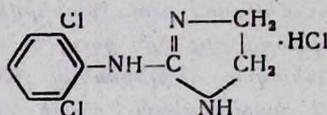


Л. А. КЦОЯՆ, О. М. АВАԿՅԱՆ

КАТАПРЕСАН—ГИПОТЕНЗИВНЫЙ ПРЕПАРАТ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

В статье обобщаются литературные данные о действии катапресана в эксперименте и в клинике. Показано, что у разных лабораторных животных как с нормо-, так и с гипертензией препарат после кратковременного прессорного действия вызывает длительное и выраженное понижение артериального давления. Результаты клинических испытаний катапресана свидетельствуют об его большой лечебной эффективности при гипертонической болезни.

За последние годы арсенал гипотензивных средств обогатился препаратом, который вызывает понижение артериального давления принципиально новым механизмом действия. Этим препаратом является катапресан (катапрес, клонидин, гемитон)—2-(2,6-дихлорфениламино)-2-имидазолин гидрохлорид.



Он впервые был синтезирован в научно-исследовательской лаборатории фирмы Бёрингер Зон (ФРГ) и первоначально предложен для устранения воспалительного застоя при ринитах и конъюнктивитах. В клинике и была открыта его гипотензивная активность [1, 2].

Действие катапресана на артериальное давление. У паркотизированных лабораторных животных катапресан в дозах 20—200 мкг/кг/в/в оказывает кратковременное гипертензивное действие с последующим длительным понижением артериального давления.

Прессорный эффект катапресана связан с действием на периферии, так как, во-первых, он отсутствует при введении препарата внутрицистернально [3] и в боковые желудочки мозга [4], во-вторых, перерезка спинного мозга не препятствует развитию этого эффекта, наблюдаемого после внутривенного введения препарата [5]. То обстоятельство, что начальный прессорный эффект катапресана подавляется толазолном, дибензилином и феноксибензамином [4, 5], свидетельствует о непосредственном возбуждающем действии его на периферические L-адренорецепторы.

Доказательством центрального механизма гипотензивного действия катапресана служат многочисленные факты, которые можно объединить в 4 группы.

1. При внутривенном введении катапресана в малой дозе не удается обнаружить гипотензивный эффект, в то время как центральное введение его—в позвоночную артерию [6, 7], в боковые желудочки мозга [8] или внутрицистернально [3]—в той же дозе приводит к понижению артериального давления и к брадикардии.

2. Гипотензивный эффект катапресана отсутствует после нарушения целостности нервных путей как на уровне ЦНС—перерезка спинного мозга [5] или разрушение депрессорной бульбарной зоны [9], так и на периферии—билатеральная ваготомия и удаление звездчатых ганглиев [10].

3. Под действием катапресана в период понижения артериального давления возникает зависимое от дозы угнетение спонтанной электрической активности, регистрируемой в центральных концах чревного, нижнего сердечного и почечного нервов кошки и собаки [9, 11—13].

4. У наркотизированных кошек и собак эффекты катапресана—понижение артериального давления и урежение частоты сердечных сокращений—устранялись после внутрицистернального введения пипероксана в дозе 1—2 мг [14], внутрижелудочкового введения фентоламина в дозе 200 мкг [15] и введения антидепрессантов в дозе 300 мкг/кг в позвоночную артерию. Поскольку в этих опытах катапресан вводился внутривенно или в позвоночную артерию, можно полагать, что указанные вещества препятствуют проявлению эффектов препарата путем взаимодействия на уровне ЦНС [16].

За последние годы накоплены многочисленные данные, свидетельствующие о большой роли центральных адренорецепторов в контроле функций сердечно-сосудистой системы [17, 18]. Имеется ряд доказательств участия в контроле артериального давления и центральных L-адренорецепторов [19—21]. По-видимому, гипотензивное, действие катапресана также осуществляется через стимуляцию центральных α -адренорецепторов, так как оно отсутствовало при введении в желудочки мозга α -адреноблокаторов [8, 14, 22], но не изменялось при введении β -адреноблокаторов [5, 22] и холинолитика атропина [4].

Анатомическая локализация центральных α -адренорецепторов, ответственных за гипотензивное действие катапресана, точно не установлена. Электростимуляция депрессорной бульбарной зоны (ДБЗ) на дне IV желудочка продолговатого мозга вызывала гипотонию и брадикардию. После разрушения ДБЗ электрокоагуляцией катапресан не вызывал гипотензию и брадикардию, а подавление электроактивности чревного нерва было значительно слабее. Таким образом, вентральная область мозгового ствола, и в частности ДБЗ, считается местом действия катапресана [9, 23, 24].

Лангер [25], основываясь на гипотезе о пресинаптической регуляции вывобождения норадреналина через механизм отрицательной обратной связи, выдвинул новое предположение об интимном механизме действия катапресана: последний, подобно норадреналину, высвобождается в ответ на нервное раздражение или введенному извне,

вызывает возбуждение пресинаптических α -адренорецепторов в ЦНС [2] и на периферии [26], приводящее к уменьшению высвобождения медиатора при стимуляции симпатических нервных волокон.

Помимо понижения артериального давления для действия катапресана характерно уменьшение частоты сердечбиений [5, 6, 27—29], а также ударного и минутного объемов сердца [27, 28]. Данные о механизме отрицательного хронотропного эффекта катапресана противоречивы. Одни авторы [3, 30, 31] полагают, что этот эффект развивается вследствие подавления сердечно-сосудистых центров, другие [5] объясняют его прямым воздействием препарата на синусовый узел сердца. Существует мнение, что брадикардия—результат и периферического, и центрального действия препарата [29], поскольку она проявляется как у ваготомированных собак с перерезанным спинным мозгом на уровне S_2 , так и после введения катапресана в позвоночную артерию в дозах, которые неэффективны при внутривенном введении.

Катапресан усиливает рефлекторную брадикардию, вызванную повышением артериального давления, что, вероятно, связано с активацией центральных α -адренергических механизмов и повышением возбудимости барорецепторов каротидного синуса и аорты [32]. Робсон и соавторы [33] пришли к выводу, что у наркотизированных собак катапресан вызывает урежение частоты пульса повышенным функциональной активности барорецепторов в условиях пониженного симпатического тонуса. В противоположность этому, согласно данным Антонио и др. [34], катапресан тормозит функциональную активность каротидных барорецепторов, но одновременно обладает стимулирующим влиянием на другие барорецепторы.

Катапресан оказывает положительное инотропное действие [35]. Поскольку, в отличие от фентоламина, буримаид (блокатор H_2 -гистаминовых рецепторов) уменьшает положительное инотропное действие препарата в опытах на изолированном перфузируемом сердце морской свинки, Кзонград и Кюбингер [36] пришли к выводу, что этот эффект обусловлен стимулированием H_2 -гистаминовых рецепторов.

Катапресан уменьшает сопротивление коронарных сосудов как путем непосредственного влияния на коронарные сосуды, так и путем уменьшения тонуса симпатической нервной системы [37].

Накоплен большой материал о лечебном действии этого препарата при гипертонической болезни. Клинические испытания подтвердили эффективность его. Катапресан вызывает понижение артериального давления у больных, страдающих гипертонией различной этиологии, на разных стадиях [38—42]. Средняя оптимальная суточная доза—0,3—0,45 мг. Клинические наблюдения показали что для лечения гипертонии более рационально использовать катапресан в комбинации с другими гипотензивными средствами [38, 43, 44]. Кроме того, лечение катапресаном дает положительный результат у больных, у которых лечение другими гипотензивными средствами было неэффективным [41, 42, 45, 46]. Благодаря быстрому развитию эффекта, ката-

пресан применяют и для купирования кризов [42, 44]. Наиболее часто наблюдаемые в клинике побочные явления, вызываемые этим препаратом,—сухость во рту, седативный эффект—выражены умеренно и не требуют отмены препарата.

Таким образом, катапресан—гипотензивный препарат с центральным механизмом действия—отличается от других гипотензивных средств большей лечебной эффективностью при различных формах и стадиях гипертонической болезни и вызывает незначительные побочные явления.

Институт тонкой органической химии
им. А. Л. Минджояна АН АрмССР

Поступило 12.IV 1976 г.

Լ. Ա. ԿՍՈՅԱՆ, Շ. Մ. ԱՎԱԳՅԱՆ

ԿԱՏԱՊՐԵՍԱՆԸ ՈՐՈՇՅՈՒ ԿԵՆՏՐՈՆԱԿԱՆ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆ ՈՒՆԵՑՈՂ ՀԻՊՈՏԵՆԻՎ ԳՐԵՊԱՐԱՏ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Հորվածում ամփոփված են գրականության մեջ վատապրեսանի վերաբերյալ եղած փորձազխտական և կլինիկական տվյալները: Կատապրեսանը առաջացնում է արյան ճնշման երկֆազ փոփոխություն: Նորմալում կարճատև պրեսոր ազդեցությունը հաջորդում է արտերիալ ճնշման երկարատև և արտահայտված իջեցում: Պրեսորատի պրեսոր ազդեցությունը, ըստ հետազոտողների ճնշող մեծամասնության, պայմանավորված է նրա պերիֆերիկ α -ադրենոմի-մետիկ ազդեցությամբ, իսկ դեպրեսոր էֆեկտը պրեսորատի ազդեցությամբ կենտրոնական ներվային համակարգի α -ադրենալիցեպտոնների վրա: Կատապրեսանի կլինիկական հաջող կիրառությունը հիպերտոնիկ հիվանդության ժամանակ պայմանավորված է նրա բուժական մեծ արդյունավետությամբ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. von Graubner W., Wolf M. *Arzneimittel-Forsch.*, 8, p. 1055, 1966.
2. van Zwieten P. A. J. *Pharm. Pharmacol.*, 25, p. 89, 1973.
3. Kostizer W. *Arch. Pharm. exp. Pathol.*, 238, p. 43, 1937.
4. Toda N., Fukuda N., Shtmanov K. *Jap. J. Pharmacol.*, 19, p. 199, 1969.
5. Naylor W. G., Price J. M., Swann J. B. et al. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 164, p. 45, 1966.
6. Constantine J. W., McShane W. K. *Eur. J. Pharmacol.*, 4, p. 109, 1968.
7. Katic F., Lavery H., Lowe R. D. *Brit. J. Pharmacol.*, 44, p. 779, 1972.
8. Finch L. *Brit. J. Pharmacol.*, 52, p. 333, 1974.
9. Schmitt H., Schmitt H., Fenard S. *Experientia*, 29, p. 1247, 1973.
10. Magus R. D., Long J. P. *J. Pharmacol. Sci.*, 57, p. 594, 1968.
11. Schmitt H., Schmitt H. *Eur. J. Pharmacol.*, 9, p. 7, 1970.
12. Loew D. M., Walte R. *Brit. J. Pharmacol.*, 50, p. 456P, 1974.
13. Цыркин В. А. В кн. Фармакологическое изучение гипотензивных средств центрального действия. Л., 27, 1975.

14. Schmitt H., Schmitt H., Fenard S. Eur. J. Pharmacol., 14, p. 98, 1971.
15. Bucher T. J., Buckingham R. E., Finch L. et al. J. Pharm. Pharmacol., 25, Supplement, 139P, 1973.
16. Spanning H. W., van Zwieten P. A. Eur. J. Pharmacol., 24, p. 402, 1973.
17. Закусов В. В., Каверина Н. В. Фармакология моноаминергических процессов. М., 1971.
18. Вальдман А. В. Фармакологическое изучение гипотензивных средств центрального действия. Л., 1975.
19. McGubbin J. W., Kaneke J., Page I. H. Circulation Res., 8, p. 249, 1930.
20. Share N. N., Melville K. I. J. Pharmacol. exp. Ther., 141, p. 15, 1963.
21. Bhargava K. P., Mishra N., Tungri K. K. Brit. J. Pharmacol., 45, p. 593, 1972.
22. Day M. D., Rzach A. G. Brit. J. Pharmacol., 51, p. 325, 1974.
23. Feldberg W., Guertzenstein P. G. J. Physiol., 224, p. 83, 1972.
24. Bloch R., Bousquet P., Feldman J. et al. Frontiers in catecholamine Research, Eds. Usdin E., Snyder S. H., Pergamon Press, New York—Oxford, p. 853, 1973.
25. Langer S. Z. Biochem. Pharmacol., 23, p. 1793, 1974.
26. Armstrong J. M., Boura A. L. Brit. J. Pharmacol., 47, p. 850, 1973.
27. Hoefke W., Kobinger W. Arzneimittel—Forsch., 15, p. 1038, 1966.
28. Maxwell G. M. Arch. int. Pharmacodyn., 181, p. 7, 1969.
29. Scriabine A., Stavorski J., Wenger H. C. et al. J. Pharmacol. exp. Ther., 171, p. 256, 1970.
30. Kobinger W., Walland A. Eur. J. Pharmacol., 2, p. 155, 1967.
31. Schmitt H., Schmitt Mme H., Boltsler J. R. et al. Eur. J. Pharmacol. 2 p. 340, 1968.
32. Walland A., Kobinger W., Csongrady A. Eur. J. Pharmacol. 26 p. 184, 1974.
33. Robson R. D., Kaplan H. R., Susanne Laforce J. Pharmacol. Exp. Ther., 169, p. 120, 1969.
34. Antonaccio M. J., Burrell R., Robson R. Fed. Proc., 33, p. 551, 1974.
35. Washizu Y. Arch. int. Pharmacodyn., 196, p. 184, 1972.
36. Csongrady A., Kobinger W., Naunun—Schmiedebergs. Arch. Pharm., 282, p. 123, 1974.
37. Naylor W. G., Mc Innes I., Stone J. et al., Cardio. Res., 4, p. 457, 1970.
38. Vorburger C., Butikofer E., Welss S. et al, Helv. med. acta, 34, suppl. p. 133, 1967.
39. Volght G. Medicamentum, 17, p. 17, 1970.
40. Seifert A., Hafemeister G., Kirchner D. et al. Dtsch. Gesundheitsw, 25, p. 2369, 1970.
41. Bergstrom J., Bergquist-Poppen M., Bucht H. Arzneimittel—Forsch. 16, p. 1606, 1966.
42. Лопаткин Н. А., Мазов Е. Б., Горюнов В. Г. и др. Терапевт. архив, 46, 41, 1974.
43. Hutchison J. C., Wilkinson W. H., Lintgen A. B. Angiology, 22, p. 647, 1971.
44. Эрина Е. В., Першакова Л. П., Киселева Э. М. и др. Терапевт. архив, 45, 78, 1973.
45. Kochsiek K., Fritsche H. Arzneimittel—Forsch., 16, p. 1154, 1966.
46. Teichmann G., Holst I., Mahlau G. Medicamentum, 9, p. 10, 1968.