

В. М. АВАКЯН

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИМПАТОЛИТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НОВОГО ТИПА ДЕЙСТВИЯ: КСИЛОХОЛИНА И БРЕТИЛИЯ

За последние 10—15 лет синтезированы сотни вегетотропных соединений, которые отличаются друг от друга по силе и длительности действия, по скорости проникновения через барьеры, по степени гидролизуемости, токсичности и т. д.

Создание препаратов, имеющих те или иные преимущества перед известными, безусловно, представляет определенный практический интерес: располагая гаммой лекарственных средств, одинаковых по характеру основного действия, но отличных по остальным свойствам, врач может выбрать тот, который лучше отвечает предъявляемым требованиям.

Однако как с теоретической, так и с практической точки зрения исключительное значение имеют препараты с принципиально новым типом действия.

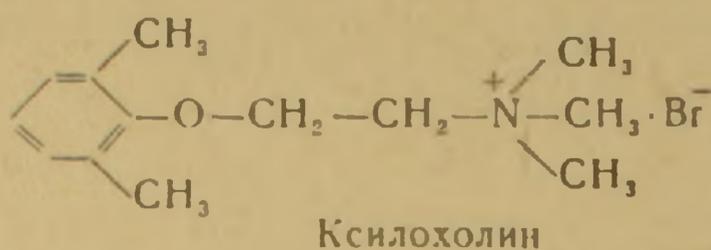
К их числу можно отнести ксилохолин и бретилий.

Ксилохолин и бретилий блокируют реакцию органов на раздражение симпатических нервов и, что очень важно, этот эффект не обуславливается их влиянием на вегетативные ганглии или на адренореактивные биохимические системы органов, а является результатом их непосредственного блокирующего действия на постганглионарные симпатические волокна.

Факт существования симпатолитических препаратов нового типа действия заслуживает пристального внимания физиологов, фармакологов, биохимиков и химиков, поскольку он не только намечает пути синтеза многочисленных оригинально действующих симпатолитических соединений, но и может способствовать раскрытию интимных биохимических механизмов передачи импульсов по постганглионарным симпатическим волокнам.

Бромид холинового эфира 2,6-ксиленола (ксилохолин, ТМ-10)

В 1953 г. сотрудники Лидского университета (Англия) Hey и Willey [1, 2] при изучении никотиномиметических свойств производных холинового эфира фенола установили, что один из них — бромид холинового эфира 2,6-ксиленола длительно снимает реакцию мигательной перепонки кошки на раздражение постганглионарного симпатического нерва.



Предполагая, что указанное влияние ксилохолина является следствием аксональной блокады Neu и Willey в опытах на морских свинках проверяли его местноанестезирующую активность. Оказалось, что по силе местноанестезирующего действия ксилохолин равняется кокаину и действует в 5 раз дольше его.

Дальнейшее более глубокое изучение, проведенное в отделе фармакологии Лидского университета в 1956—1957 гг. показало, что бромид холинового эфира 2,6-ксиленола обладает уникальным свойством. Он блокирует реакцию мигательной перепонки, сердца, слюнной железы, селезенки, кишечника и др. органов на раздражение соответствующих симпатических нервов. Однако в отличие от действия известных адренолитиков (эрготамин, дибенамин и др.), ксилохолин практически не уменьшает реакцию этих органов на адреналин [3—6]. Следовательно, симпатолитические эффекты ксилохолина обуславливаются не торможением периферических адренореактивных биохимических систем организма, а его непосредственным действием на постганглионарные симпатические нервы. Механизм действия ксилохолина на постганглионарные симпатические нервы до настоящего времени остается невыясненным. Предположение, что оно обуславливается выраженной местноанестезирующей активностью ксилохолина вряд ли соответствует действительности, так как его аналог, содержащий триэтиламмонийную группу, будучи сильным анестетиком не оказывает блокирующего влияния на симпатические нервы [4].

Применяя электрофизиологические методы исследования Exley показал [4], что ксилохолин не нарушает передачу импульсов вдоль симпатических нервов. При парэнтеральном введении ксилохолина уменьшается количество медиатора, выделяющегося в ответ на раздражение симпатических селезеночных нервов у кошки. В опытах на крысах удалось показать, что двухнедельное применение ксилохолина приводит к 50% уменьшению содержания катехоламинов в мозговом слое надпочечников [8]. Эти данные подкрепляли предположение, что ксилохолин каким-то образом вмешивается в биосинтез адренергического нервного медиатора [3]. Bain и Fielden показали [6], что путем добавления в стаканчик предшественника адреналина — допамина, удается восстановить реакцию отрезка кишечника кролика на раздражение симпатического нерва, угнетенную ксилохолином. Предшественник самого допамина — [3, 4]-диоксифенилаланин (ДОПА) не оказывал такого влияния.

Эти результаты можно было объяснить тем, что ксилохолин, вмешивается в образование допамина путем угнетения энзима допадекарбоксилазы. Однако специальные опыты показали, что ксилохолин не оказывает угнетающего влияния на допадекарбоксилазу, полученную из почки морской свинки. Далее Bain и Fielden [7] изучили влияние ксилохолина на трансформацию радиоактивного (C^{14}) допамина в норадреналин в

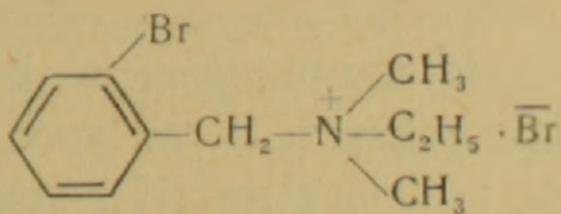
гомогенате опухоли хромоаффинной ткани человека. Выяснилось, что в присутствии ксилохолина это превращение резко уменьшается, по-видимому, вследствие угнетения допамин дегидрогеназы. Эти результаты указывают, что способность ксилохолина влиять на адренергическую нервную активность обусловлена, по крайней мере, частично, угнетением образования норадреналина.

Следует отметить, что помимо длительного и выраженного блокирующего влияния на постганглионарные адренергические нервы бромид холинового эфира 2,6-ксиленола проявляет и другие виды фармакологического действия. Так, например, он вызывает угнетение активности аминоксидазы [9], угнетение передачи импульсов через нервно-мышечные синапсы [5, 10], возбуждение ганглиев и родственных им образований, возбуждение мускариночувствительных рецепторов сосудов и кишечника [5].

Многие из этих эффектов незначительны и кратковременны. Однако парасимпатомиметические свойства ксилохолина оказались настолько выраженными, что помешали его применению в условиях клиники [11].

Бромид N-о-бромбензил-N-этил-N,N-диметиламмония (бретилий)

В 1959 г. из Вилкомской исследовательской лаборатории (Кент, Англия) вышло сообщение о том, что бензилчетвертичноаммонийные соединения проявляют высокоизбирательное блокирующее действие на периферическую симпатическую нервную систему [12]. Это свойство было максимально выражено у N-о-бромбензил-N-этил-N,N-диметиламмония, бромид и п-толуолсульфонат которого получили название бретилий* и дарентин.



Бретилий

Всестороннее исследование бретилия, осуществленное в 1959—1961 гг. Воуга с сотрудниками [13—16] позволило выяснить основные черты его фармакологической характеристики.

По своим свойствам бретилий напоминает бромид холинового эфира 2,6-ксиленола: он блокирует реакцию органов на раздражение пост-

* В СССР препарат ресинтезирован в Украинском научно-исследовательском институте экспериментальной эндокринологии и согласно решению Фармакологического комитета АМН СССР под названием „орнид“ проходит клиническое испытание на больных гипертонической болезнью [17, 18]. Ресинтез бретилия и дарентина осуществлен также А. А. Арояном в секторе гетероциклических соединений № 2 ИТОХ АН АрмССР.

ганглионарных симпатических нервов. При этом, возбуждающее или тормозящее действие адреналина и других катехоламинов на эти органы не только не уменьшается, но и заметно усиливается (рис. 1).

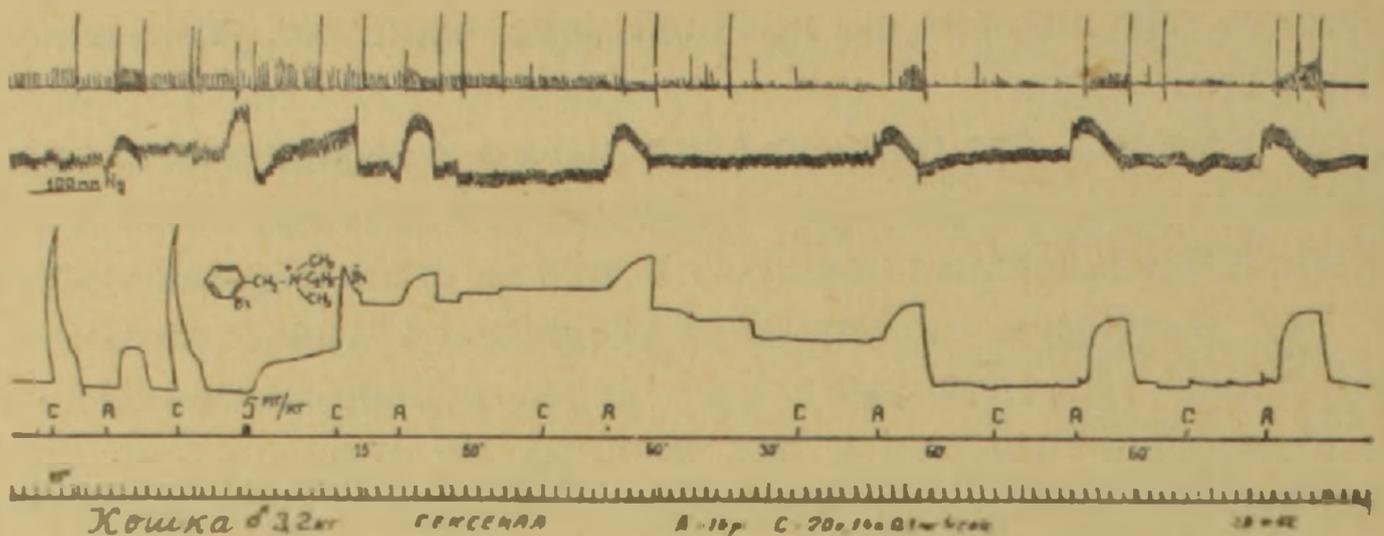


Рис. 1. Опыт на наркотизированной кошке (вес 3,2 кг). Сверху вниз: запись дыхания, кровяного давления, тонуса мигательной перепонки, отметки введения бретилия в дозе 5 мг/кг, раздражения постганглионарного ствола симпатического нерва (С), внутривенного введения L-адреналина бигартарата в дозе 10 μ г (А) и отметки времени (15 сек.). Бретилий вводился ретроградно в язычную артерию (собственное наблюдение).

В отличие от ксилохолина, бретилий практически лишен парасимпатомиметической активности. Так, соотношение концентраций ацетилхолина, ксилохолина и бретилия, необходимых для получения спазма кишечника морской свинки, составляет 1 : 1,250 : 5000 [14]. Бретилий отличается от ксилохолина и гуанетидина также тем, что не вызывает истощения запасов катехоламинов в сердце, селезенке, кишечнике, в симпатических ганглиях и мозговом слое надпочечников лабораторных животных [13, 14, 24]. После предварительного лечения бретилием количество радиоактивного (H^3)-норадреналина в сердце крысы не только не уменьшается, но и увеличивается. Более того, бретилий в значительной степени предупреждает уменьшение (H^3)-норадреналина в сердце крысы, вызываемого резерпином [25]. Бретилий, по-видимому, не уменьшает содержание норадреналина и в нервных окончаниях, поскольку не изменяет действия тирамина на сердце и сосуды кролика, на мигательную перепонку кошки [26—28]. Однако в опытах на крысах под действием больших доз бретилия наступает заметное уменьшение прессорного эффекта тирамина [29].

Механизм влияния бретилия на адренергические нервы еще не выяснен. Bouga и сотр. предполагают, что оно является следствием аксональной блокады [14, 15, 16]. Это предположение базируется на следующих наблюдениях: а) при внутрикожном введении морским свинкам и человеку бретилий оказывает местноанестезирующее действие, которое длится дольше действия цинхокаина. При этом, концентрации, необходимые для проявления местноанестезирующего действия бретилия были больше тех, которые подавляют адренергические нервы [14]. Это согласуется с наблюдением, что многие местноанестезирующие препараты по-

давляют проведение импульсов по адренергическим нервам в концентрациях более низких, чем требуется для нарушения чувствительности [30]; б) бретилий угнетает реакцию кишечника, матки и сосудов уха кролика на раздражение симпатического нерва также при аппликации на нерв в участке между органом и раздражающим электродом. Оказалось, что для вызывания такого местного блока нервных стволов, необходимо применять препарат в большой концентрации, чем для подавления реакции органа, когда бретилий добавлен в стаканчик [14]. Возможно это связано с тем, что нежные терминальные нервные окончания более чувствительны или более доступны для препарата, чем нервные стволы [31]. В этой связи интересно отметить, что диафрагмальный нерв крысы нечувствителен к аппликации больших концентраций бретилия, очевидно, вследствие того, что миэлиновая оболочка задерживает проникновение катиона бретилия [14, 15], в) через 3—18 ч. после подкожного введения кошкам бретилия с меченым углеродом (C^{14}) в симпатических ганглиях, в постганглионарных симпатических нервах и, вообще, в органах, имеющих богатую адренергическую иннервацию обнаруживается очень высокий уровень радиоактивности [15]. Показано, что адренергические нервы содержат бретилий в количествах, близких к тем, которые при местном применении вызывают блокаду передачи импульсов. При этом установлена четкая зависимость между временем накопления наибольших концентраций препарата в симпатических нервах и узлах, и временем развития блока.

В симпатических ганглиях и в постганглионарных симпатических нервах бретилий накапливается медленно, но обнаруживается в них в течение долгого времени [16].

Таким образом, согласно представлению Воуга и сотрудников, избирательное блокирование периферической симпатической системы обусловлено специфическим средством бретилия препарата, обладающего местноанестезирующими свойствами к адренергическим нейронам.

Недавно Boyd, Chang и Rand установили существенное расхождение в симпатолитической и местноанестезирующей активности бретилия и новокаина и в их способности влиять на рефрактерный период сокращений предсердий. Полученные этими авторами данные не подтверждают предположение, что симпатолитический эффект обуславливается местноанестезирующей активностью бретилия.

В 1960—1961 гг. Вигн и Rand выдвинули новую гипотезу, согласно которой при прохождении импульсов по симпатическим постганглионарным волокнам выделяется ацетилхолин, который в свою очередь высвобождает норадреналин и обеспечивает передачу импульсов от нервов к эффекторным клеткам (Вигн, 33). Бретилий угнетает передачу импульсов через симпатические постганглионарные нервы путем блокирования промежуточного ацетилхолинового звена. Аргументация этого предположения не ограничивается структурным сходством ксилохолина и бретилия с ацетилхолином. Доказано, что бретилий в концентрации, в которой блокируют постганглионарные симпатические нервы, угнетает действие

ацетилхолина на изолированное предсердие и на сосуды перфузируемого уха кролика [26], на селезенку кошки [27]. Бретилий блокирует также реакцию кишечника морской свинки на ацетилхолин, карбохолин и никотин [34]. «Бретилий представляется как агент — указывает Вигн (33), — который прекращает выделение ацетилхолина из холинергических волокон с последующим прекращением высвобождения норадреналина из запасов»...

Существует и другое предположение относительно механизма действия бретилия, согласно которому, подобно некоторым симпатомиметическим аминам бретилий действует в области запасов катехоламинов [35].

Доказательством правильности этого предположения служат следующие наблюдения: а) непосредственно после введения бретилия лабораторным животным наступают повышение кровяного давления, сокращение века, учащение сердцебиений и др. сдвиги, обусловленные высвобождением катехоламинов из клеточных запасов [36—39]. Это напоминает действие тирамина, фенамина и ряда других аминов, симпатомиметические эффекты которых, будучи обусловленные выбрасыванием эндогенных аминов, после истощения запасов катехоламинов резерпином и после предварительной денервации, резко уменьшаются [40—42]; б) указанными препаратами группы фенамина удается снять или предупредить симпатолитическое действие бретилия [35]. У больных, леченных фенамином, бретилий не вызывает понижения кровяного давления [43]; в) фенамином и др. симпатомиметическими аминами можно получить характерный бретилию блок адренергических нейронов [44, 45]. Таким образом, согласно представлению Дау симпатолитический эффект бретилия обуславливается тем, что, действуя в области запасов катехоламинов, он препятствует их высвобождению при прохождении импульсов по постганглионарным симпатическим нервным волокнам.

Бретилий привлек внимание клиницистов как гипотензивное средство с оригинальным механизмом действия. В опытах на наркотизированных кошках и собаках внутривенное введение бретилия в дозе 3—10 мг/кг обычно приводит к трехфазным изменениям уровня кровяного давления: после кратковременного гипотензивного эффекта наблюдается повышение давления и учащение сердцебиений, которые через 10—30 мин. сменяются постепенным, но очень длительным понижением давления на 30—60 мм рт. столба [14]. В опытах на наркотизированных крысах бретилий вызывает только повышение давления, хорошо воспроизводимое при повторных введениях [37].

Незначительный депрессорный эффект, наблюдаемый непосредственно после внутривенного введения бретилия, возможно, обуславливается слабым парасимпатомиметическим действием препарата, так как у собак, леченных атропином, этот эффект отсутствует [38]. Прессорный эффект бретилия снимается адренолитиком дибозоном, а сопровождающее ему учащение и усиление работы сердца — дихлоризопротернолом, препара-

том, избирательно блокирующим β -адренорецепторы. У лабораторных животных, предварительно леченных резерпином, бретилий вызывает лишь незначительное повышение кровяного давления [37, 38]. Следовательно, прессорный эффект бретилия обуславливается высвобождением катехоламинов из клеточных запасов.

Третья фаза действия бретилия — постепенное и длительное понижение системного давления, обусловлена его избирательным блокирующим действием на симпатические нервы. В этой фазе действия наблюдается резкое уменьшение сердечно-сосудистых реакций на зажатие сонных артерий, на введение цианистого натрия и на раздражение центрального конца блуждающего нерва [14, 23].

Первое клиническое испытание бретилия при лечении гипертонической болезни осуществлено Воуга и сотр. в 1959 г.

В настоящее время в многочисленных клиниках разных стран накопилось достаточно данных для объективной оценки терапевтической ценности бретилия и тозилата бретилия-дарентина. Не вдаваясь в подробный анализ клинического материала следует отметить, что появление бретилия и дарентина в арсенале гипотензивных средств, безусловно, расширило власть терапевта. Применение бретилия и дарентина не сопровождается явлениями угнетения центральной нервной системы, как это бывает при лечении резерпином, поскольку будучи четвертичными аммонийными солями эти соединения практически не проникают через гемато-энцефалический барьер [15, 16]. В отличие от ганглиоблокирующих средств бретилий и дарентин не оказывают заметного влияния на парасимпатическую нервную систему и не вызывают ряд побочных эффектов, свойственных ганглиолитикам (запоры, сухость во рту, мидриаз и т. д.). Однако, несмотря на преимущества перед гипотензивными препаратами центрального и ганглиоблокирующего действия, бретилий и дарентин имеют ряд недостатков, которые ограничивают их применение. Основным недостатком бретилия и дарентина заключается в том, что к ним развивается устойчивость [47—53]. О механизме развития устойчивости высказаны противоречивые предположения [21, 54, 55]. Возможно, что в этом определенную роль играют как повышение чувствительности кровеносных сосудов к действию циркулирующих катехоламинов (реакции на денервацию), так и прямое сосудосуживающее влияние бретилия [56]. Далее, чувствительность больных к бретилию и дарентину варьирует в очень больших пределах [47, 50]. По ходу лечения нередко наблюдается мышечная слабость и усталость, связанные, возможно, с нарушением восстановительной функции адренергической системы [49, 57—59].

Резюмируя литературный материал, можно надеяться, что подробное изучение фармакологических свойств ксилохолина и бретилия, выяснение закономерностей связи химического строения с симпатолитической активностью, будет способствовать созданию более избирательно действующих соединений.

Симпатолитики нового типа действия могут представить интерес как ценные фармакологические анализаторы и как перспективные лекарственные средства.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 11.XI 1962 г.

Վ. Մ. ԱՎԱԿՅԱՆ

ԱԶԳԵՅՈՒԹՅԱՆ ՆՈՐ ՏԻՊ ՈՒՆԵՑՈՂ ՍԻՄՊԱՏՈՒԻՏԻԿ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՔՍԻԼՈՒՍՈՒՆԻ ՈՒ ԲՐԵՏԻԼԻՈՒՄԻ ՖԱՐՄԱԿՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ

Ա մ փ ո փ ու մ

Վերջին տարիների ընթացքում զգալիորեն ընդարձակվել է բժշկության մեջ կիրառվող դեղանյութերի ցանկը: Նրանցից շատերն սկզբունքորեն չեն դանազանվում արդեն հայտնի դեղանյութերից: Ի տարբերություն դրանց, քսիլոխոլինը և բրետիլիումը հանդիսանում են ազդեցության բոլորովին նոր տիպ ունեցող սիմպատոլիտիկ միացություններ: Նրանք արգելակում են օրգանների ռեակցիան սիմպատիկ ներվաթելերի գրգռման նկատմամբ: Այդ սպառնալիցորված չէ քսիլոխոլինի և բրետիլիումի արգելակող ազդեցությամբ ոչ սիմպատիկ հանգույցների (պանդիլոխոլիտիկ հատկություն) և ոչ էլ օրգանների ադրենոտեակտիվ բիոքիմիական սիստեմների վրա (ադրենոլիտիկ հատկություն): Քսիլոխոլինի և բրետիլիումի սիմպատոլիտիկ էֆեկտը՝ ետհանգուցային սիմպատիկ ներվաթելերի վրա նրանց անմիջական արգելակող ազդեցության արդյունքն է:

Ազդեցության նոր տիպ ունեցող սիմպատոլիտիկ միացությունները առանձին հետաքրքրություն են ներկայացնում ֆիզիոլոգների, ֆարմակոլոգների, բիոքիմիկոսների և քիմիկոսների համար, քանի որ նրանք նշում են յուրահատուկ սիմպատոլիտիկ ազդեցություն ունեցող բազմաթիվ միացությունների ստեղծման նոր ուղիներ և կարող են նպաստել ետհանգուցային ներվաթելերում դրգիոնների փոխանցման ամենանուրբ բիոքիմիական մեխանիզմների բացահայտմանը:

Ներկա տեսությունը ամփոփում է քսիլոխոլինի և բրետիլիումի ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրության ուղղությամբ միության մեջ և արտասահմանում կատարված հիմնական աշխատանքների արդյունքները:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Hey P., Willey G. L. J. Physiol. 122, 75P, 1953.
2. Hey P., Willey G. L. Brit. J. Pharmacol. 9, 471—475, 1954.
3. Exley K. A. J. Physiol. 133, 70 P, 1956.
4. Exley K. A. Brit. J. Pharmacol. 12, 297—305, 1957.
5. Willey G. L. Brit. J. Pharmacol. 12, 128—132, 1957.
6. Bain W. A., Fielden R. J. Physiol. 133, 70 P, 1956.
7. Bain W. A., Fielden R. Lancet, ii, 472—473, 1957.
8. Coupland R. S., Exley K. A. Brit. J. Pharmacol. 12, 306—311, 1957.
9. Brown B. G., Hey P. Brit. J. Pharmacol. 11, 58—65, 1956.

10. Edge N. D., Mason D. F. J., Wyllie J. H. *Brit. J. Pharmacol.* 12, 312—319, 1957.
11. Geus R. J., McLean R. A., Pasternack J., Mattis P. A., Ulliyot E. *Fed. Proc.* 18, 1, 1554, 1959.
12. Boura A. L. A., Copp F. C., Green A. F. *Nature*, 4688, 70—71, 1959.
13. Boura A. L. A., Green A. F., McCoubrey A., Laurence, D. R., Moulton R., Resenheim M. L. *Lancet*, i, 17—21, 1959.
14. Boura A. L., Green A. F. *Brit. J. Pharmacol.* 14, 536—548, 1959.
15. Boura A. L., Copp F. C., Duncombe W. G., Green A. F., McCoubrey A. *Brit. J. Pharmacol.* 15, 265—270, 1960.
16. Boura A. L., Duncombe W. G., McCoubrey A. *Brit. J. Pharmacol.* 17, 92—100, 1961.
17. Розовская Е. С. и Симон И. Б. Материалы IX Всесоюзной фармакологической конференции, Свердловск, 217—219, 1961.
18. Симон И. Б. и Введенский В. П. *Медицинская промышленность СССР*, 7, 10—14, 1961.
19. Gokhale S. D., Gulati O. D. *Brit. J. Pharmacol.* 16, 327—334, 1961.
20. Emmelin N., Engström J. *Brit. J. Pharmacol.* 16, 315—319, 1961.
21. Laurence D. R., Nagle R. E., *Lancet*, i, 593—594, 1961.
22. Халимова К. М. Материалы IX Всесоюзной фармакологической конференции. Свердловск, 285—286, 1961.
23. Aviado Domingo M., Dil Abdul Habib, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 129, 328—337, 1960.
24. Cass R., Spriggs T. L. B. *Brit. J. Pharmacol.* 17, 442—450, 1961.
25. Heriting G., Axelrod J., Patrick R. N. *Brit. J. Pharmacol.* 18, 161—166, 1962.
26. Huković S., *Brit. J. Pharmacol.* 15, 117—121, 1960.
27. Brandon K. W., Rand M. J. *J. Physiol.* 155, 48 P, 1961.
28. Burn J. H., Rand M. J. *Brit. J. Pharmacol.* 15, 56—66, 1960.
29. Lesic R., Varagic V. *Brit. J. Pharmacol.* 16, 320—326, 1961.
30. Gaddum J. H. *Pharmacology*, p. 166, Oxford. University Press., 1953.
31. Exley K. A., Fleming M. C. *Adrenergic Mechanisms*, London, 1960.
32. Boyd H., Chang V., Rand M. J. *Arch. intern. Pharmacodyn.* 131, 1—2, 10—23, 1961.
33. Burn J. H. *Brit. Med. J.* 5240, 1623—1627, 1961.
34. Kosterlitz H. W., Lees G. M. *Brit. J. Pharmacol.* 17, 82—86, 1961.
35. Day M. D. *Brit. J. Pharmacol.* 18, 421—439, 1962.
36. Gaffney T. E., *Circulation Res.* 9, 83, 1961.
37. Gillis C. N., Nash C. W. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 134, 1—7, 1961.
38. Yelnosky J., Rortimer L. C. *Arch. intern. Pharmacodyn.* 130, 1—2, 200—206, 1961.
39. Patel D. G., Gulati O. D., Gokhale S. D. *Arch. int. Pharmacodyn.* 137, 348—357, 1962.
40. Burn J. H., Rand M. J. *J. Physiol.* 144, 314—336, 1958.
41. Burn J. H., Rand M. J. *Brit. J. Pharmacol.* 15, 47—55, 1960.
42. Euler U. S. von, Lishajko F. *Experientia*, 16, 8, 376—377.
43. Wilson R., Long C. *Lancet*, ii, 262, 1960.
44. Finkleman B. J. *Physiol.* 70, 145—157, 1930.
45. Åström A. *Acta Physiol. Scand.* 18, 295—307, 1949.
46. Norton S., Colville K. J. *Nature*. 4797, 72—73, 1961.
47. Conway J., Louwers P., Hoobler S. W. J. *Lab. Clin. Med.* 57, 199—205, 1961.
48. Dollery C. T., Emslie-Smith D., McMichael J. *Lancet*, ii, 261—262, 1960.
49. Evanson J. M., Sears H. T. N. *Lancet*, ii, 387—389, 1960.
50. Hodge J. V., Smirk F. H., *Am. Heart J.* 60, 539—544, 1960.

51. Wolff Frederick W. J. *Chronic Diseases*, 13, 133—147, 1961.
52. Somers K. *Brit. Med. J.*, 5282, 911—916, 1962.
53. Lowther C. P., Turner R. W. D. *Brit. Med. J.*, 5205, 1049—1053, 1960.
54. Green A. F., *Lancet*, i, 342—343, 1961.
55. Lowe R. D. *Lancet*, i, 342, 1961.
56. Blair D. A., Glover W. E., Kidd B. S. L., Roddie I. C. *Brit. J. Pharmacol.* 15, 466—475, 1960.
57. Campbell E. D. R., Montuschi E. *Lancet*, ii, 789, 1960.
58. Vernikos-Danellis J., Zaimis E. *Lancet*, ii, 787—789, 1960.
59. Zaimis E. *Nature*, 4733, 213—216, 1960.