

# Journal of Cardiovascular Pharmacology™

Серотонин,  
рецепторы 5-HT<sub>2</sub>  
и их блокада  
нафтидрофурилом:  
целенаправленная терапия  
сосудистых заболеваний

# Серотонин, рецепторы 5-HT<sub>2</sub> и их блокада нафтидрофурилом: целенаправленная терапия сосудистых заболеваний

Nicolas F. Wiernsperger

отдел международных фармакологических исследований, «Lipha Labs», г. Лион, Франция

**Резюме:** Рассматриваются значение и различные последствия действия серотонина (5-НТ) при лечении сердечно-сосудистых заболеваний; особое внимание уделено роли рецепторов 5-НТ<sub>2</sub> как медиаторов биологической реакции сосудов и тромбоцитов крови на серотонин. О значении серотонина в развитии периферической и церебральной ишемии свидетельствует та ключевая роль, которую он играет в стимулировании вазоконстрикции и агрегации тромбоцитов, а также в проницаемости сосудов и пролиферации клеток. Особое значение имеет избирательная гиперчувствительность к серотонину, формирующаяся в сосудах/тромбоцитах сразу после острой ишемии или на ранних этапах развития хронических сосудистых заболеваний. Из описания механизмов действия нафтидрофурила следует, что это вещество обладает особенно интересными свойствами, поскольку оказывает и метаболический, и сосудистый эффект. За счёт действия на дегидразу янтарной кислоты нафтидрофурил улучшает аэробный метаболизм глюкозы и, блокируя рецепторы 5-НТ<sub>2</sub>, уменьшает ишемическое повреждение сосудистой стенки. Последнее свойство позволяет ослабить множественные последствия, вызываемые серотонином в местах травматизации сосудов, не оказывая при этом никакого влияния на сосудистую систему в целом. Из сказанного можно сделать вывод, что нафтидрофурил, по-видимому, обладает антиконстрикторным действием и не является сосудорасширяющим средством, как считалось ранее.

Как следствие, нафтидрофурил действует целенаправленно и не имеет таких побочных эффектов, свойственных сосудорасширяющим средствам, как гипотензия или «феномен обкрадывания». Ключевые слова: нафтидрофурил — рецепторы 5-НТ<sub>2</sub> — антиконстриктор — серотонин.

В течение последнего десятилетия предметом интенсивных научных исследований стало значение серотонина (5-НТ) в кровеносной системе. В ходе этих исследований было обнаружено, что серотонин играет выдающуюся роль в индукции и развитии сердечно-сосудистых заболеваний, о чём подозревали уже тогда, когда его удалось идентифицировать химически (1). Однако только наличие специфических лигандов (например, кетансерина) позволило исследователям более точно описать влияние этого амина на сосуды и тромбоциты, которое нередко бывает парадоксальным. В качестве источника серотонина в сосудистом русле выступают тромбоциты, в которых хранится почти 100% этого вещества. Поэтому, когда тромбоциты активируются или скапливаются в местах сосудистой травмы, происходит локальное высвобождение очень большого количества этого нейромедиатора, намного превышающее возможности эндотелия утилизировать амин при помощи ферментов. Почти все вредные последствия действия серотонина на сосудистую систему опосредуются серотониновыми рецепторами подтипа 5-НТ<sub>2</sub> (2).

## СЕРОТОНИН И СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

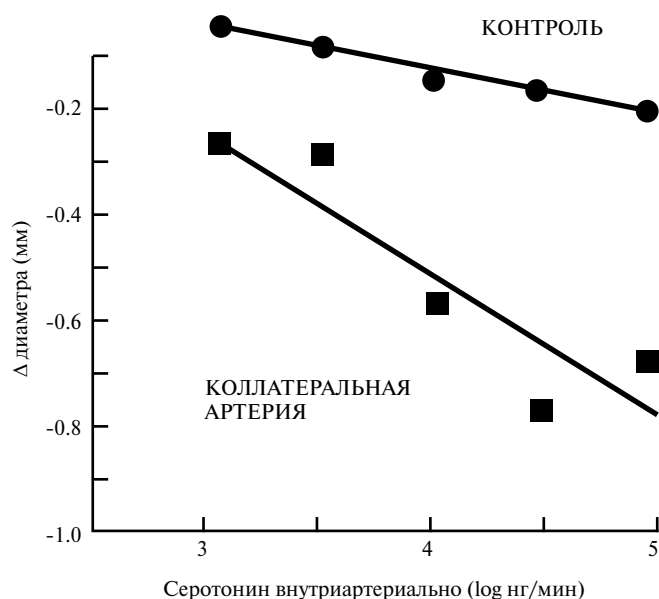
Рецепторы 5-НТ<sub>2</sub> расположены в клетках гладкой мускулатуры сосудов и в тромбоцитах крови. Хотя в чувствительности отдельных артерий/вен (3,4) к серотонину существуют региональные различия, результаты стимуляции серотониновых рецепторов подтипа 5-НТ<sub>2</sub> проявляются почти одинаково, о чём будет сказано ниже.

### Вазоконстрикция

Если эндотелиальный слой биохимически неполноценен или анатомически отсутствует, серотонин достигает рецепторов 5-НТ<sub>2</sub> сокращающихся гладкомышечных клеток, расположенных в артериальной стенке. Стимуляция рецепторов приводит к выраженному сужению сосудов (вазоконстрикции), иногда даже к полному вазоспазму (5-8).

Особый интерес представляет более высокая чувствительность к серотонину, наблюдающаяся в коллатеральных сосудах в сравнении с основными питающими артериями.

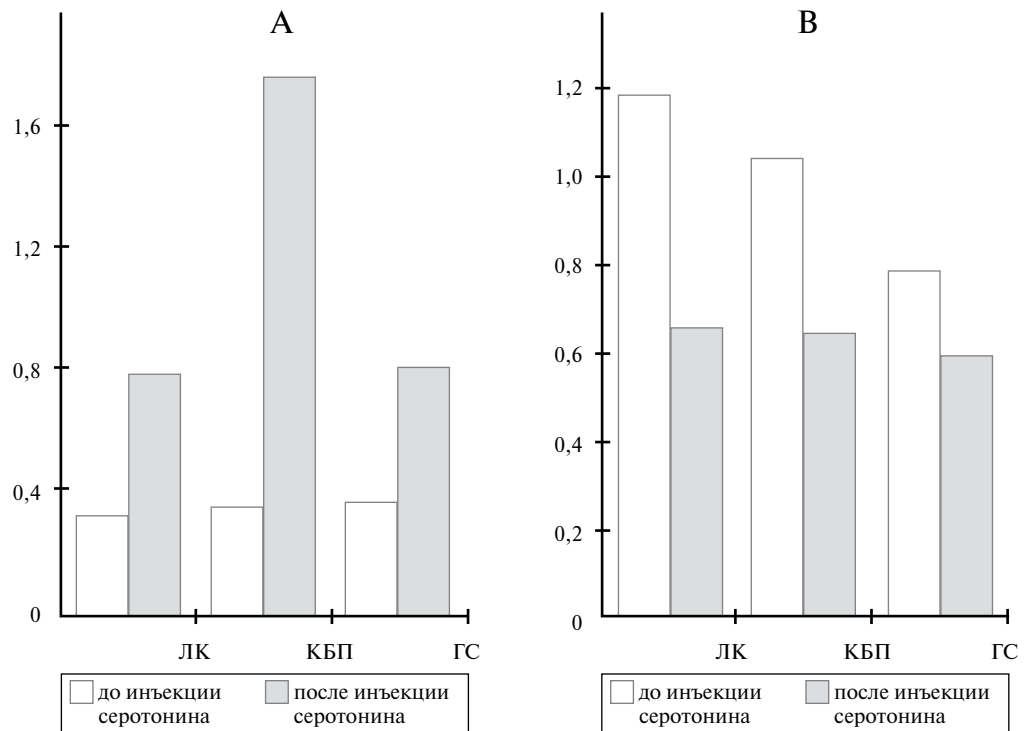
Указанное наблюдение имеет кардинальное значение, поскольку коллатеральные сосуды служат основной терапевтической мишенью в тех случаях, когда предпочтение отдаётся лекарственной терапии перед сосудистой хирургией. Таким образом, и периферическая,



**РИС. 1.** Влияние серотонина на диаметр основной питающей артерии и коллатеральной бедренной артерии у собак с постоянной лигатурой бедренной артерии (печатается по [9] с разрешения правообладателей).

Проницаемость

Мозговой кровоток (мл/г/мин)



**РИС. 2.** Увеличение проницаемости и снижение мозгового кровотока после интракаротидной инъекции серотонина. (Модификация рисунка из публикации [Sharma H.S., Olsson Y., Dey P.K. Brain Res 1990; 517:215-223])

и церебральная коллатеральная сосудистая система реагирует сжатием сосудов на низкие дозы серотонина (9,10). Точная причина такой реакции пока неизвестна, хотя есть несколько вероятных объяснений (11).

#### Агрегация тромбоцитов

При гемостатических процессах происходит активация тромбоцитов и высвобождение таких внутриклеточных продуктов, как серотонин, в результате чего соседние тромбоциты вовлекаются в образование тромба. Следовательно, серотонин участвует, главным образом, во вторичной агрегации, усиливая при этом действие других агонистов, в частности АДФ, тромбина или коллагена (12,13).

#### Проницаемость сосудов

Серотонин — мощное средство увеличения сосудистой проницаемости; его роль в таких тяжёлых проявлениях повышенной проницаемости сосудов, как постинсультный отёк мозга, широко отражена в литературе (14,15). Пример такого действия серотонина в экспериментах на головном мозге, иллюстрирующий влияние этого амина на кровоток и проницаемость сосудов, представлен на рисунке 2.

#### Пролиферация клеток

Недавние исследования показали, насколько мощно действует серотонин как фактор роста (5,16). Непрерывное выделение серотонина тромбоцитами, прикрепившимися к травмированной стенке сосуда, обуславливает важное митогенное значение амина при образовании и развитии бляшек.

#### СОДЕРЖАНИЕ СЕРОТОНИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ И ЗАБОЛЕВАНИЯ СОСУДОВ

Хотя уровень свободного серотонина в плазме крови при здоровых сосудах пренебрежимо низок, в местах травматизации сосудов его концентрация может быть очень

высокой вследствие агрегации тромбоцитов. Высокий уровень серотонина в плазме крови можно определить при атеросклерозе периферических артерий (17,18), а также в тканях мозга при ишемическом инсульте (4,19). При остром инсульте обмен серотонина резко возрастает (20) и возвращение его к нормальному уровню задерживается (21,22). В спинномозговой жидкости пациентов с инсультом уровень серотонина повышен и коррелирует с неврологическим состоянием больного и со снижением мозгового кровотока (23, 24).

#### ПОВЫШЕННАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К СЕРОТОНИНУ

В дополнение к множеству вредных последствий высокого уровня серотонина, при сердечно-сосудистых заболеваниях ситуация ещё больше ухудшается из-за повышения чувствительности сосудов и тромбоцитов к серотонину. Это явление, по-видимому, даёт о себе знать уже на самых ранних стадиях и усиливается по мере развития заболевания (8). Индивидуальные факторы риска, связанные с этой патологией, а также с заболеванием, обусловлены сильной реакцией даже на невысокую концентрацию серотонина, которая не оказывает влияния на здоровые сосуды.

Дефицит кислорода (гипоксия, ишемия) способствует увеличению количества серотонина на слое гладкомышечных клеток, поскольку кислородозависимая моноаминоксидаза обладает низкой активностью. Таким образом, сужение сосудов усиливается, если артериям не хватает кислорода.

Острая или хроническая гипертензия усиливает реакцию сосудов на серотонин (25), возможно, вследствие увеличенного количества рецепторов 5-НТ<sub>2</sub> (26).

Гиперхолестеринемия и атеросклероз характеризуются чрезвычайно интенсивной реакцией на серотонин со стороны сосудов. У обезьян, страдающих атеросклерозом вследствие богатого жирами рациона, сила

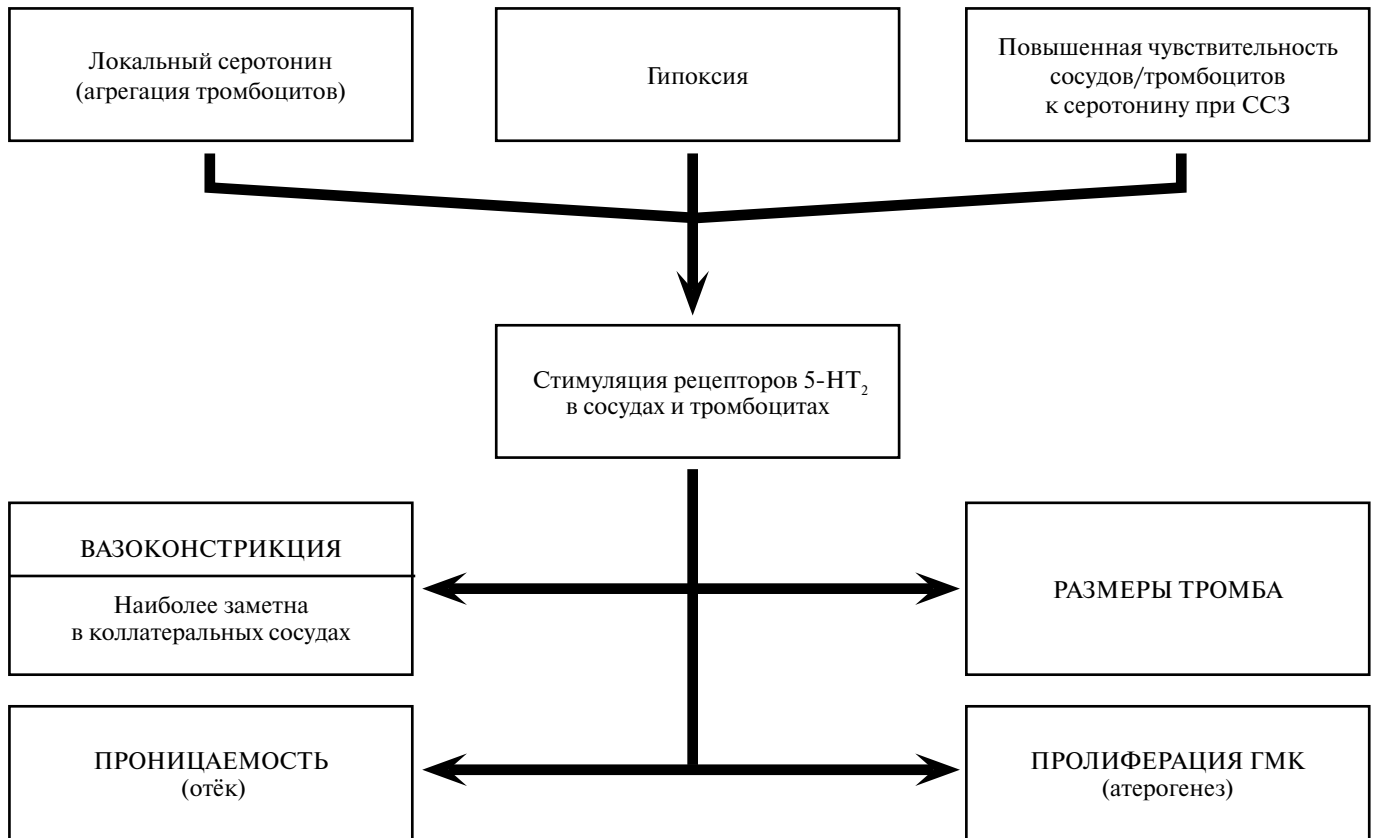


РИС. 3. Общее представление о роли серотонина и рецепторов 5-НТ<sub>2</sub> в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

реакции артерий на серотонин увеличивалась в 10 раз (27). Аналогичные свойства зарегистрированы на коронарных артериях человека (28). Интересен тот факт, что повышенная чувствительность артерий к серотонину проявляется на очень ранних стадиях атероматозных поражений (29,30).

И наконец, старение само по себе сопровождается усилением реакции сосудов на серотонин (31-33), а также склонностью к повышению уровня серотонина в плазме крови (34).

Наличие одного, а чаще нескольких, из этих факторов риска у пожилых пациентов объясняет, почему серотонин так вреден при ишемических заболеваниях. Кроме того, заболевание само по себе характеризуется высокой степенью выраженности реакции сосудов на серотонин. Так, артериальный стеноз очень скоро приводит к усиленной констрикции сосудов (29,35), как это бывает в случае ангиопластики (36). Это явление можно также наблюдать после того, как эндотелиальная травма была устранена за счёт образования неоинтимы, что даёт основания предполагать неспособность вновь образованных клеток нормально функционировать в биохимическом отношении (37). Когда ишемия сформировалась, возникает совокупность неблагоприятных факторов, включающих в себя гипоксию, активизацию тромбоцитов, тромбоз, накопление сосудосуживающих или агрегирующих веществ и т.п. Это объясняет, почему кратковременные ишемические эпизоды при ишемической болезни головного мозга являются непосредственной причиной гиперчувствительности к серотонину (38) и могут продолжаться длительное время и даже усиливаться по выздоровлении пациента после острого инсульта (39). Аналогичные наблюдения отражены в литературе по инфарктам миокарда (40) и синдрому перемежающейся

хромоты (41). В нескольких исследованиях было показано, что повышенная чувствительность имеет специфический характер и проявляется только в отношении серотонина, и это особенно важно. Хотя причина данного феномена пока неизвестна, его можно наблюдать уже на следующий день после размещения манжеты вокруг артерии в тот момент, когда реакция на норадреналин ещё остаётся нормальной (37). Кроме того, кровоток в коллатеральных сосудах ноги значительно сокращается после применения серотонина в низких концентрациях, тогда как он практически не реагирует на норадреналин (9, 42).

И наконец, повышенная чувствительность также проявляется как синергизм между серотонином и другими сосудосуживающими или агрегирующими веществами, участвующими в ишемии (амплификация). Добавление низких доз серотонина и АДФ, не проявляющих активности при их назначении отдельно друг от друга, приводит к агрегации тромбоцитов (43). Такой сенсibiliзирующий эффект серотонина был показан в исследованиях сосудистого тонуса (44,45). Дополнительную информацию по этой важной проблеме можно найти и в других публикациях (2, 11).

На основании имеющейся литературы можно сделать вывод, что серотонин, вследствие его действия на рецепторы 5-НТ<sub>2</sub> и присутствия в местах сосудистой травмы, играет и непосредственную, и опосредованную роль в патофизиологической картине сосудистых заболеваний. Потенциально это делает антагонисты 5-НТ<sub>2</sub> ценным инструментом лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в частности за счёт улучшения состояния сосудов при ишемии тканей. Основные аспекты важной роли серотонина в появлении и усугублении симптомов сосудистых заболеваний представлены на Рис. 3.

## НАФТИДРОФУРИЛ — АНТАГОНИСТ РЕЦЕПТОРОВ 5-HT<sub>2</sub>

### Метаболические эффекты

Когда нафтидрофурил стал применяться для лечения сосудистых заболеваний, оказалось, что он обладает метаболическим действием, которое заключается в улучшении аэробной утилизации глюкозы. Вследствие специфического действия на сукцинодегидразу, нафтидрофурил был способен повышать выработку АТФ, а также обеспечивать её сохранение и затем снижать уровень лактатов (46, 47). Это было подтверждено рядом тщательных биохимических исследований по экспериментальной ишемии головного мозга (48-50).

Однако некоторые наблюдения свидетельствовали о том, что нафтидрофурил улучшал органную перфузию при периферической и церебральной ишемии, хотя при этом не обладал обычными характеристиками типичных вазодилаторов. Недавние исследования не смогли подтвердить наличия вазодилатации при применении этого препарата в терапевтических концентрациях (6, 51), но подтвердили отражённое в документации отсутствие побочных эффектов, связанных с расширением сосудов, например, гипотензии (52) или феномена обкрадывания (53). В поисках объяснения того, каким образом нафтидрофурил может улучшать перфузию органов, в которых она была недостаточной, и при этом не давать непосредственного сосудорасширяющего эффекта, было установлено, что нафтидрофурил целенаправленно блокирует специфические серотониновые рецепторы подтипа 5-HT<sub>2</sub> (54, 55).

### Антагонизм с 5-HT<sub>2</sub>

В физиологических экспериментах антагонизм рецепторов 5-HT<sub>2</sub> и нафтидрофурила был впоследствии подтверждён с использованием различных протоколов, учитывающих все аспекты эффектов, оказываемых серотонином на сосудистую систему.

Блокирование вазоконстрикции, обусловленной серотонином, было показано *in vitro* при использовании нафтидрофурила на изолированных миоцитах аорты (5) (Рис. 4), на изолированных сосудах, лишённых эндотелия (6, 56, 57), и посредством измерения силы вызванного серотонином сжатия артериол головного мозга *in vivo* (58). Антikonстрикторный эффект нафтидрофурила был также обнаружен в коллатеральных сосудах *in vivo*, когда у кроликов серотонин высвобождался из места, где был травмирован эндотелий.

В этих экспериментах внутривенное вливание нафтидрофурила существенно улучшало перфузию артерий, огибающих бедренную кость, когда кровоток уменьшен из-за серотонина, хотя нафтидрофурил в этих концентрациях не обладает прямым расширяющим действием на нормальные сосуды (59). У крыс со спонтанной гипертензией также уменьшалась чувствительность к серотонину, сопровождающая гипертензию: постоянное лечение нафтидрофурилом не оказывало влияния на гипертензию, но уменьшало чувствительность хвостовых артерий к серотонину (60).

Прекращение *in vitro* агрегации тромбоцитов, индуцированной серотонином (61), а также ингибирование усиления агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ в присутствии серотонина (62), подтвердило способность нафтидрофурила блокировать рецепторы 5-HT<sub>2</sub>. Кроме того, нафтидрофурил уменьшал агре-

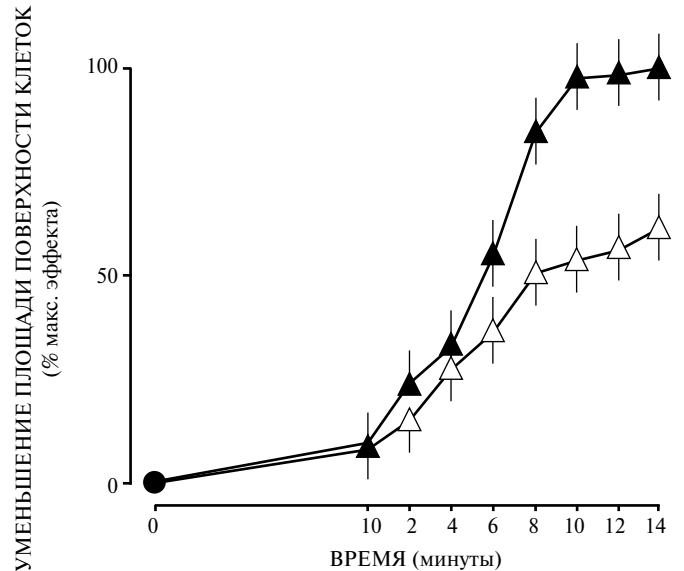


РИС. 4. Сжатие культуры аортальных миоцитов в ответ на серотонин в отсутствие (закрашенные значки) или в присутствии (белые значки) нафтидрофурила ( $5 \times 10^{-5} M$ ) (из [5]).

гацию эритроцитов (63, 64). Соответствующий анти-тромботический эффект был продемонстрирован *in vivo*: в модели с окклюзией сонной артерии, индуцированной у крыс парietальной электростимуляцией, нафтидрофурил значительно увеличивал время до завершения образования окклюзионного тромба (65). Дозозависимый анти-тромботический эффект был также обнаружен при тромбозе мелких артериол, спровоцированном в защёчном мешке хомяка (66). В этих исследованиях эффект нафтидрофурила был таким же сильным, как и эффект аспирина. К тому же нафтидрофурил блокировал и вторичный локальный вазоспазм, зачастую развивающийся во время образования тромба (66,67).

Было продемонстрировано и ингибирующее действие нафтидрофурила в отношении проницаемости сосудов, в частности, развития отёка мозга. Как было показано в экспериментах, церебральное содержание воды сохраняется на уровне, близком к нормальному и при ишемическом (68, Decertaines et al., неопубликованные наблюдения), и при криогенном отёке головного мозга (69).

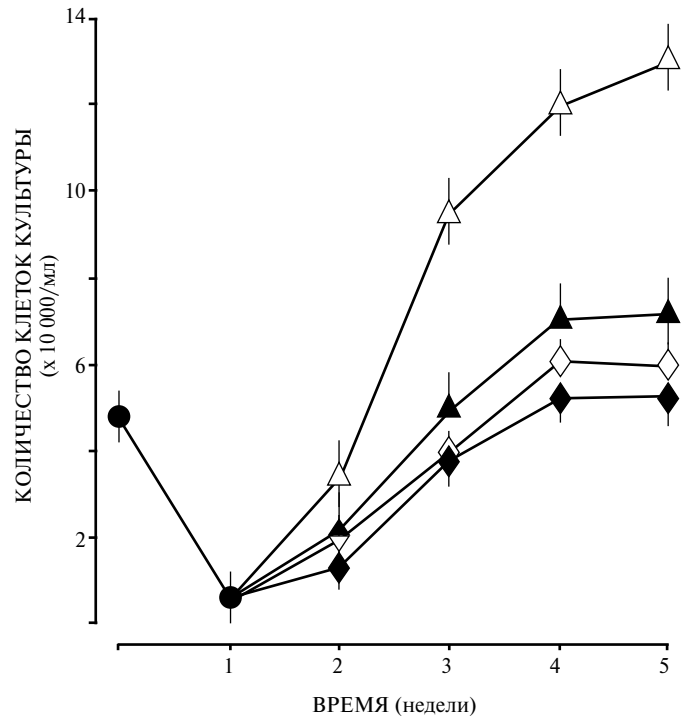
Было показано и блокирование пролиферации гладкомышечных клеток. Добавление серотонина к культуре аортальных миоцитов приводит к такой пролиферации клеток, что через 4 недели их количество становится вдвое больше. Если эти клетки были обработаны нафтидрофурилом, то их количество в культуре было нормальным, что указывает на отсутствие нарушения нормального роста клеток из-за применения нафтидрофурила. При добавлении к клеткам и серотонина, и нафтидрофурила наблюдалось полное блокирование аномальной пролиферации, а темпы роста были эквивалентны развитию нормальной культуры миоцитов (5) (Рис. 5).

От совокупного действия нафтидрофурила на стимул (активация/агрегация тромбоцитов и высвобождение серотонина) и на акцептор (париетальные гладкомышечные клетки) предполагалось его благотворное влияние на развитие атеросклеротических бляшек.



Это можно было наблюдать в исследованиях на животных и людях. У крыс с гипертензией Скелтона количество склеротичных артериальных сегментов в сердце значительно уменьшилось после лечения нафтидрофурилом в течение 1 года, и в этом случае тоже препарат не оказывал никакого действия на системное артериальное давление (70). У кроликов с гиперхолестеринемией при лечении нафтидрофурилом образование атероматозных бляшек уменьшалось на 30% (71). При помощи нафтидрофурила удавалось контролировать рост бляшек у молодых мужчин из группы риска, что подтвердило контрольное обследование спустя несколько лет (72). Хорошо известно, что раздельная фармакологическая терапия сосудистых и метаболических факторов, участвующих в развитии ишемических нарушений обычно приносит мало пользы в отношении постишемического восстановления тканей и их функции. Поэтому препараты, способные воздействовать на оба аспекта ишемических расстройств, вызывают особый интерес с точки зрения терапии таких тяжёлых и многофакторных заболеваний, как ишемическая патология нижних конечностей или головного мозга.

Сочетанное действие нафтидрофурила на выработку энергии (мишень: сукцинатдегидрогеназа) и на взаимодействие между сосудами и кровью (мишень — рецептор 5-НТ<sub>2</sub>), вероятно, объясняет ту защиту, которую этот препарат обеспечивает от последствий ишемии, в частности головного мозга, остро реагирующего даже на кратковременные эпизоды частичного нарушения кровообращения. У песчанок (73) и крыс (74) с ишемией головного мозга, прошедших лечение нафтидрофурилом значительно уменьшилась гибель нейронов. Более высокий уровень функционирующих нейронов отражался в усиленном синтезе белков и улучшенной работе мозга, о чём свидетельствовали активность мозга на электроэнцефалограмме (48) или выполнение когнитивных тестов крысами, перенёвшими инфаркт головного мозга (75). В заключение надо сказать, что нафтидрофурил представляет собой вещество, успешное применение которого при лечении сосудистых заболеваний в большой степени можно объяснить его фармакологическими свойствами. Особый интерес представляет способность блокировать рецепторы 5-НТ<sub>2</sub>, так как это свойство делает возможными целенаправленное применение препарата в ишемизированной области. Поскольку серотонин высвобождается локально в месте повреждения



**РИС. 5.** Блокирование нафтидрофурилом ( $10^{-5}$  М) пролиферации в культуре гладкомышечных клеток аорты, индуцированной серотонином ( $5 \times 10^{-7}$  М). Количество клеток культуры в контрольном образце (◇) и в присутствии  $5 \times 10^{-7}$  М серотонина (△), а также  $5 \times 10^{-7}$  М серотонина и  $10^{-6}$  М нафтидрофурила (▲) или  $10^{-5}$  М нафтидрофурила (◆). Добавление препаратов было осуществлено через неделю после посева культуры ( $n = 4$ ) (из [5]).

сосуда, специфические антагонисты 5-НТ<sub>2</sub> могут улучшить перфузию в тканях, кровоснабжение которых нарушено, и при этом не оказывать влияния на системное артериальное давление и не индуцировать феномен обкрадывания, которые являются наиболее неприятными побочными эффектами терапии при этом типе патологии. Кроме того, серотонин задействован во многих ключевых механизмах ишемического поражения, имеющих острое и продолжительное действие (вазоконстрикция, тромбоз, проницаемость сосудов и атеросклероз), поэтому селективные антагонисты 5-НТ<sub>2</sub> имеют очень большое значение для лечения острых и хронических ишемических сосудистых заболеваний.

## БИБЛИОГРАФИЯ

- Rapport MM, Green AA, Page IH. Serum vasoconstrictor (serotonin). IV. Isolation and characterization. *J Biol Chem* 1948;176:1243.
- Wiemsperger N, Rapin JR. 5-HT receptors in cerebral and peripheral vascular pathology: a review. *J Vase Med Biol* 1991;3:101-12.
- Sufka KJ, Stratton DB, Giordano K. Regional differences in serotonergic contractile sensitivity mediated by 5HT<sub>2</sub> receptors in rat aorta. *Artery* 1990;18:47-53.
- Wiemsperger N. Serotonin, 5HT<sub>2</sub> receptors and brain circulation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16(suppl 3):S20-4.
- Bodin P, Travo P. Effect of naftidrofuryl on the contraction and proliferation of cultured myocytes evoked by serotonin. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16(suppl 3):S25-8.
- Oudart N. Naftidrofuryl inhibits 5HT-contractions to serotonin in intact and deendothelialized cerebral arteries in vitro. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16(suppl 3):S45-8.
- Cohen ML, Fuller RW, Wiley KS. Evidence for 5HT<sub>2</sub> receptors mediating contraction in vascular smooth muscle. *J Pharmacol Exp Ther* 1981;218:421-5.
- Hollenberg NK. Serotonin and vascular responses. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1988;28:41-59.
- Orlandi C, Blackshear JL, Hollenberg NK. Specific increase in sensitivity to serotonin of the canine hindlimb collateral arterial tree via the 5-hydroxytryptamine-2-receptor. *Mi-crovasc Res* 1986;32:121-30.
- Welch KMA, Hashi K, Meyers JS. Cerebrovascular response to intracarotid injection of serotonin before and after middle cerebral artery occlusion. *J Neurosurg Psychiatr* 1973;36:724-35.
- Leysen JE, Pauwels PJ. 5HT<sub>2</sub> receptors, role and regulation. *Ann NY Acad Sci* 1990;600:183-91.
- De Clerck F. The role of serotonin in thrombogenesis. *Clin Physiol Biochem* 1990;8(suppl 3):40-9.
- Smith GM. Involvement of 5-hydroxytryptamine in platelet aggregation in vivo in rats and guinea-pigs. *Thromb Haemost* 1989;61:463-7.
- Spatz M, Cvejic V, Kumami K, et al. Neurotransmitters in ischemia with particular reference to 5-hydroxytryptamine. In: Kriegelstein J, ed. *Pharmacology of cerebral ischemia*. Amsterdam: Elsevier, 1986:181-90.
- Osterholm JL, Bell J, Meyer R, Pyenson J. Experimental effects of free serotonin on the brain and its relation to brain injury. *J Neurosurg* 1969;31:408-21.
- Nemecek GM, Coughlin SR, Handley DA, Moskowitz MA. Stimulation of

- aortic smooth muscle cell mitogenesis by serotonin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:674-8.
17. Barradas MA, Gill DS, Fonseca VA, Mikhailidis DP, Dan-dona P. Intraplatelet serotonin in patients with diabetes mellitus and peripheral vascular disease. *Eur J Clin Invest* 1988; 18:399-404.
  18. Turpie AGG, de Boer AC, Genton E. Platelet consumption in cardiovascular disease. *Semin Thromb Hemost* 1982;8: 161-85.
  19. Borsotti JP, Dumas R, Michiels R, et al. Regional changes in monoamines in postmortem brains from patients with unilateral cerebral infarction. *Circ Metab du Cerveau* 1992;9: 269-78.
  20. Mrsulja B, Mrsulja BJ, Spatz M, Klatzo I. Brain serotonin after experimental vascular occlusion. *Neurology* 1976;26: 785-7.
  21. Ceballos I, Laude D, Capdeville C, Elghozi JL. Effets de l'ischémie cérébrale sur les taux des métabolites de la dopamine et de la sérotonine dans le liquide céphalo-rachidien du rat. *J Pharmacol (Paris)* 1984;15:319-30.
  22. Weinberger J, Nieves-Rosa J. Monoamine neurotransmitters in the evolution of infarction in ischemic striatum: morphologic correlation. *J Neural Transm* 1988;71:133-42.
  23. Meyer JS, Welch KMA, Okamoto S, Shimazu K. Disordered neurotransmitter function. Demonstration by measurement of norepinephrine and 5-hydroxytryptamine in CSF of patients with recent cerebral infarction. *Brain* 1974; 97:655-64.
  24. Smime S, Franceschi M, Truci G, et al. Homovanillic acid and 5-hydroxyindolacetic acid modifications in CSF of patients with stroke and multiinfarct dementia. *Stroke* 1985; 16: 1003-6.
  25. Mecca TE, Webb RC. Vascular responses to serotonin in steroid hypertensive rats. *Hypertension* 1984;6:887-92.
  26. Ricci A, Amenta F. Autoradiographic localization of 5 HT<sub>2</sub> receptors in rat cerebral vessels. Annual Meeting European Neuroscience Association, Zurich, Switzerland, 1988.
  27. Heistad DD, Armstrong ML, Marcus ML, Peigors DJ, Mark AL. Augmented responses to vasoconstrictor stimuli in hypercholesterolemic and atherosclerotic monkeys. *Circ Res* 1984;54:711-8.
  28. Morcos NC, Purdy RE, Henry WL. Vasoreactivity in isolated perfused atherosclerotic human coronary arteries. *Int J Tissue React* 1988;3:159-67.
  29. Kolodgie FD, Virmani R, Rice HE, Mergner WJ. Vascular reactivity during the progression of atherosclerotic plaque. A study in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Circ Res* 1990;66:1112-26.
  30. Sobey CG, Dusting GJ, Woodman OL. Enhanced vasoconstriction by serotonin in rabbit carotid arteries with atheroma-like lesions in vivo. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1991; 18:367-70.
  31. Vanhoutte PM. Aging and vascular responsiveness. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;12(suppl 8):S11-8.
  32. Toda N, Hayashi S. Age-dependent alteration in the responses of isolated basilar arteries to vasoactive agents. *J Pharmacol Exp Ther* 1979;211:716-21.
  33. Nyborg NC, Mikkelsen EO. Serotonin response increases with age in rat coronary resistance arteries. *Cardiovasc Res* 1988;22:131-7.
  34. Shuttleworth RD, O'Brien JR. Intraplatelet serotonin and plasma 5-hydroxyindoles in health and disease. *Blood* 1981; 57:505-9.
  35. Bache RJ, Stark RP, Duncker DJ. Serotonin selectively aggravates subendocardial ischemia distal to a coronary artery stenosis during exercise. *Circulation* 1992;86:1559-65.
  36. Sigal SL, Gellman J, Sarembok IJ, et al. Effects of serotonin-receptor blockade on angioplasty-induced vasospasm in an atherosclerotic rabbit model. *Arterioscler Thromb* 1991; 11:770-83.
  37. De Meyer GR, Bult H, Martin JF, Van Hoydonck AE, Herman AG. The effect of a developing neo-intima on serotonergic and adrenergic contractions. *Eur J Pharmacol* 1990; 187:519-24.
  38. Bell WH, Sundt TM, Nofzinger JD. The response of cortical vessels to serotonin in experimental cerebral infarction. *J Neurosurg* 1967;26:203-12.
  39. Stoica E, Pausescu E, Trandafirescu E. Variations in plasma serotonin and catecholamines induced by cold stress in patients with cerebrovascular accidents. *Rev Roum Neurol* 1968;5:267-77.
  40. Kalsner S, Richards R. Coronary arteries of cardiac patients are hyperreactive and contain stores of amines: a mechanism for coronary spasm. *Science* 1984;223:1435-7.
  41. De Cree J, Roels V, Venhaegen H. Hyperreactivity of platelets to serotonin in patients with cardiovascular diseases. Influence of ketanserin, a serotonin S<sub>2</sub>-receptor antagonist. *Drugs* 1988;36(suppl 1):87-91.
  42. Verheyen A, Vlamincx E, Lauwers F, Van den Broeck C, Wouters L. Serotonin-induced blood flow changes in the rat hindlegs after unilateral ligation of the femoral artery. Inhibition by the S<sub>2</sub>-receptor antagonist ketanserin. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1984;270:280-98.
  43. Smith GM. Involvement of 5-hydroxytryptamine in platelet aggregation in vivo in rats and guinea-pigs. *Thromb Haemost* 1989;61:463-7.
  44. Myers JH, Mecca TE, Webb CR. Direct and sensitizing effects of serotonin agonists and antagonists on vascular smooth muscle. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985;7(suppl 7): S44-8.
  45. Meehan AG, Story DF, Medgett IC. Influence of the endothelium on the amplification by serotonin of vasoconstrictor responses to noradrenaline and sympathetic nerve stimulation in rabbit isolated ear artery. *Eur J Pharmacol* 1987; 141: 339-46.
  46. Meynaud A, Grand M, Fontaine L. Effect of naftidrofuryl upon energy metabolism of the brain. *Arzneimittelforschung* 1973;23:1431-6.
  47. Elert O, Niebel W, Krause E, Satter P. Beeinflussung des Energiestoffwechsels der minderdurchbluteten Extremitätenmuskulatur durch Naftidrofuryl. *Therapiewoche* 1976; 26:3947-950.
  48. Krieglstein J, Stiertorfer HJ. Improvement of posts ischemic rat brain energy metabolism and function by naftidrofuryl. *Biochem Pharmacol* 1988;37:2285-6.
  49. Takeo S, Tanonaka R, Myiake K, et al. Naftidrofuryl oxalate improves impaired brain glucose metabolism after microsphere-induced cerebral embolism in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1991;257:404-10.
  50. Miyake K, Taguchi T, Tanonaka K, Horiguchi T, Takagi N, Takeo S. Beneficial effect of naftidrofuryl oxalate on brain regional energy metabolism after microsphere-induced cerebral embolism. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;260:1058-66.
  51. Nakamuta H, Muguruma K, Koida M. Action of Naftidrofuryl on extracted canine blood vessels. *Jap J Pharmacol* 1988;46(suppl 2):86P.
  52. Davies AH, Magee TR, Baird RN, Horrocks M. Praxile as an alternative for the augmentation of femoro-distal bypass blood flow. *Eur J Vasc Surg* 1992;6:299-301.
  53. Lepetit JM, Dumond D, Gros JP. Contrôle de l'activité du naftidrofuryl à la phase aigue des AVC par l'échopulsographie transcérébrale. *Psychol Med* 1992;24:975-82.
  54. Maloteaux JM, Haiech J, Decampeneere D, Berta P, Vidal N. Biochemical and physiological evidences for antiserotonergic properties of naftidrofuryl. *Arzneimittelforschung* 1986;36:1194-8.
  55. Nabeshima T, Hiramatsu M, Niwa K, Fuji K, Kameyama T. Effects of naftidrofuryl oxalate on 5HT receptors in mouse brain: evaluation based on quantitative autoradiography and headtwitch response. *Eur J Pharmacol* 1992;223:109-115.
  56. Vashist R, Sian M, Sharp E, O'Malley MK. Serotonin-induced contractility in human saphenous vein is inhibited by naftidrofuryl. *Br J Surg* 1992;79:1154-6.
  57. Zander JF, Aarhus LL, Katusic ZS, Rubanyi GM, Vanhoutte PM. Effects of naftidrofuryl on adrenergic nerves, endothelium and smooth muscle in isolated canine blood vessels. *J Pharmacol Exp Ther* 1986;239:760-7.
  58. Rosenblum WI. Inhibition of constriction of cerebral arterioles in vivo by naftidrofuryl. *Arzneimittelforschung* 1987;37: 495-7.
  59. Hollenberg NK, Nie Q. The effect of naftidrofuryl, a 5HT<sub>2</sub>-antagonist, on collateral vascular responses to serotonin and to platelet activation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 (suppl 3):S36-9.
  60. Thorin S, Capdeville C, Trockle G, Wiernsperger N, Atkinson J. Chronic treatment with naftidrofuryl attenuates the development of vascular hypersensitivity to serotonin in the spontaneously hypertensive rat. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16(suppl 3):S54-S57.
  61. Lanza F, Hemmendinger S, Cazenave JP. Le naftidrofuryl inhibe sélectivement l'activation des plaquettes sanguines humaines par la sérotonine. Association of French Pharmacologists, Paris, 1987.
  62. Barradas MA, Mikhailidis DP. Serotonin, histamine and platelets in vascular disease, with special reference to peripheral vascular disease. *Braz J Med Biol Res* 1992;25: 1063-76.
  63. Alanen A, Kallio T, Lehto I, Wiernsperger N. The effect of naftidrofuryl on red blood cell aggregation detected in vitro with ultrasound. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16(suppl 3): S33-5.
  64. Nordt FJ, Jack W, Coull BM. Influence of naftidrofuryl, a serotonergic antagonist, on erythrocyte aggregation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16(suppl 3):S29-32.
  65. Plotkine M, Massad L, Alix M, Boulu R. A new arterial thrombosis model to study antithrombotic agents: efficacy of naftidrofuryl. *Clin Hemorheol* 1989;9:339-49.
  66. Herrmann KS, Kreuzer H. Effect of serotonergic antagonism on local responses to an acute and selective endothelial trauma in vivo. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16(suppl 3): S40-4.
  67. Drouet L, Bal Dit Sollier C, Ruton S, Pignaud G. Role of serotonin in arteriolar thrombosis and secondary vasospasm. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16(suppl 3):S49-53.
  68. Leponcin M, Grosdemouge C, Roy-Billon C, Potrat P, Lespinasse P, Rapin JR. Short-term memory and cerebral ischemia: pharmacological applications. *Eur Neurol* 1981; 20:265-9.
  69. Averet N, Rigoulet M, Cohadon F. Effet du Naftidrofuryl sur l'œdème vasogénique chez le lapin. *Circ Metab Cerveau* 1983;2:145-57.
  70. Schwabedal PE, Wittkowski W, Berg V. Suppression of myocardial arteriosclerosis by naftidrofuryl in hypertensive rats (Skellton model) without reduction of the high blood pressure. 16th World Congress, International Union of Angiology, Paris, 1992:150.
  71. Braun M, Hohfeld T, Kienbaum P, Weber A, Schroer K. Beneficial effects of oral Naftidrofuryl in experimental hypercholesterolemia. 16th World Congress, International Union of Angiology, Paris, 1992:108.
  72. Rudofsky G. Früherkennung und Beeinflussung der praktischen Arteriosklerose. *Vasa* 1990;30(suppl):21-4.
  73. Fujikura H, Kato H, Nakano S, Kogure K. A serotonin S<sub>2</sub> antagonist, naftidrofuryl, exhibited a protective effect on ischemia neuronal damage in the gerbil. *Brain Res* 1989;494: 387-90.
  74. Krieglstein J, Sauer D, Nuglisch J, et al. Naftidrofuryl protects neurons against ischemic damage. *Eur Neurol* 1989;29: 224-8.
  75. Lamproglou Y, Leponcin M, Jacques W, Wiernsperger N, Rapin JR. Posts ischemic breakdown in hippocampal protein synthesis and mnemonic deficits in rats: pharmacological improvement by curative naftidrofuryl. *Metab Brain Dis* 1992; 7:165-74.