

Н. М. Давыдовский (Ленинград), впервые применивший ганглерон при коронарной болезни, в обстоятельном докладе представил результаты своих наблюдений в условиях стационара на 140 больных грудной жабой, сопровождавшейся в большинстве случаев частыми болевыми приступами, где ганглерон оказывал весьма эффективное действие. Однако результат лечения ганглероном зависит от патогенетических особенностей грудной жабы у больных.

Наилучшие результаты наблюдались у больных с ангионевротической формой стенокардии, худшие результаты—у больных стенокардией на почве коронарного атеросклероза, в случаях резко выраженных невротических явлений гипертонической болезни, у больных перенесших инфаркт миокарда. Лечение же стенокардии у больных с острым инфарктом миокарда дает хорошие результаты. Хорошие результаты были получены также у больных с рефлекторной стенокардией, стенокардией в сочетании с климактерическим неврозом, у больных, у которых возникновение болевых приступов было обусловлено условнорефлекторным механизмом и, наконец, когда стенокардия сочеталась с сахарным диабетом и в этих случаях была налажена эффективная инсулинотерапия.

Отмечался небольшой гипотензивный эффект. Были прослежены отдельные результаты лечения в течение двух лет с хорошими показателями. Однако после выписки из стационара больные нуждались в продолжении лечения ганглероном. Установлено, что при длительном, от несколько месяцев до 2—3 лет, применении ганглерона не наблюдаются кумулятивные и др. побочные явления, не создается привыкания к препарату и не снижается его лечебный эффект. Длительность лечения ганглероном в стационаре от 16 до 30 дней. Докладчик представил схему лечения стенокардии ганглероном.

В двух докладах из госпитальной терапевтической клиники Ереванского медицинского института А. Т. Симонян, В. П. Бунатян, А. М. Аветисян, Р. П. Стамболцян, Е. Н. Апинян—, «О лечебном действии ганглерона при некоторых внутренних заболеваниях» и «Изучение действия ганглерона на коронарную недостаточность в свете острых клинико-электрокардиографических наблюдений» был представлен материал подтверждающий терапевтический эффект ганглерона у больных со стенокардией и при сочетании ее с гипертонической болезнью, где боль снижается со снижением артериального давления.

Подтверждается также отсутствие или незначительность и кратковременность эффекта от ганглерона при резких склеротических изменениях в сосудах коронарной системы и при гипертонической болезни II—III степени, что подтверждается и клинико-электрокардиографическими исследованиями.

Эти исследования показали также, что ганглерон в количестве 2 мл 1,5% раствора при внутримышечном введении не оказывает никакого воздействия на ненару-

тление коронарное кровообращение, при коронарной же недостаточности через 30 минут оказывает отчетливое действие, которое еще больше развивается через 3 часа после введения. Иногда в течение первых 30 минут отмечается некоторое ухудшение, сменяющееся улучшением. Положительное действие особенно отмечается в тех случаях, где мало органических изменений и преобладают функциональные сдвиги. Повторное применение препарата на фоне действия первой дозы поддерживает и удлиняет эффект.

Ганглерон оказал положительный эффект при язвенной болезни; через 5—6 дней проходили боли, изжога, прекращалась рвота, наступало рубцевание. Старые большие и калезные язвы не рубцевались. Лучший эффект достигается при сочетании лечения ганглероном с применением гемотрансфузии.

Интересный материал об эффективном действии ганглерона при лечении язвенной болезни представили С. М. Рысс и А. Т. Поваляева (Ленинград). Ганглерон, проявляя анальгезирующее действие, нормализует повышенную секреторную и кислотообразующую функцию желудка, снижает повышенную переваривающую способность желудочного сока, дает высокий процент обратного развития ниши.

В докладах Л. А. Варшамова, Л. И. Фишера, Г. П. Животова (Саратов), М. И. Ршетовой (Москва), Е. И. Кореловой и Н. Н. Емельяновой (Ленинград), Н. Б. Журавлевой (Ленинград), И. Т. Пузыревой (Ленинград), Ф. Я. Розенблат и С. С. Барац (Свердловск), Л. А. Покотинской (Ленинград), А. Л. Михнева и Р. М. Птуха (Киев), А. Д. Жгенти и Г. В. Гургенидзе (Тбилиси), Д. М. Абдулаева и Г. М. Рзаева (Баку), А. Б. Бахадырова и Ч. Г. Тереховой (Ташкент), Л. С. Воронова (Сталино), Л. Т. Малая, Е. И. Соколовской, М. И. Ляшенко (Харьков), Р. Б. Ахмедзянова и И. А. Кузьмина (Куйбышев) и К. В. Маркова (Чебоксары) приводились весьма убедительные данные, подтверждающие эффективность лечения ганглероном стенокардии при ее тяжелых и упорных формах, обусловленных функциональным расстройством и органическим поражением коронарных сосудов.

Изменение пульса и артериального давления, а также данные БКТ позволяют высказать предположение, что ганглерон помимо Н-холинолитического действия оказывает на миокард отрицательно-хронотропное и отрицательно-инотропное действие. Увеличение диастолы может способствовать улучшению питания миокарда (М. Н. Ршетова). У больных, у которых стенокардия сочетается с гипертонической болезнью, целесообразно вместе с ганглероном применять препараты раувольфии, оксигенотерапию (А. Л. Михнев и Р. М. Птуха). Весьма эффективно сочетание подкожного введения препарата с внутривенными блокадами 0,25% раствором ганглерона зон гиперестезии области сердца (И. В. Журавлева). Наиболее удобным и эффективным методом применения ганглерона при стенокардии является сочетание парэнтерального введения с дачей его внутрь. Целесообразно проводить лечение ганглероном в условиях стационара. Опыт применения в условиях санатории позволяет рекомендовать включение ганглерона в арсенал средств, применяемых в специализированных кардиологических учреждениях (Л. А. Покотинская).

Н. Н. Аносов (Ленинград) поделился опытом применения ганглерона в клинике нервных болезней. Положительный лечебный эффект применения ганглерона был достигнут при синдроме сосудистого спазма: мигрень, болезнь Рейно, перемежающаяся хромота.

Если ганглерон сам по себе не оказывал существенного лечебного эффекта при гиперкинезах, повышении мышечного тонуса пирамидного и экстрапирамидного характера, то в сочетании с другими холинолитиками давал хороший лечебный эффект.

И. Х. Геворкян (Ереван), А. И. Гравов и А. М. Тарнопольская (Сталино), Р. Б. Ахмедзянов и И. А. Кузьмин (Куйбышев) испытывали терапевтическую эффективность ганглерона при облитерирующем эндоартериите с весьма ободряющими результатами. После введения ганглерона (внутриартериально—И. Х. Геворкян) наступают выраженные изменения со стороны трофики пораженной конечности, за что говорят изменение цвета, повышение температуры кожи, появление потоотделения

улучшение роста ногтей, волос. Лучший эффект получался в ранних стадиях заболелания.

Э. Д. Костин (Ленинград) на основании своих наблюдений приходит к выводу, что ганглероном целесообразно проводить предоперационную подготовку больных с подозрением на инфаркт миокарда со стенокардией, а также лечение больных с подобными нарушениями коронарного кровообращения во время операции и в послеоперационном периоде. Ганглерон следует принять для дифференциальной диагностики хирургических болезней с болезнями коронарного кровообращения. Препарат может быть использован по „скорой“ помощи при терминальных состояниях для улучшения сердечной деятельности.

В заключение совещание констатировало, что ганглерон обладает холинолитическим и местноанестезирующим действием.

Он особенно сильно блокирует некоторые периферические и центральные никотиночувствительные холинорецепторы.

Ганглерон в эксперименте снимает спазм коронарных сосудов, вызванный раздражением блуждающего нерва и дает длительное расширение этих сосудов. Ганглерон расслабляет спазми мускулатуры желудочно-кишечного тракта и уменьшает секрецию желудка.

Ганглерон дает в эксперименте положительные результаты также при некоторых формах сердечной аритмии, гипертонии, судорогах центрального происхождения.

В клинике ганглерон нашел применение прежде всего при лечении стенокардии и в настоящее время он должен считаться наиболее эффективным средством для лечения этой тяжелой болезни. Он в первые же дни применения ослабляет частоту приступов грудной жабы, интенсивность болей и в большинстве случаев предупреждает возникновение новых приступов. Ганглерон оказался эффективным и при лечении эндоартерита, болезни Рейно, мигрени.

Положительные результаты получены также при лечении язвенной болезни.

Ганглерон обладает противосудорожным действием; он может оказаться эффективным для применения в клинике нервных болезней.

Вопрос о целесообразности применения ганглерона при язвенной болезни, бронхиальной астме, гипертонической болезни, некоторых формах аритмии, гиперкинезах и повышении мышечного тонуса подлежит дальнейшему изучению.

Совещание сочло необходимым безотлагательно организовать промышленное производство ганглерона как необходимого препарата для внедрения в практику здравоохранения.

Г. А. Медникий.