

MECHANIZMY ÚČINKU LÁTKOVÝCH OVPLYVŇUJÚCICH KAŠŤOVÝ REFLEX

NOSÁLOVÁ G.

MECHANISM OF ACTION OF THE DRUGS INFLUENCING THE COUGH REFLEX

Background and aim: Authors evaluated the part of some receptor systems in the antitussive activity of drugs.

Method: The cough was induced by mechanical stimulation of the airways. Unanesthetized cats were used in this study.

Results: They followed: 1. statistically highly significant decrease of cough parameters after administration the drugs influencing the different types of opiate receptors – tramadol, tilidine, pentazocine, codeine and butorphanol. Every of these drugs were administered in a dose 10 mg/kg b.w. intraperitoneally, 2. the antitussive activity of codeine was decreased by pretreatment with naloxone only in part, 3. selective antagonist 5-HT₂ receptors ketanserin (1 mg/kg b.w.) decreased antitussive effect of codeine by 10 % and effect of tramadol by 20 %, 4. the ability of codeine to reduce the cough parameters was unchanged after pretreatment with haloperidol (0.1 mg/kg b.w.), 5. whereas the pretreatment with reserpine decreased the cough-suppressing effect of codeine, 6. the application of gabaergic agent gabalid leads to the highly significant decrease the cough parameters. Results of these experiments showed that gaba-ergic mechanism might be involved in the mechanism of action of narcotic antitussives agents, 7. we showed, that inhibition of glutaminergic synaptic transmissions afferent impulses from cough receptors with dextrometorphan leads to suppressing cough reflex in cats.

Conclusions: Antitussive activity of agents is not only mediated by means of mí opiate receptors. The results suggest, that gabaergic, serotonergic systems and activity of NMDA receptors play an important role in the mechanism of action of antitussive drugs. Decrease in levels of brain monoamines modifies the cough-depressant effect of codeine. (Fig. 7, Ref. 23.)

Key words: cough, opiate receptors, 5-HT receptors, dopamine receptors, GABA receptors, reserpine, dextrometorphan.

Úvod a cieľ práce: Napriek dlhodobému klinickému používaniu látok tlmiacich kašľeľ dodnes nie je presne známy mechanizmus kašľeľ supresívneho účinku farmák. Autori sledovali zapojenie sa niektorých receptorových systémov v antitussickom pôsobení látok.

Metóda: K vyvolaniu kašľového reflexu sme použili metódu mechanického dráždenia sliznice dýchacích ciest. Na pokusy sme použili neanestézované mačky.

Výsledky: 1. Zistil sa vysoko signifikantný pokles kašľových parametrov po podaní látok ovplyvňujúcich opiátové receptory – tramadol, tilidín, pentazocín, kodeín a butorfanol – v dávke 10 mg/kg telesnej hmotnosti intraperitoneálne. 2. Predradené podanie naloxonu z časti zabránilo antitussickej aktivite kodeínu. 3. Selektívny antagonist 5-HT₂ receptorov ketanserin znížil antitussickú aktivitu kodeínu o 10 % a tramadolu o 20 %. 4. Predradené podanie haloperidolu neovplyvnilo schopnosť kodeínu redukovať kašľové parametre. 5. Predliečba rezerpínom znížila antitussickú aktivitu kodeínu. 6. Podanie gabaergickej látky – gabalidu – viedlo k vysoko signifikantnému poklesu parametrov kašľa. Výsledky tejto časti experimentov ukazujú na zapojenie sa gabaergických mechanizmov v antitussickom pôsobení látok. 7. Ukázalo sa, že inhibícia glutamínergickej synaptickej transmisie aferentných impulzov z kašľových receptorov dextrometorfánom vyvolala supresiu kašľa u neanestézovanej mačky. (Obr. 7, lit. 23.)

Kľúčové slová: kašeľ, opiátové receptory, 5-HT receptory, dopamínové receptory, GABA receptory, rezerpín, dextrometorfán.

Bratisl. lek. Listy, 99, 1998, č. 10, s. 531–535

Bratisl. Lek. Listy 1998; 99:531–535

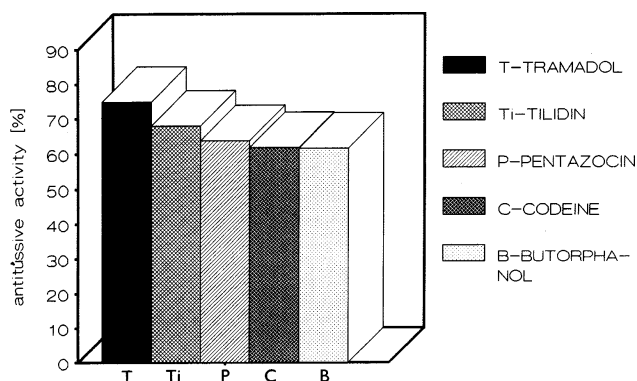
Ústav farmakológie Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Martine

The Institute of Pharmacology, Jessenius Medical Faculty, Comenius University, Martin

Address for correspondence: G. Nosálová, MD, DSc, Ústav farmakológie JLF UK, Sklabinská 26, 037 53 Martin, Slovakia.

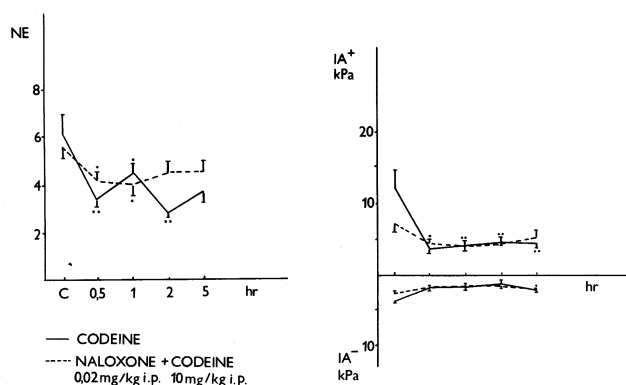
Phone: +421.842.32535, Fax: +421.842.34807, Internet:nosalova@doktor.jfmed.uniba.sk

Kašeľ je zložitý obranný mechanizmus, ktorý plní dôležité fyziologické poslanie, a to ochranu dýchacích ciest pred ich obštrukciou. Okrem toho slúži pri obrane dýchacieho ústrojenstva pred vniknutím cudzorodých látok a napomáha ich odstráneniu. V mnohých klinických situáciách sa uvedený obranný reflex stáva reflexom patologickým (Korpáš a Nosálová, 1991; Bánovčín a spol., 1995). V takomto prípade je potrebné kašľový reflex tlmiť, resp. modifikovať tak, aby nezaťažoval organizmus chorého, ale naopak, prispieval k obnoveniu a normalizácii chorobného stavu (Irwin a spol., 1987; Piirilä a Sovijärvi, 1995). Za týmto



Obr. 1. Kašeľ supresívny účinok u analgetík. Látky boli podané v dávke 10 mg/kg hmotnosti i.p.

Fig. 1. The cough suppressive effect of analgesic drugs. Each of drugs was applied in a dose 10 mg/kg b.w.



Obr. 2. Zmeny počtu nárazov kašľa (NE) a sily ataku kašľa v expirácii (IA⁺) a v inspirácii (IA⁻) po podaní kodeínu a naloxonu.

Fig. 2. The changes in the number of cough efforts (NE) and intensity of cough attack during expiration (IA⁺) and inspiration (IA⁻) after application codeine and naloxon.

účelom sa v klinickej praxi používa skupina antitusík, resp. antitusicko-expektoračných látok. Z farmakologickej stránky ide o rôznorodú skupinu, a to nielen z hľadiska miesta účinku (centrálne a periférne miesta pôsobenia), chemickej štruktúry, pôvodu (prirodzené a syntetické látky), ale najmä z hľadiska mechanizmov účinku týchto látok (Korpáš a Nosáľová, 1991).

Pretože sa naše pracovisko tejto problematike venuje viac ako 20 rokov, poukazujeme v práci na analýzy výsledkov, ktoré môžu byť dôležité z hľadiska poznania mechanizmov účinku látok ovplyvňujúcich kašľový reflex.

Materiál a metóda

Antitusickú aktivitu látok sme sledovali na neanestézovaných mačkách oboch pohlaví, ktorých hmotnosť bola 1500–3000

g. Kašľový reflex sme vyvolávali mechanickým dráždením laryngofaryngeálnej (LF) a tracheobronchiálnej (TB) sliznicovej oblasti dýchacích ciest metódou, ktorá sa nám pri hodnotení kašľového tlmieho účinku látok počas 20-ročného obdobia najviac osvedčila (Korpáš a Nosáľová, 1991). Uvedená metóda umožňovala nám dodržiavať etické princípy, pretože na mechanickú stimuláciu sme použili jemné nylonové vlákno s priemerom 0,35 mm. Ku kašľu sme dráždili pred podaním farmaka, čím sme u každého zvieraťa získali normu. Po aplikácii skúšaných látok sme ku kašľu dráždili v časových intervaloch, ktoré sú uvedené na obrázkoch.

Z kašľových komponentov sme hodnotili počet jednotlivých forsírovaných expiračných nárazov v rámci kašľového ataku (PN). Za koniec ataku sme považovali záznam prvej dychovej exkurzie. Silu kašľa sme posudzovali z jedného maximálneho expiračného (SMN⁺) a inspiračného (SMN⁻) nárazu kašľa v jednom kašľovom ataku. Za ďalšie kritérium sily kašľového ataku sme zvolili celkovú expiračnú (SA⁺) a inspiračnú (SA⁻) silu ataku kašľa. Okrem uvedených parametrov sledovali sme aj frekvenciu kašľa, ktorá udáva počet expiračných nárazov za časovú jednotku (PN.min⁻¹).

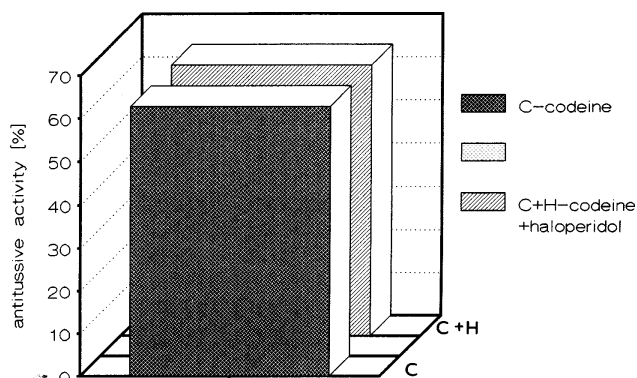
Antitusický účinok kodeínu, tramadolu, pentazocínu, butorfanolu, tilidínu, naloxonu, ketanserínu, gabalidu, haloperidolu, dextrometorfánu a rezerpínu sme sledovali po intraperitoneálnom a perorálnom podaní.

Počet zvierat v skupine bol 10. Získané hodnoty sme štatisticky spracovali poradovým testom podľa Wilcoxon a Wilcoxon (1964).

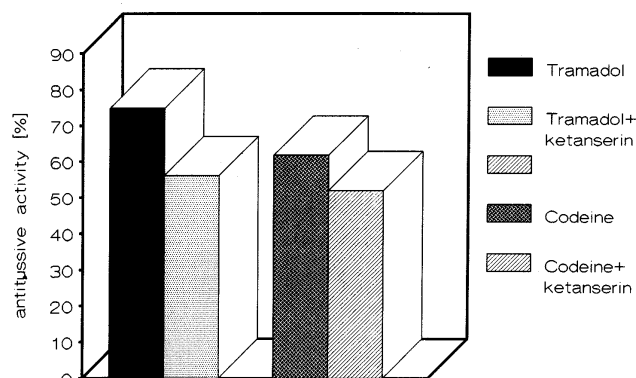
Výsledky

Výsledky našich experimentov jednoznačne preukázali kašeľ supresívny účinok u všetkých látok s analgetickým účinkom (obr. 1). Pritom najvýraznejšiu antitusickú aktivitu vykázal tramadol (75 % účinnosť) a najnižšiu butorfanol (61,5 %). V snahe analyzovať mechanizmy účinku u najpoužívanejšieho antitusika kodeínu podali sme zvieratám 15 minút pred podaním kodeínu (10 mg/kg hmotnosti i.p.) naloxon v dávke 0,02 mg/kg hmotnosti i.p. Výsledky ukázali, že predradene podaný naloxon nezabránil kašeľ tlmiacemu účinku kodeínu. V celku sa antitusická aktivita kodeínu znížila iba o 26 % (obr. 2). Pri hľadaní ďalších možných mechanizmov sústredili sme našu pozornosť na dopamínergický a sérotonínergický systém. Výsledky ukázali, že predradené podanie haloperidolu v dávke 0,1 mg/kg hmotnosti, 15 minút pred podaním kodeínu (10 mg/kg hmotnosti i.p.) neznižilo antitusickú aktivitu kodeínu (obr. 3). Pokles kašľových parametrov bol iba o 4,16 %.

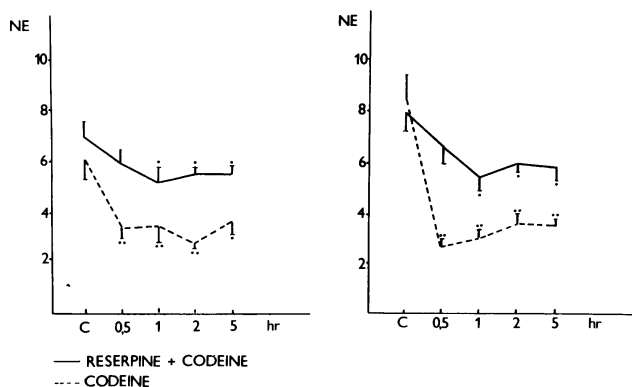
V ďalšej sérii experimentov sme sledovali blokátor 5HT₂ receptorov ketanserín, ktorý sme aplikovali v dávke 1 mg/kg hmotnosti pred podaním kodeínu (10 mg/kg hmotnosti, i.p.) a tramadolu (10 mg/kg hmotnosti, i.p.). Ketanserín znížil antitusickú aktivitu tramadolu o 20 % a kodeínu iba o 10 % (obr. 4). Pritom pokles kašľových parametrov bol vysoko signifikantný ($p < 0,01$) po oboch látkach. Samostatne podaný naloxon a ketanserín nevykazovali kašeľ supresívny efekt na kašeľ vyvolaný mechanickým dráždením dýchacích ciest bdelých mačiek.



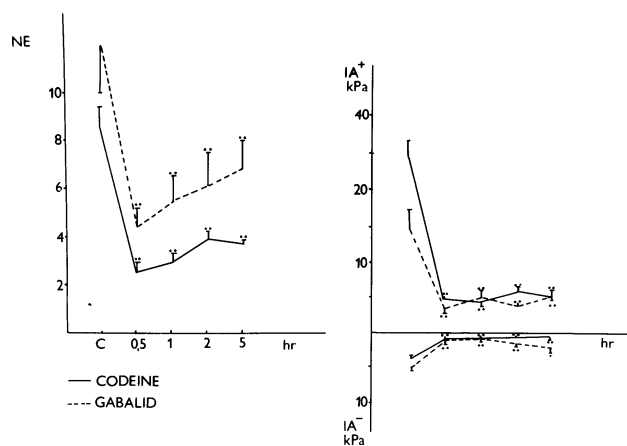
Obr. 3. Vplyv haloperidolu v dávke 0,1 mg/kg hmotnosti i.p. podaného 15 min. pred kodeínom (10 mg/kg hmotnosti i.p.).
Fig. 3. The influence of haloperidol in a dose 0,1 mg/kg b.w. administered 15 min. before codeine (10 mg/kg b.w.).



Obr. 4. Vplyv ketanserínu podaného v dávke 1 mg/kg hmotnosti i.p. 15 minút pred tramadolom (10 mg/kg hmotnosti) a kodeínom (10 mg/kg hmotnosti).
Fig. 4. The influence of ketanserín in a dose 0,1 mg/kg b.w. administered 15 minutes before tramadol (10 mg/kg b.w.) and codeine (10 mg/kg b.w.).



Obr. 5. Zmeny počtu nárazov (NE) a sily ataku kašľa v expírii (IA⁺) a v inšpírii (IA⁻) po podaní rezerpínu v dávke 2,5 mg/kg hmotnosti i.p. 24 hodín pred kodeínom (10 mg/kg hmotnosti i.p.).
Fig. 5. The changes in the number of cough efforts (NE) and in the intensity of cough attack during expiration (IA⁺) and inspiration (IA⁻) after application reserpine in a dose 2,5 mg/kg b.w. 24 hours before codeine (10 mg/kg b.w. i.p.).



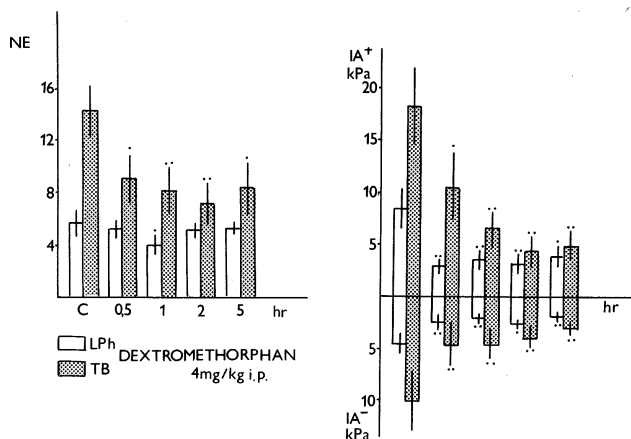
Obr. 6. Zmeny počtu nárazov kašľa (NE) a sily ataku kašľa v expírii (IA⁺) a v inšpírii (IA⁻) po podaní kodeínu (10 mg/kg hmotnosti i.p.) a gabalidu (100 mg/kg hmotnosti i.m.).
Fig. 6. The changes in the number of cough efforts (NE) and in the intensity of cough attack during expiration (IA⁺) and inspiration (IA⁻) after application codeine in a dose 10 mg/kg b.w. and gabalid in a dose 100 mg/kg b.w. i.m.

Naopak predradené podanie rezerpínu (v dávke 2,5 mg/kg i.p. 24 hodín pred kodeínom) vysoko významne znížilo kašeľ tlmiaci účinok kodeínu (obr. 5).

Pri zvažovaní účasti iných neurotransmiterov v antitussivnom pôsobení látok, zaujala nás kyselina gamaaminomaslová, ktorej hladina sa po podaní opiátov zvyšuje. Výsledky s podaním gabaergickej látky gabalidu ukázali (obr. 6), že látka vysoko signifikantne potlačila počet nárazov (PN) a silu ataku kašľa v expírii (IA⁺) aj v inšpírii (SA⁻). Podanie dextrometorfánu v dávke 4 mg/kg hmotnosti i.p. vyvolalo signifikantný pokles počtu nárazov kašľa predovšetkým z laryngofaryngeálnej oblasti dýchacích ciest. Sila ataku kašľa vykázala pokles z obidvoch sledovaných oblastí (obr. 7).

Diskusia

V našej práci sme potvrdili výrazný kašeľ supresívny účinok nielen u jednej z najstarších a najširšie používaných kašeľ tlmiacich látok kodeínu, ale tiež sme zistili, že aj ďalšie látky, ktoré sa vyznačujú výraznými antinociceptívnymi vlastnosťami sú schopné tlmieť tento obranný reflex. Pri hľadaní mechanizmov, ktoré sa na tomto efekte môžu podieľať, vychádzali sme z dnes známej skutočnosti, že antinociceptívny účinok morfinu a jeho derivátov je mediovaný prostredníctvom interakcie s opiátovými receptormi (Pert a Snyder, 1974). Predovšetkým ide o interakciu s recep-



Obr. 7. Zmeny počtu nárazov kašľa (NE) a sily ataku kašľa v expirácii (IA⁺) a v inspirácii (IA⁻) po podaní dextrometorfánu. Kontrolná skupina (C) predstavuje hodnoty kašľa pred aplikáciou látky. LPh – laryngofaryngeálna oblasť, TB – tracheobronchiálna oblasť

Fig. 7. The changes in the number of cough efforts (NE) and in the intensity of cough attack during expiration (IA⁺) and inspiration (IA⁻) after administration dextromethorphan. The control group (C) represents cough values recorded before agent application. LPh – the cough values from laryngofaryngeal area, TB – the cough values from tracheobronchial area.

tormi mí a kappa (McGilliard a Takemori, 1978; Matsumoto, 1997).

Otázka teda bola: "Podieľajú sa tieto receptory aj na antitusickom pôsobení látok?" Na zistenie tohto faktu sme pred aplikáciou kodeínu podali naloxon, o ktorom je známe, že je najúčinnnejší antagonist opiatových receptorov mí (Kamei a spol., 1986.). Zistili sme, že naloxon iba z časti zabránil kašľu tlmiacemu účinku kodeínu. Znížil signifikantnosť z 1 % na 5 %.

Výsledok by svedčil o predstave, že mechanizmus kašľu supresívneho účinku kodeínu nie je sprostredkovaný iba ovplyvnením mí-opiatových receptorov (Nosálová a spol., 1991; Kamei a spol., 1994). V tom nás utvrdila aj práca Strapkovej a spol. (1987), v ktorej autori poukázali, že kodeín inhibuje kašľový reflex v dávke nižšej, ako je potrebná na utlmenie bolesti. Antitusická dávka totiž predstavovala iba jednu šestinú analgeticky účinnej dávky.

Ďalším dôkazom poukazujúcim na to, že nie iba mí-opiatové receptory sú dôležité z hľadiska kašľu supresívneho účinku, sú aj naše originálne zistenia, v ktorých sa jasne dokumentuje, že látky prejavujúce agonistickú aktivitu na kappa-opiatové receptory (pentazocín, butorfanol a tramadol) sú schopné výrazne potlačiť kašľu.

To boli dôvody, ktoré nás viedli k hľadaniu ďalších možných mechanizmov. Pozornosť sme sústredili na 5-hydroxytryptamínový systém, o ktorom je známe, že antinociceptívny účinok je od neho vysoko závislý. Tento systém nás zaujal aj preto, že v literatúre sa objavili údaje (Kamei a spol., 1986 a, 1988; Widdicombe, 1995), že k plnému rozvoju antitusickej aktivity je potrebná aktivácia sérotonínnergických neurónov. Z piatich 5-hydroxytryptamínových receptorov sme sa zamerali na 5-HT₂ typ, ktorý je (Stott a spol., 1986; Takahashi a spol., 1995) lokalizovaný na hladkých svaloch dýchacích ciest a mediuje kontrakciu centrálnych aj periférnych dýchacích ciest na exogénne podaný sérotonín. Z našich

zistení vyplýva, že selektívny antagonist 5-HT₂ ketanserín nezaobil kašľu tlmiacemu účinku kodeínu a tramadolu. Ich účinnosť znížil v prípade kodeínu o 10 % a tramadolu o 20 %. Naše výsledky dopĺňajú zistenia Choudryho a spol. (1993) a Kameia a spol. (1996), ktorí poukázali, že 5-HT účinkuje ako finálny neurotransmitter opiatmi navodenej supresie kašľa o nový poznatok, že tento účinok nie je dosiahnutý iba ovplyvnením 5-HT₂ receptorového systému.

Výsledky, v ktorých sme sledovali, ako sa odzrkadlí blokáda dopaminergických receptorov v antitusickom účinku látok, ukázali, že predradené podanie haloperidolu neznižilo antitusickú aktivitu kodeínu. Rozdiel medzi výsledkami Kameia a spol. (1992), ktorí zistili, že haloperidol významne redukuje antitusickú aktivitu pentazocínu a dextrometorfánu, možno vysvetlí tým, že tieto látky majú afinitu k sigma receptorom a kodeín predovšetkým k mí-opiatovým receptorom. Potom podanie haloperidolu, o ktorom je známe, že má vzťah k sigma-receptorom, bude blokovať aktivitu látok viažúcich sa na sigma-miesta opiatových receptorov a nie na mí-miesta receptorov.

Ďalšia otázka bola: "Môže zníženie hladiny monoamínov ovplyvniť účinnosť látok na kašľový reflex?" Zistili sme, že predradené podanie rezepínu znížilo kašľu tlmiaci účinok kodeínu o 39,4 %. Z toho vyplýva, že prítomnosť monoamínov je potrebná na plný rozvoj kašľu supresívneho účinku látok.

Na depresii kašľového reflexu po podaní antitusík tzv. kodeínového typu sa môžu zúčastniť aj iné neurotransmitery, ktoré sú modifikované endogénnymi opiatmi. Ide predovšetkým o kyselinu gamaaminomaslovú, ktorej hladina v CNS sa po podaní morfinu zvyšuje (DeFeudis, 1982; Bolser a spol., 1993). Pokles kašľa a najmä charakter poklesu, ktorý sme zaznamenali po podaní gabaergickej látky gabalidu, poskytujú ďalšiu teoretickú možnosť pre vysvetlenie mechanizmu účinku látok tlmiacich kašľu, a to cez interakciu s gabaergickými receptormi. Potvrdzujú to aj naše predchádzajúce výsledky s látkami (diazepam, guaifenezín), ktoré facilitujú gabaergickú transmisiu (Nosálová a spol., 1986, 1987; Korpáš a Nosálová, 1991).

Zo skupiny centrálnych nenarkotických antitusík sme zistili výrazný kašľu tlmiaci účinok u dextrometorfánu. Predpokladáme, že tento účinok môže byť vyvolaný inhibíciou glutamínergickej synaptickej transmisie aferentných informácií z kašľových receptorov. Uvedený mechanizmus môže súvisieť jednak s inhibíciou Ca²⁺-závislého uvoľnenia glutamátu, alebo s priamou inhibíciou NMDA receptorom-aktivovaných Ca²⁺-kanálov (Kamei a spol., 1992). Dextrometorfán zvyšuje aj gabaergickú transmisiu, čo by sa tiež mohlo uplatniť v mechanizme supresie kašľového reflexu (Widdicombe, 1995).

Z hľadiska klinického využitia našich poznatkov upozorňujeme na novú farmakodynamickú vlastnosť analgetík (tilidín, pentazocín, tramadol a butorfanol), ktorou je ich schopnosť tmiť kašľový reflex. Mohli by sa stať liekom voľby v situáciách, keď treba súčasne tmiť bolesť i kašľu. Zároveň by sme mali byť opatrní s ich aplikáciou vtedy, keď by útlm kašľa negatívne vplýval na celkový zdravotný stav pacienta.

Záver

Zistili sme, že látky s výraznou analgetickou aktivitou, ktorú dosahujú ovplyvnením rôznych typov opiatových receptorov

– tramadol, tilidín, pentazocín, kodeín a butorfanol – vysoko signifikantne potláčajú experimentálne vyvolaný kašľový reflex. Predradené podanie naloxonu pred kodeínom neovplyvnilo jeho schopnosť potláčať kašeľ.

Výsledky svedčia o predstave, že antitusická aktivita látok nie je mediovaná iba ovplyvnením mí-opiátových receptorov. Pravdepodobne ide o komplexný mechanizmus. Dôležitú úlohu v ňom môžu mať aj ďalšie receptorové systémy, a to najmä gabaergické mechanizmy, sérotonínergický systém okrem 5-HT₂ receptorov a aktivita NMDA receptorov. K plnému rozvoju antitusickej aktivity látok je potrebná aj prítomnosť monoamínov.*

Literatúra

- Bánovčin, P., Fedor, M., Jakušová, E., Rosslerová, V., Mikler, J., Nosál, S.:** The effects of treatment with inhaled beclomethasone and sodium cromoglycate and their cessation on bronchial responsiveness in asthmatic children. Abstracts of VIII-th Slovak-Poland Wojtek-Rudnik days of pediatric pulmonology. Rabka, 1995, s. 39-40.
- Bolser, D.C., Azis, S. M., Degennaro, F.C.:** Antitussive effects of Gaba agonists in the cat and guinea-pig. *Br. J. Pharmacol.*, 110, 1993, s. 491-495.
- Choudry, N. B., Studham, J., Harland, D., Fuller, R. W.:** Modulation of capsaicin induced airway reflexes in human, effect of monoamine oxidase inhibition. *Br. J. clin. Pharmacol.*, 35, 1993, s. 184-187.
- Irwin, R. S., Curley, F. J., Pratter, M. R.:** The effects of drugs on cough. *Eur. J. Resp. Dis.*, 71 (Suppl. 153), 1987, s. 173-181.
- Kamei, J., Hosokawa, T., Yanaura, S., Hukuhara, T.:** Effects of naloxone on the cough depressant activities of antitussive drugs. *Folia pharmacol. jap.*, 87, 1986, s. 641-648.
- Kamei, J., Hosokawa, T., Yanaura, S., Hukuhara, T.:** Effect of methylsergide on the cough reflex. *Jap. J. Pharmacol.*, 42, 1986a, s. 450-456.
- Kamei, J., Ogawa, M., Kasuya, I.:** Supersensitivity of 5,7-dihydroxytryptamine-treated rats to the respiratory depressant and antitussive effects of dihydrocodeine. *Eur. J. Pharmacol.*, 153, 1988, s. 305-308.
- Kamei, J., Iwamoto, Y., Kawashima, N., Hitosugi, H., Misawa, M., Kasuya, Y.:** Involvement of haloperidol-sensitive sigma-sites in antitussive effects. *Eur. J. Pharmacol.*, 224, 1992, s. 39-43.
- Kamei, J., Iwamoto, Y., Misawa, M., Nagase H.C., Kasuya Y.:** Antitussive effect of (Met⁵) enkephalin-Arg⁶-Phe⁷ in mice. *Europ. J. Pharmacol.*, 253, 1994, s. 293-296.
- Kamei, J.:** Role of opioidergic and serotonergic mechanisms in cough and antitussives. Abstract of symposium "Cough : methods and mechanisms", London. October 11. - 12. 1996.
- Korpáš, J., Nosálová, G.:** Farmakoterapia kašľa. Martin, Osveta 1991, 335 s.
- Matsumoto, S.:** Functional evidence of excitatory M - 1 receptors in the rabbit airway. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 281, 1997, s. 531-539.
- McGilliard, K. L., Takemori, A. E.:** Antagonism by naloxone of narcotic-induced respiratory depression and analgesia. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 207, 1978, s. 494-503.
- Nosálová, G., Strapková, A., Korpáš, J., Kubec, F.:** Guaifenesin as a component of a new Czechoslovak antitussive-expectorant Stoptussin. *Res. Pharmac. Praha, Chemapol 1986*, s. 69-76.
- Nosálová, G., Varonos, D., Papadopoulou-Daifotis, Z., Višňovský, P., Strapková, A.:** GABA-ergic mechanism in the central control of cough. *Acta physiol. Hung.*, 70, 1987, s. 189-194.
- Nosálová, G., Strapková, A., Korpáš, J.:** Relationship between the antitussive and analgesic activity of substances. *Acta physiol. Hung.*, 77, 1991, s. 173-178.
- Pert, C. B., Snyder, S. H.:** Properties of opiate-receptor binding in rat brain. *Proc. natl. Acad. Sci.*, 70, 1973, s. 2243-2247.
- Piirilä P., Sovijärvi A.R.A.:** Objective assessment of cough. *Eur. Respir. J.*, 8, 1995, s. 1949-1956.
- Strapková, A., Nosálová, G., Korpáš, J.:** Vzťah antitusickej a analgetickej aktivity látok. *Bratisl. lek. Listy*, 38/5 1987, s. 538-545.
- Stott, D. J., Roberts, J. A., Thompson, N. C., Ball, S. G.:** The effects of the 5 HT₂ antagonist ketaserin in adult atopic asthma. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 35, 1988, s. 209-212.
- Takahashi, T., Ward, J. K., Tadjkarimi, S., Yacoub, M.H., Barnes, P. J., Belvisi, M. G.:** 5-Hydroxytryptamine facilitates cholinergic bronchoconstriction in human and guinea pig airways. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 152, 1995, s. 377-380.
- Widdicombe, J. G.:** Neurophysiology of the cough reflex. *Europ. Respir. J.*, 8, 1995, s. 1193-1202.
- Wilcoxon, P., Wilcox, R. A.:** Some rapid approximate statistical procedures. *Publ. Lederle Lab. a Div. of American Cyanamid Comp. Pearl River, New York*, 1964, 60 s.

Do redakcie došlo 17.9.1996.

* Práca je výsledkom riešenia Grantu VEGA č. 1/5080/98.