

мнению, рассматривать НЦД с синдромом кардиалгии как микроциркуляторную форму ИБС с различными степенями тяжести заболевания, и поэтому к НЦД вполне оправдано применение определения, предложенного J.Ruwitchet al для стенокардии с напряженными коронарными артериями, - стенокардия с коронарной дисфункцией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гасилин В.С., Сидоренко Б.А. //Бюлл.Всесоюзного кардиол.научного центра АМН СССР. 19 79. Т.П.№1.С.3-6.
2. Дзизинский А.А. //Кардиология.1976.№7.С.141-148.
3. Ильичев Д.Г.//Функциональные сердечно-сосудистые расстройства. Горький, 1982. С.84-89.
4. Казначеев В.П., Дзизинский А.А.//Ишемическая болезнь сердца. II Всесоюзный съезд кардиологов.М.,1973. Т.І. С.69-70.
5. Люсов В.А., Белоусов Ю.Б.//Кардиология.-1977.-№5.-С.8-13.
6. Лякишев В.А. с соавт.//Терапевтич. архив. 1985. №9. С.29-34.
7. Лямина Н.П. Применение пробы со стресс-нагрузкой у больных ишемической болезнью сердца: Авторефдисс. ...канд.мед.наук. Саратов, 1950.138 с.
8. Маколкин В.И., Аббакумов С.А. Нейроциркуляторная дистония в терапевтической практике. М.: Медицина, 1985. 192 с.
9. Мордовии В.Ф. с соавт. //Кардиология. 1989. №1. С.95-96.
10. Покалев Г.М., Трошин В.Д. Нейроциркуляторная дистония. Горький, 1977. 320 с.
11. Пятак О.А., Лизогуб Б.Г., Сенько В.И.//Врач.дело.1984. №5. С.77-80.
12. Сарапульцев П.А.//Вопросы этиологии и патогенеза НЦД по кардиальному типу. Часть IV. Екатеринбург,1992.С.22-35.
13. Сарапульцев П.А. Принципиальные основы объективизации диагноза НЦД по кардиальному типу. Екатеринбург, 1993. 6,2 п.л.
14. Суджаева С.Г., Альхинович В.М., Савченко А.Н.//Кардиология. 1989. №8. С.19-21.
15. Фуркало Н.К. с соавт.//Кардиология. 1976. №12. С.32-40.
16. Фуркало Н.К., Братусь В.В., Фролькьс Р.А. Коронарная недостаточность: кровоснабжение, функции и метаболизм миокарда. Киев: 1986. 184 с.
17. Хафизов Р.М. Значение проб с изопреналиком, дипиридамом, эргометрином в диагностике ишемической болезни сердца: Автореф.дисс.канд.мед. наук. М.,1981. 27 с.
18. Хоназюк А.И.//Физиолог.журн.СССР им.И.М.Сеченова. 1979. №4. С.589-597.
19. Чазов Е.И.//Кардиология. 1974. №3. С.5-8.
20. Чурина С.К. Особенности патогенеза ишемической болезни сердца у женщин молодого и среднего возраста. Л.: 1983. 134 с.
21. Шабанов в.А. с соавт.//Функциональные сердечно-сосудистые расстройства. Горький, 1982. С.44-53.
22. Шхвацабая И.К.//Кардиология. 1974. №11. С.48-53.

УДК 615. 099: 616. 12-07

В.Г.Сенцов, К.М. Брусин

ВЛИЯНИЕ КЛОНИДИНА НА ФУНКЦИИ СЕРДЦА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И КЛИНИКЕ

Кафедра профессиональных болезней и токсикологии

В 1962 г. синтезирован препарат ST-155, известный сейчас во всём мире под названием клонидин (клофелин, катапресан, гемитон). Свойства этого препарата, применяющегося в основном для лечения артериальной гипертензии и глаукомы, хорошо изучены в клинических и экспериментальных работах семидесятих годов. В последние годы интерес к изучению клонидина связан с новыми аспектами применения этого препарата. Один из обзоров в Британском журнале клинической

медицины так и называется: "Клонидин: старый друг - новый облик". Анальгетический и седативный эффект клонидина обеспечивает его широкое применение и анестезиологии как самостоятельно, так и в сочетании с опиатами, транквилизаторами, местными анестетиками. Используется внутривенная, эпидуральная, спинальная и проводниковая анестезия для премедикации, ведения больного в интраоперационном и послеоперационном периоде, а также для лечения больных, страдающих хроническими болями [7]. Имеются указания на необходимость учитывать влияние сочетания морфина с клонидином на функции сердечно-сосудистой системы. Описано применение клонидина в дозе 0,6-0,7 мг в сутки для купирования обострения язвенного колита и использование этого препарата в психиатрии для лечения аффективных состояний.

Имеют тенденцию к учащению случаи суицидальных и криминальных отравлений клонидином [1,4, 6, 8], а также острые токсические явления при лечении клонидином. В указанных публикациях сообщается об изменениях деятельности сердца при токсических эффектах клонидина, проявляющихся в виде аритмий, нарушений проводимости, в ряде случаев наблюдается снижение сократительной функции сердца [2]. К сожалению, механизмы эффектов клонидина на сердце недостаточно освещены в отечественной литературе, хотя имеются многочисленные зарубежные исследования.

Экспериментальное изучение эффектов клонидина на сердце, связанных с рецепторными системами. Для экспериментального изучения действия клонидина на сократительную способность, ритм и проводимость сердца используют широкий диапазон доз - от сравнимых с клиническими (1 - 100 нМ, что соответствует 0,27-27 мкг) до чрезмерно высоких (1 - 100 мМ, что соответствует 0,27-27 г). Связи в цепи: доза препарата - концентрация в плазме - эффект не одинаковы у человека и различных животных, поэтому результаты дозозависимых эффектов, полученные при исследовании на лабораторных животных, нельзя автоматически переносить на человека. Некоторые фармакокинетические параметры клонидина у человека и лабораторных животных представлены в табл. 1 [26].

Таблица 1

Некоторые фармакокинетические параметры клонидина у человека и лабораторных животных по данным Reid J.L., et al.(1988).

Объект исследования	Доза мкг/кг	Объём распределения л/кг	Высшая концентрация в плазме мкг/л	Время полувыведения ч.
Человек	4	2,1	1,5 - 2,0	6,0 -10,0
Кролик	30	3,9	1,5 - 3,0	0,5 - 1,0
Собака	30	1,5	2,0 -10,0	1,0 - 2,0
Крыса	100	1,8	2,0 -10,0	около 1

В различных экспериментах наблюдали повышение клонидином, введённым внутривенно в дозах от 10 до 6250 мкг/кг, порога желудочковых экстрасистол. В опытах на собаках клонидин в дозе 10 мкг/кг внутривенно повышал на 30% порог множественных желудочковых экстрасистол. Этот эффект, коррелирующий с выраженностью гипотензии и брадикардии, ослаблялся двусторонней ваготомией и не ослаблялся атропином в дозе 200 - 600 мкг/кг [38]. Антиаритмический эффект клонидина также связывают с угнетением симпатических нервов. В исследованиях у кошек, наркотизированных диалуретаном при ИВЛ, предварительное введение клонидина 6,25 мг/кг внутривенно задерживало развитие желудочковой тахикардии и фибрилляции,

вызванных десланозидом [15]. У кроликов клонидин в дозе 6 мг/кг в нутривенно предупредил аритмогенный эффект строфантина.

Симпатолитическое действие клонидина обнаруживали при введении его внутривенно в дозе 5 мкг/кг кошкам, наркотизированным пентобарбиталом в условиях стимуляции сердца с постоянной частотой. Через 30 мин. после введения увеличивался рефрактерный период миокарда желудочков, а через 1 ч. увеличивался диастолический порог возбуждения. Действие продолжалось 2-3 ч., в это время не изменялась атрио-вентрикулярная проводимость, а среднее АД снижалось на 15% [12]. Клонидин при центральном введении уменьшает число желудочковых экстрасистол, вызванных стимуляцией гипоталамуса. Это его действие опосредуется активацией центральных альфа-2-адренорецепторов. Возможно, в этом эффекте участвуют эндорфины [16].

Представления о клонидине как о парциальном агонисте альфа-2-адренорецепторов не отражают всего спектра эффектов препарата.

Считалось, что клонидин угнетает нейрональный выброс норадреналина, активируя пресинаптические альфа-адренорецепторы на окончаниях постганглионарных симпатических нервов сердца. В опытах на наркотизированных собаках клонидин (10 мкг/кг внутривенно) вызывал резкую брадикардию, которую наблюдали и после двусторонней ваготонии, децентрализации звездчатых ганглиев в условиях электростимуляции ускоряющего нерва сердца. Фентоламин (блокатор альфа-адренорецепторов) в дозе 200 мкг/кг блокировал эти эффекты. В условиях полной денервации сердца клонидин не влиял ни на исходную частоту сокращений, ни на ее повышение, вызванное внутривенным введением изадрина или норадреналина [35]. К выводу о торможении клонидином освобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний пришли при исследовании, в котором клонидин в дозе 0,1, 1 и 10 мг/мл вводили в перфузируемую артерию синусового узла собак. Через 1 мин. начиналось дозозависимое уменьшение ЧСС, длившееся 35 мин. Клонидин в дозе 100 мкг/мл подавлял тахикардию, вызванную стимуляцией звездчатого узла, но не влиял на учащение ЧСС, вызванное норадреналином. Атропин не изменял действие клонидина [33].

В более позднем исследовании [18] на ткани левого предсердия морской свинки было показано, что клонидин в концентрации 0,01-100 нМ (0,0027-27 мкг) угнетает высвобождение норадреналина незначительно, и этот эффект не изменяется блокатором альфа-2-адренорецепторов иохимбином, а в концентрации 1 мкМ (270 мкг) снижает высвобождение норадреналина на 54% и в присутствии иохимбина. Не исключалась возможность гистаминоподобного и связанного с опиатными рецепторами действия клонидина.

Положительный инотропный эффект клонидина значительно уменьшают блокаторы H-2-гистаминорецепторов [22]. Есть сведения об угнетении высвобождения норадреналина из препаратов предсердий за счёт активации клонидином H-2-гистаминорецепторов [26]. При внутрибрюшинном введении крысам клонидин в дозе 50-200 мкг/кг вызывал начальное уменьшение уровня гистамина в сердце, сменявшееся длительным его повышением [21].

Опиатное действие клонидина показано в хроническом эксперименте на бодрствующих собаках. Клонидин вводили внутривенно в дозе 0,01 мг/кг и через 10 мин. регистрировали брадикардию, снижение АД и удлинение эффективного рефрактерного периода атриовентрикулярного (АВ) соединения при навязывании ритма 180 или 200 в мин. Налоксон в низких дозах (1 мг/кг) не изменял, а в высоких дозах (3-10 мг/кг) достоверно угнетал действие клонидина на эффективный

рефрактерный период. Так как в высоких дозах налоксон блокирует сигма-опиатные рецепторы, возможно, что эффект клонидина на сердце опосредуется через активацию этих рецепторов, хотя не исключено, что опиатные антагонисты блокируют и альфа-адренорецепторы [32]. В другом эксперименте клонидин вводили нормотензивным и гипотензивным крысам в ядро солитарного тракта в дозе 5 нМ (1,35 мкг) и внутривенно в дозе 20 нМ/кг (5,4 мкг). Гипотензия и брадикардия достоверно угнетались налоксоном а также селективными антагонистами подтипов опиатных рецепторов. У гипертензивных крыс оказались эффективны антагонисты сигма-рецепторов, а у нормотензивных крыс - антагонисты мю-рецепторов. Действие клонидина было аналогично действию бета-эндорфина (эндогенного агониста мю и сигма опиатных рецепторов [28]).

Атропиноподобное антимускариновое действие клонидина обнаруживается в концентрациях 10 мкМ (2,7 мг) и выше. Клонидин угнетал положительное хронотропное действие мускаринового ганглионарного агониста, но не изменял действие никотинового ганглионарного стимулятора в опытах на собаках с ваготомией и без ваготомии. Терапевтические дозы клонидина, по мнению авторов, практически не действуют на постсинаптические М-холинорецепторы в миокарде, но могут действовать на ганглионарные М-холинорецепторы [36]. В исследовании на собаках не обнаружено достоверного действия клонидина в дозе 100 - 300 мкг/кг внутривенно на М-холинорецепторы синусового узла [17].

В последние годы обсуждается роль специфических имидазольных рецепторов в опосредовании сердечно-сосудистых эффектов клонидина. При исследовании на наркотизированных крысах гипотензивное действие клонидина хорошо коррелировало со сродством к имидазольным рецепторам, но не к альфа-2-адренорецепторам [14]. Авторы изучали связывание клонидина с мембранами клеток вентромедиальной области продолговатого мозга.

Изучение первичного эффекта клонидина на сердце. Описано, что норадреналин увеличивает сократимость предсердий без значительного изменения потенциала действия, а в папиллярной мышце потенциал действия укорачивается, ускоряется его нисходящая фаза. Клонидин увеличивает силу сокращений изолированной папиллярной мышцы желудочков в концентрации 1-10 мкМ (270-2700 мкг), плато эффекта наблюдается в концентрации 10-100 мкМ (2700-27000 мкг), в более высоких концентрациях сила сокращений уменьшается. Потенциал действия папиллярной мышцы изменяется от клонидина так же как от норадреналина. Влияние клонидина на силу сокращений изолированного правого предсердия подобно действию на папиллярную мышцу, но потенциал действия удлиняется за счёт нисходящей фазы. Кроме того, при введении в раствор 10 мкМ (2700 мкг) клонидина исчезает имевшаяся аритмия. Удлинение нисходящей фазы можно объяснить или задержкой обратного тока натрия, или задержкой начала повышения калиевой проницаемости, отвечающей за реполяризацию. В подтверждение обнаружено снижение выходящего калиевого тока на 20-50% в волокнах предсердия лягушки при концентрации клонидина 0,1-100 мкМ (27-27000 мкг) [2]. При удлинении потенциала действия увеличивается механически эффективный период, кроме того, возможно повышение проницаемости для кальция. Этим можно объяснить положительный инотропный эффект клонидина. Угнетение сократимости устранялось повышением содержания кальция в питающем растворе. При высоких дозах (1-3 мМ, соответствует 0,27-0,81 мкг) снижение силы сокращений обусловлено превалированием анестезирующего действия.

Важное значение имеет длительность потенциала действия на уровне половины амплитуды. Эта величина характеризует рефрактерный период, вследствие его увеличения снижается автоматизм. Клонидин угнетает автоматизм волокон Пуркинье собаки в дозе 10 - 100 мкМ (2,7-27 мкг) незначительно, а в дозе 1-10 мкМ (270-2700 мкг) - достоверно. Празозин и иохимбин не блокируют этот эффект. Авторы считают действие клонидина на автоматизм прямым эффектом [37].

Отрицательный хроно- и инотропный эффекты выявлены при введении клонидина в дозе 3-1000 мкг в артерию синусового узла изолированного правого предсердия собак. Кроме того, зафиксирована синусовая аритмия: синусовая задержка наблюдалась в одном из пяти экспериментов при дозе клонидина 300 мкг и в трех из пяти при дозе 1000 мкг. Эти эффекты не поддавались воздействию 10 мкг атропина. Клонидин в дозе 100 мкг снижал положительные хроно- и инотропный эффекты, вызванные электрической стимуляцией постганглиокарных симпатических нервов изолированного правого предсердия. Авторы находят возможным прямое действие клонидина и действие через центральное угнетение симпатического тонуса [10]. Клонидин при системном введении в дозах, превышающих 40 мкг/кг, увеличивает рефрактерный период АВ узла и уменьшает скорость проведения в предсердиях, за счет чего купирует экспериментальную фибрилляцию предсердий собак [9]. Прямое периферическое влияние клонидина на сердце доказывается с помощью эксперимента на наркотизированных собаках в условиях острой блокады сердца (раздавливание пучка Гиса). Клонидин вызывал в этих условиях замедление частоты сокращений предсердий и желудочков. Такое действие сохранялось после двусторонней ваготомии. Атропинизация восстанавливала частоту сокращений предсердий, но не влияла на частоту сокращений желудочков [13]. Обнаружено прямое угнетающее действие клонидина в концентрации 1-100 мкМ (0,27-27 мг) на хронотропную активность предсердий кролика и морской свинки [23]. Но клонидин в дозе 10 мкг/кг улучшает проводимость ниже атрио-вентрикулярного узла (исследовано на наркотизированных собаках) [20].

Изменение функций сердца у больных при приеме терапевтических и токсических доз клонидина. В литературе имеются противоречивые данные о действии клонидина на работу сердца и состоянии центральной гемодинамики. При приеме терапевтических доз клонидина описано снижение ударного объема (УО) и незначительное повышение ОПСС. В других работах указывается на незначительное-повышение УО и снижение-ОПСС [3,24] или на отсутствие влияния клонидина на УО при небольшом снижении ОПСС [2]. При лечении клонидином гипертонических больных отмечено уменьшение потребления кислорода миокардом, но на ЭКГ выявлены небольшие нарушения реполяризации [44]. При изучении действия клонидина на функции синусового узла и АВ проведения с помощью электрофизиологического исследования сердца в острой пробе (150 мкг внутривенно) или при длительном применении клонидина в дозе 300-700 мкг в день установлено значительное увеличение времени восстановления и скорректированного времени восстановления функции синусового узла как у больных с исходной дисфункцией, так и при исходно нормальных функциях синусового узла. Кроме того, увеличивается время АВ проведения, хотя и менее значительно. В другом исследовании клонидин, введенный в дозе 150 мкг внутривенно больным без синусовой дисфункции и АВ блокады, не действовал на функции синусового узла и на АВ проведение. Сообщается о вызванных терапевтическими дозами клонидина дисфункции синусового узла, углублении АВ блокады, появлении АВ диссоциации, которые купировались отменой или снижением дозы клонидина [19].

При острых отравлениях клонидином УО компенсаторно возрастает или, при более тяжелых отравлениях, снижается, что при брадикардии ведет к падению минутного объема. Наиболее неблагоприятную гемодипаническую ситуацию обуславливает сочетание падения УО и ОIICС [5]. С разной частотой наблюдается синусовая брадикардия [4,5,29], диэритмия [1,27]. При тяжелых отравлениях встречается замедление ДВ проводимости, синоатриальная и АВ блокады, нарушение внутрисердечной проводимости [5].

Токсикогенная депрессия функции синусового узла по данным чреспищеводной электрокардиостимуляции встречается у 70% больных, у 42% выявляется блокада входа и выхода синоатриальной зоны, а у наиболее тяжелых больных (5%) регистрируется изолированная блокада выхода. Снижение пропускной способности атриовентрикулярного соединения обнаруживается у 17% больных [4].

Частота развития брадикардии, гипо- и гипертензии по данным ряда авторов представлена в табл. 2.

Таблица 2
Некоторые симптомы при остром отравлении клонидином по данным разных авторов.

Автор	Группа	Количество наблюдений	Симптомы (в %)		
			брадикардия	гипотензия	гипертензия
Conner C.S.,	дети	133	24	21	2
Watanabe A.S., 1979	взрослые	37	16	32	11
Vamshad M.J., 1990	дети	25	*	12	44
Лужников Е.А., 1990	дети	862	100	20, 6	16, 9
Янкин В.В., 1990	взрослые	15	80	73, 3	26, 7
Кустовский А.В., 1994	взрослые	119	82,3	25, 2	7,6

* - отсутствие данных

ЛИТЕРАТУРА

1. Албегова Д.В., Ревазова А.А., Давликова К. М. // Всесоюзная научная конференция "Актуальные проблемы лекарственной токсикологии" 12-16 дек. 1990: Тезисы докладов. Ч. 1. М., 1990. С.7.
2. Кустовский А.В., Сенцов В.Г., Богомол В.А. и др. // IV Всесоюзный съезд анестезиологов и реаниматологов. Одесса, 13-16 дек. 1989. Тезисы докладов. М., 1989: С. 404-405.
3. Лужников Е.А., Савина А.С., Суходолова Г.А. // Клин. медицина. 1990. N 12. С. 29-32.
4. Сенцов В.Г., Антюфьев В.Ф., Брусин К.М., Меледин В.Ю. // Анестезиол. и реаниматол. 1995. N 3. С. 63-66.
5. Тараканов А.В. // Там же. 1991. N 6. С. 71-75.
6. Янкин В.П., Ведрова Н.Н., Нефёдова Н.В. // Клин. медицина. 1990. N 12. С. 33-35.
7. Angus I.A., Korner P.I. // Proc. Austral. Physiol. and Pharmacol. Soc. 1980. Vol. 11, N 2. P. 112.
8. Brugger A.J., Morales-Olivas F.J., Bedate H., Esplugues J. // Rev. esp. fiscol. 1971. Vol. 27, N 4. P. 353-360.
9. Buccafusco J.J., Aronstam R.S. // J. Pharmacol. and Exp. Ther. 1986. Vol. 239, N 1. P. 43-47.
10. Chiba S., Tsukada M. // Jap. J. Pharmacol. 1990. Vol. 53, N 3. P. 135-143.

11. Conner C.S., Watanabe A.S. // *Am. J. Hosp. Pharm.* 1979. Vol. 36, N 7. P. 906-911.
12. Dawson P.M., Jeanne A., Zanken V. et al. // *DJCP.* 1989. Vol. 23, N 6. P. 465-466.
13. Ernsberger P., Giuliano R., Willette R., Reis D.O. // *J. Pharmacol, and Exp. Ther.* 1990. Vol. 253, N 1. P. 408-418.
14. Gilles R.A., Dionne R.A., Standaert F.G. // *J. Pharmacol. and Exp. Ther.* 1972. Vol. 182, N 2. P. 213-226.
15. Gorelik G., Borda E., Wald M., Sterin-Borda L. // *Meth. and Find. Exp. and Clin. Pharmacol.* 1988. Vol. 10, N 5. P. 301-309.
16. Hageman G.R., Urthaler F., James T.N., Svatzell R.H. // *Hypertension.* 1981. Vol. 3, N 2. P. 240-244.
17. Kalsner S. // *Brit. J. Pharmacol.* 1985. Vol. 85, N 1. P. 143-147.
18. La Coussaye J.E., Elcdjam J.J., Bassoul B. et al. // *Ann. fr. anesth. et reanira.* 1989. Vol. 8, Suppl. P. 195.
19. Lewis S.J., Fennessy M.R. // *Proc. Austral. Physiol. and Pharmacol. Soc.* 1978. Vol. 9, N 2. P. 168.
20. Levis S.J., Fennessy M.R. // *Ibid.* 1980. Vol. 11, N 2. P. 129.
21. Light K.E., Hughes H.J. // *Res. Commun. Chem. Pathol. and Pharmacol.* 1979. Vol. 23, N 3. P. 433-451.
22. Mahoney A. // *Brit. J. Hosp. Med.* 1990. Vol. 44, N 5. P. 358-361.
23. Mastrianni J.A., Ingenito A.J. // *J. Pharmacol. and Exp. Ther.* 1987. Vol. 242, N 1. P. 378-387.
24. Matsch J., Graber E., Ludwig K. // *Anesthesiology.* 1990. Vol. 73, N 6. P. 1067-1073.
25. Muraki T., Ishii K., Kato R. // *Arch. int. pharmacodyn. et ther.* 1986. Vol. 280, N 2. P. 264-274.
26. Reid Barber N.D., Davies D.S. // *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1980. Suppl. P. 11-16.
27. Roach A.G., Dennis T., Scatton B., Cavero I. // *Presynaptic Receptors. Proc. Satell. Symp. 7th Int. Congr. Pharmacol., Paris, 1978.* Oxford. 1979. P. 53-57.
28. Roden D.M., Nodeau J.H.J., Primm K.R. // *Clin. Pharmacol. and Ther.* 1988. Vol. 43, N 6. P. 648-654.
29. Rosen M.R., Weiss R.M., Danillo P. // *J. Pharmacol, and Exp. Ther.* 1984. Vol. 231, N 3. P. 566-571.
30. Rotenberg F.A., Verrier R.L., Lown B., Sole M.J. // *Eur. J. Pharmacol.* 1978. Vol. 47, N 1. P. 71-79.
31. Schieber R.A., Kaufman N.D. // *Am. J. Dis. Child.* 1981. Vol. 135, N 1. P. 77-78.
32. Schwartz E., Friedman E., Mouallem M., Farfel Z. // *Clin. Cardiol.* 1988. Vol. 11, N 1. P. 53-54.
33. Starke K., Schumann K.J. // *Experimentia.* 1971. Vol. 27, N 1. P. 70-71.
34. Sutherland L.R. // *Can. J. Gastroenterol.* 1988. Vol. 2, Suppl. A. P. 53-56.
35. Taira C.A., Enero M.A. // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1989. Vol. 339, N 5. P. 522-527.
36. Vulliemoz Y., Verosky M. // *J. Pharmacol, and Exp. Ther.* 1989. Vol. 251, N 3. P. 884-887.
37. Washizu. // *Arch. int. pharmacodyn. et ther.* 1970. Vol. 188, N 2. P. 356-363.
38. Williams P.L., Krafcik O.M., Pottero B.B. et al. // *Chest.* 1977. Vol. 72, N 6. P. 784-785.