

## **E. FARMAKOLOGIA MIĘŚNI GŁADKICH**

W rozdziale tym opisane są środki działające głównie na mięśnie przewodu pokarmowego, macicy, oskrzeli, dróg żółciowych i moczowych. Wywierają one wpływ również na naczynia krwionośne, ale grupę leków naczynioaktywnych tworzą związki o bardziej wybiórczym działaniu (str. 362).

Regulacja napięcia i motoryki mięśni gładkich odbywa się na drodze nerwowej przez nerwowy układ autonomiczny i miotropowo przez autokoidy i inne endogenne związki wpływające na czynność tych mięśni. Istota automatyzmu mięśni gładkich samoistnie kurczących się nie została wyjaśniona i nie ma przekonującego dowodu, że jest ona w pełni natury miogenicznej.

Mięśnie gładkie zbudowane są z dwóch rodzajów komórek. Jedne z nich, zwane komórkami kluczowymi, są unerwione przez układ autonomiczny; nie mają one własnego automatyzmu. Mięśnie utworzone z tych komórek (zwieracz i rozszerzacz źrenicy, nasieniowód) wykonują skurcze szybkie. Drugi rodzaj komórek to komórki nie unerwione bezpośrednio, lecz pośrednio podlegające regulacji nerwowej; zespolone są one z komórkami kluczowymi za pomocą połączeń międzykomórkowych. Większość mięśni gładkich jest zbudowana częściowo z takich właśnie komórek i częściowo z komórek kluczowych bezpośrednio unerwionych (naczynia krwionośne, mięśnie okrężne jelit, mięśnie oskrzelowe). Niektóre mięśnie zawierają w swej strukturze niewiele komórek kluczowych, a zbudowane są głównie z komórek o połączeniach międzykomórkowych. Do nich należą mięśnie podłużne jelit, moczowodu, pęcherza

moczowego i macicy. Komórki tych mięśni, podobnie jak w mięśniu sercowym, tworzą jedną czynnościową całość (*syncytium*), lecz w odróżnieniu od komórek serca nie mają stałych ośrodków automatyzmu. Pobudzenie (czynność rozrusznikowa) zaistniałe w jednych komórkach szerzy się na inne i doprowadza cały mięsień do skurczu, zwanego samoistnym.

Zróżnicowanie struktury mięśni gładkich rzutuje na ich reakcje na związki farmakologiczne działające poprzez receptory nerwowego układu autonomicznego. Leki te oddziałują bardziej efektywnie na te mięśnie, które zbudowane są z komórek bezpośrednio unerwionych.

Na napięcie mięśni gładkich można zatem wpływać albo za pomocą leków działających na autonomiczny układ nerwowy (działanie neurotropowe), albo środkami określanymi mianem miotropowych, które wpływają bezpośrednio na komórki mięśni gładkich. Zależnie od kierunku działania tych leków klasyfikuje się je jako *spastica* (kurczące mięśnie) i *spasmolytica* (działające rozkurczająco).

Podstawowe znaczenie w farmakologii mięśni gładkich mają związki naturalne i syntetyczne o miotropowym działaniu, a zwłaszcza środki spazmolityczne (miolityczne).

## 1. Środki rozkurczające mięśnie gładkie (*spasmolytica*)

Z poprzednich rozdziałów wiadomo, że mięśnie gładkie zachowują się różnie pod wpływem neuromediatorów. Ten sam neurohormon, np. acetylocholina, jedne z nich kurczy, inne zaś rozkurcza. Narządy takie, jak przewód pokarmowy, pęcherz moczowy, pęcherzyk żółciowy — zaopatrzone są w zwieracze zbudowane także z mięśni gładkich i dla zapewnienia pełni funkcji fizjologicznych wymienionych tu narządów ich zwieracze muszą reagować przeciwnie w stosunku do kierunku reakcji błony mięśniowej narządu. Zasada jest taka, że skurczowi tej błony towarzyszy jednoczesny rozkurcz zwieracza i odwrotnie. Taki właśnie jest neurogeniczny mechanizm synchronizacji funkcji tych narządów i ich zwieraczy. W stanach patologicznych ten mechanizm często zawodzi i zwieracze pozostają zamknięte w chwili, gdy pożądanym jest ich rozkurcz (dyskineza). Utrudnia to pasaż treści pokarmowej, opróżnienie pęcherza moczowego, czy pęcherzyka żółciowego, którego skurcz bez równoczesnego rozkurczu zwieracza ujścia przewodu żółciowego wywołuje niepożądane nadciśnienie w drogach żółciowych (dyskineza żółciowa). W takich przypadkach farmakologiczna interwencja za pomocą spazmolityków neurotropowych, jak atropina, często zawodzi, natomiast pożądanym efektem terapeutycznym uzyskuje się po zastosowaniu miolityków, tj. środków rozkurczających wszystkie mięśnie gładkie, bez względu na to, czy rozkurcz mięśnia zależy od układu przy-

współczulnego czy współczulnego. W taki niewybiórczy sposób działa na mięśnie gładkie papaweryna, której wpływ jest typowo miolityczny, w odróżnieniu np. od atropiny, która porażając receptory muskarynowe rozkurcza tylko mięśnie kurczące się pod wpływem układu przywspółczulnego. W praktyce w celu hamowania skurczów mięśni gładkich wykorzystuje się także środki parasympatykolityczne, ale zawsze podaje się je łącznie z papaweryną.

**Papaweryna** (*Papaverinum hydrochloricum*<sup>o</sup>), podobnie jak noskapi-na, jest izocholinowym alkaloidem występującym w opium. Działa spazmolitycznie na mięśnie pęcherza moczowego, pęcherzyka żółciowego i macicy. Znosi spastyczne skurcze przewodu pokarmowego, hamuje perystaltykę, przez co wpływa przeciwbiegunkowo — powoduje zaparcia. Rozkurcza dość silnie oskrzela, słabiej natomiast naczynia krwionośne. Papaweryna jest trucizną komórkową i w dużych dawkach oddziałuje szkodliwie na wszystkie narządy.

Papaweryna wpływa hamująco na fosfodiesterazę i sprzyja gromadzeniu cyklicznego 3'5'-AMP w komórce (str. 429 ryc. XII.1). Jak wiadomo, do wzrostu poziomu cAMP dochodzi także pod wpływem innych leków, a przede wszystkim leków  $\beta$ -adrenomimetycznych (str. 196), które rozkurczają niektóre mięśnie gładkie. Wynika stąd, że w biochemicznym mechanizmie działania tych leków i papaweryny występuje ten sam molekularny efekt działania. Nie wiadomo jednakże, czy wzrost poziomu cAMP jest istotny dla mechanizmu działania spazmolitycznego, np. dla rozkurczającego wpływu papaweryny i orcyprenaliny na oskrzela.

Papawerynę stosuje się zazwyczaj łącznie z atropiną w spastycznych skurczach narządów zbudowanych z mięśni gładkich — kolkach jelitowych, żółciowych, nerkowych, w dychawicy oskrzelowej i bolesnych skurczach macicy. Dawkowanie s.c. w mg/zwierzę: psy 5—60, koty 10—40.

Związki syntetyczne o właściwościach spazmolitycznych wykazują w mechanizmie swego wpływu na mięśnie gładkie obydwie cechy — działają papawerynopodobnie (miotropowo) i atropinopodobnie (neurotropowo), choć w działaniu poszczególnych leków można wykryć przewagę jednej z tych cech. Leki te w weterynarii wykorzystywane są rzadziej niż papaweryna, przede wszystkim z uwagi na koszty leczenia.

#### a. Leki o działaniu papawerynopodobnym

**Drotaweryna** (*Drotaverine\* hydrochloride*, NO-SPA<sup>o</sup>) — chlorowodorek 6,7,3',4'-tetraetoksy-1-benzylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny — jest, podobnie jak papaweryna, pochodną izochinolinową i działa silnie miolitycznie. Może być stosowana u psów do hamowania spastycznych skurczów przewodu pokarmowego, pęcherzyka żółciowego itp. Łatwo wchłania-

nia się z przewodu pokarmowego; w stanach ostrych lek podaje się dożylnie lub domięśniowo.

**Hymekromon** (Hymecromone\*, Cholestil<sup>o</sup>) — 7-hydroksy-4-metylo-2-ketochromen — pochodna kumaryny — działa silnie rokurozająco na zwieracz Oddiego i zwiększa napływ żółci do dwunastnicy, a tym samym znosi nadeiśnienie w drogach żółciowych. Ponadto jest środkiem żółciotwórczym i antycytolitycznym, a także dobrym lekiem w skurczach dróg żółciowych i zapaleniach pęcherzyka żółciowego.

## b. Leki o działaniu atropinowym

**Adyfenina** (Adiphenine\* hydrochloride, Vegantin<sup>o</sup>) — chlorowodorek estru dietyloaminoetylowego kwasu difenylooctowego — łączy w swym działaniu cechy atropiny i papaweryny, zmniejsza wpływ nerwów przywspółczulnych i rozkurcza mięśnie gładkie. Może być stosowana w stanach skurczowych w obrębie jamy brzusznej, w kolce wątrobowej, nerkowej i spastycznych zaparciach. Składnik preparatów Vegantalgin<sup>o</sup> i Vegantophen<sup>o</sup> zawierających barbituran o działaniu uspokajającym.

**Oksyfenonium** (Oxyphenonium\* bromide, Spasmophen<sup>o</sup>) — metylobromek estru dietyloaminoetylowego kwasu fenylocykloheksylohydroksyoctowego — jest środkiem antycholinergicznym, porażającym nie tylko zakończenia przywspółczulne, lecz także zwoje, zwłaszcza parasympatyczne. Lek ten działa silnie spazmolitycznie i może być stosowany jak poprzedni. Wchodzi w skład preparatu Spasmobamat<sup>o</sup>.

**N-butylbromek skopolaminy** (Hyoscine butylbromide; Scopolan<sup>o</sup>, Buskopan) hamuje skurcze przewodu pokarmowego, dróg żółciowych i dróg moczowych.

Do łagodzenia zbyt silnych skurczów porodowych służy **efozyna** (Efosin). W jej skład wchodzi: difenylopiperydynopropan — *antihistaminicum* o właściwościach spazmolitycznych, analgetycznych i nasennych oraz difenylopiperydynobutyramid jako *spasmolyticum*. W większych dawkach hamuje działanie oksytocyny.

## c. Azotyny i organiczne azotany

Związki te, zwane potocznie azotynami, działają spazmolitycznie na wszystkie mięśnie gładkie, ale ich praktyczne wykorzystanie w tym względzie ogranicza się tylko do hamowania skurczów naczyń wieńcowych i oskrzeli. Leki te ponadto wykazują szereg innych właściwości, których brak papawerynie, a które mogą być wykorzystane w leczeniu weterynaryjnym.

W klinice człowieka azotyny znalazły zastosowanie w przerywaniu

ataków duszniczy bolesnej serca, w schorzeniach naczyń obwodowych, stanach pozawałowych, dychawicy oskrzelowej i miażdżycy, a poza tym jako *antidotum* w zatruciu adrenaliną, cyjankami, strychniną. Są uważane za farmakologicznych antagonistów neuromediatorów adrenergicznych i innych związków endogennych podatnych na utlenienie (cholina, cysteina).

Dodatkowe efekty farmakologiczne. Z terapeutycznego wykorzystania azotynów wynika, że ich działanie wykracza poza wpływ na mięśnie gładkie. Doświadczalnie wykazano, że pod wpływem tych leków dochodzi do wzrostu aktywności glikogenolitycznej w tkankach. Na przykład po iniekcji dożylniej azotynu sodu następuje uruchomienie glikogenu w mięśniach, sercu i wątrobie, wskutek czego wzrasta poziom cukru we krwi (u konia o 20%). Azotyny wykazują zdolność pobudzania hydrolitycznego rozkładu glikogenu (amylolizy); wskutek tego dochodzi do zwiększenia udziału cukrów nieufosforylowanych w całkowitej puli cukrów uwolnionych w procesie tak pobudzonej glikogenolizy. Nie ulega wątpliwości, że taka wewnątrzkomórkowa mobilizacja cukrów jest zjawiskiem energetycznie korzystnym w stanie niedotlenienia mięśnia sercowego, gdyż wtedy serce nie jest w stanie swobodnie korzystać z energii kwasów tłuszczowych, których spalanie wymaga więcej tlenu niż spalanie glukozy. Jest też rzeczą godną uwagi, że azotyny antagonizując działanie adrenaliny obniżają zapotrzebowanie serca na tlen, przy czym nie naruszają procesów odtwarzania zasobów energetycznych ATP i fosfokreatyny. Leki azotynowe obniżają nieco ciśnienie krwi przez zmniejszenie pracy serca i rozkurcz naczyń krwionośnych. Działanie tych leków na serce i naczynia opisane jest szerzej na str. 360.

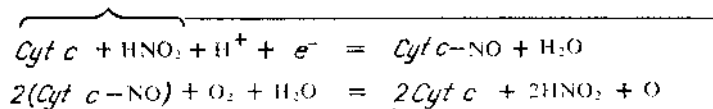
Mechanizm działania. Leki te są wykorzystywane w medycynie od połowy ubiegłego stulecia, lecz dopiero ostatnio uzyskano doświadczalne dane umożliwiające bardziej konkretne wyobrażenie o ich działaniu. Istota działania tych związków jest w znacznej mierze związana z aktywnością biologiczną jonu azotynowego  $\text{NO}_2$ , który uwalnia się z tych związków podczas hydrolizy. W tym względzie przede wszystkim dwie znane *in vitro* właściwości tego jonu zwracają na siebie uwagę — zdolność do utlenienia substratu i łatwość tworzenia połączeń tlenkoazotowych ze związkami porfirynowymi.

Za poglądem, że właściwości oksydoredukcyjne jonu azotynowego odgrywają istotną rolę w molekularnym mechanizmie działania tej grupy leków, przemawia niepodważalne stwierdzenie utleniania cysteiny przez azotyny i organiczne azotany. Na tej podstawie można uznać, że wpływ tych leków na metabolizm co najmniej w części związany jest ze zmianami zależnymi od układów enzymatycznych zaopatrzonych w grupy sulfhydrylowe (oddychanie komórkowe). Przedstawiony dowód na utlenianie tych grup przez jon azotynowy stanowi przesłankę, na której

można oprzeć dalsze uogólnienie, a mianowicie, że azotyny działają utleniająco również i na inne substraty podatne na utlenienie, jak adrenalina, noradrenalina, a także cholina będąca prekursorem acetylocholino jako neuromediatora nerwów przywspółczulnych odpowiedzialnych za skurcz licznych mięśni gładkich (m. in. oskrzelowych).

Oddzielną kwestią jest wyjaśnienie mechanizmu samego procesu oksydoredukcyjnego. Nie można wykluczyć, że istotną w nim rolę mogą odgrywać znane właściwości azotynu wytwarzania połączeń tlenkoazotowych ze związkami porfirynowymi; nie tylko z hemoglobina i mioglobina, lecz także z cytochromami. Łączenie się z tymi związkami tlenu azotu powstającego podczas redukcji azotynu *in vivo* może służyć np. do wyparcia z takich połączeń reszty -CN blokującej m. in. układ cytochromowy w zatruciu cyjankami. Azotyn sodowy, jak wspomniano, jest stosowany jako *antidotum* w takim zatruciu.

Połączenia tlenkoazotowe z hemi- i hemoproteidami nie są trwałe i w końcowym efekcie przemian powstają nieczynne jony azotanowe oraz funkcjonalnie zregenerowane układy red-oksydacyjne i przenoszące tlen. Teoretycznie możliwy przebieg redukcji azotynu i tworzenia połączeń tlenkoazotowych *in vivo* przedstawia hipotetyczna reakcja, w której tlen drobinowy ulega aktywacji:



**Zastosowanie.** Możliwości leczniczego wykorzystania azotynów w weterynarii są większe niż w medycynie, w której używa się ich tylko w terapii choroby wieńcowej serca (str. 360) ze względu na to, że redukcja azotynu, podczas której dochodzi do utleniania substratów, znajduje szczególnie korzystne warunki w środowisku kwaśnym. Właściwość ta oraz zdolność do rozkładu glikogenu mięśniowego uzasadniają celowość wykorzystania azotynu sodowego do leczenia mięśniochwatu porażennego u koni. Etiologię tego schorzenia wiąże się przede wszystkim z nadmiernym nagromadzeniem w mięśniach glikogenu jako źródła kwasu mlekowego zakwaszającego mięśnie. Badania wykazały, że niektóre typy glikogenoz, do których i tę chorobę zaliczono, powstają wskutek zaniku funkcji enzymów hydrolitycznych. W takich okolicznościach zawarty w lizosomach glikogen nie jest rozkładany. W konsekwencji powstają nadmierne jego złożki, które uszkodzają strukturę lizosomów i prowadzą do zwyrodnienia komórek mięśniowych; uniemożliwia to wykonywanie pracy przez mięśnie. Dostatecznie wczesne podanie azotynu wykazującego właściwości pobudzania rozkładu glikogenu może zahamować rozwijającą się glikogenozę, uruchomienie bowiem glikogenu komórkowego jest w mięśniochwacie podstawowym zadaniem terapii. W do-

**TABELA III.4. Osłona azotynowa przy stosowaniu antiparenu u krów**

Dane fizjologiczne	Grupa dośw.	Przed iniekcją leku	Po iniekcji antiparenu (czas w min.)			
			1	3-5	10	15
Ciśnienie krwi mm Hg	A	164	172	246	217	222
	B	150 120	135	170	165	160
Tętno	A	76	67	37	51	53
	B	66 69	66	52	60	64
Oddechy	A	29	30	34	46	53
	B	26 26	27	27	28	30

A – działanie antiparenu (250 ml) bez osłony,  
 B – działanie antiparenu po uprzednim podaniu azotynu sodowego, liczby w ułamku: w liczniku – stan początkowy, w mianowniku – stan w 10 min. po iniekcji azotynu sodowego

datku rozkurcz naczyń pod wpływem azotynu poprawia ukrwienie i pozwala na szybsze odprowadzenie zalegających w chorych mięśniach produktów patologicznej przemiany. Ponadto azotyny usprawniają wymianę gazów w płucach przez rozkurcz oskrzelików oraz zmniejszają zapotrzebowanie tkanek na tlen i działają odtruwająco jako utleniacze. Wszystko to nie jest bez znaczenia dla tkanek, w których zaburzony został metabolizm. Dotychczasowe doświadczenia praktyki weterynaryjnej w zakresie wykorzystania azotynów do leczenia mięśniochwatu porażennego przyniosły pozytywne wyniki. Stosowanie azotynu sodowego dożylnie jest bardzo wskazane, zwłaszcza w stadiach początkowych choroby, gdy jeszcze nie zaistniały zmiany wsteczne w tkankach.

Azotyn sodowy zalecany jest także jako środek osłaniający układ krążenia w przypadkach, w których podawane są leki sympatykomimetyczne o zbyt gwałtownym hipertensyjnym działaniu, jak Antiparen, zawierający m. in. efedrynę. Nagła reakcja ze strony układu sercowo-naczyniowego jest niepożądana, a dla zwierząt wyczerpanych chorobą lub słabszych kondycyjnie stanowi szczególne niebezpieczeństwo. Badania wykazały, że po podaniu krowie Antiparenu bez uprzedniego zastosowania azotynu sodowego ciśnienie krwi zwierzęcia szybko się podnosi o około 90 mm/Hg powyżej normy, występuje silna bradykardia z arytmia, przyspieszenie oddechów, drżenie mięśni i objawy niepokoju. Podanie azotynu sodowego 1–2% w dawce 0,5–1 mg/kg podskórnie na

10 min. przed wlewem Antiparenu przeciwdziała tym reakcjom, przy czym nieorganiczne składniki Antiparenu (Ca, Mg) nie przez to nie tracą ze swych wartości leczniczych.

W podobny sposób chirurgia stomatologiczna wykorzystuje nitrogliceryl do osłony krążenia przy zabiegach przebiegających w miejscowym znieczuleniu prokainowym z dodatkiem adrenaliny lub noradrenaliny. Osłona azotowa umożliwiła również stosowanie takich znieczuleń u osób cierpiących na nadciśnienie.

Wykorzystywanie azotynu jako *antidotum* w zatruciu cyjankami sugeruje, że powinien on również dobrze działać w zatruciach zwierząt roślinami zawierającymi nitryloglikozydy, które *in vivo* uwalniają cyjanowodór (śliwa, brzoskwinia, czeremcha, sorgo, kukurydza, niektóre gatunki wyki, młoda koniczyna, jaskier oraz len i rącznik — również w postaci makuchu). Jednak jak dotąd brak na ten temat danych. Podawanie w zatruciu cyjanowodorem tiosiarczanu sodowego jest mało skuteczne, gdyż związek ten nie wnika do wnętrza komórek.

Azotyny i organiczne azotany są zatem lekami o wielu właściwościach. Toteż pomimo dynamicznego rozwoju chemii farmaceutycznej i szerokiego asortymentu nowoczesnych leków są one w klinice człowieka w pewnych przypadkach lekami niezastąpionymi (str. 360), natomiast w praktyce weterynaryjnej lecznicze walory tych tanich środków nie zostały jeszcze należycie wykorzystane.

**Azotyn sodowy** (*Natrium nitrosum*<sup>o</sup>) w roztworach 1—2% może być podawany podskórnie, domięśniowo, dożylnie lub *per os*. Działanie rozpoczyna się po kilku minutach i trwa 1—2 godz. W weterynarii służy do osłony krążenia przy stosowaniu Antiparenu u krów oraz w leczeniu mięśniochwatu porażennego u koni. Lek ten należy do związków osłabiających wpływ promieni jonizujących na organizm.

Azotynowi sodowemu czyni się zarzut, że pod jego wpływem pewna ilość hemoglobiny krwi przechodzi w methemoglobinę. Nie ma to jednak praktycznego znaczenia. Dawkowanie *i.v.*, *i.m.* lub *s.c.* w mg/kg: koń 2, krowa 0,5—1.

**Azotyn amylu** (*Amylum nitrosum*) jest bardzo lotnym płynnym ciałem. Podany do wdychania przez zwilżenie nim gazy szybko rozszerza naczynia krwionośne, zwłaszcza czaszki, obniża ciśnienie i rozkurcza oskrzela. Służy do przerywania ataków dychawicy — działa natychmiastowo, lecz krótkotrwale (około 10 min.).

**Nitroglicerol** (*Nitroglycerinum*) — 1% roztwór alkoholowy trójazotanu glicerolu (także tabletki 0,5—1 mg) — wchłania się bardzo szybko z powierzchni błony śluzowej jamy ustnej. Działanie rozpoczyna się w ciągu 2—3 min. i trwa około 20 min. Lek ten, podobnie jak azotyn sodowy i inne związki azotynowe, wykorzystuje się w medycynie w celu zapobiegania atakom duszniczy bolesnej serca, podając go przed każdym wysiłkiem fizycznym, a ponadto w dychawicy oskrzelowej i stanach spa-



stycznych przewodu pokarmowego, dróg żółciowych (kolce wątrobowej), kolce nerkowej, zatruciu cyjankami oraz w chirurgii stomatologicznej dla osłony krążenia w znieczuleniach prokainowo-adrenalinowych. W weterynarii stosowany jest u psów w chorobie wieńcowej.

Działanie przedłużone wykazuje preparat nitroglicerynowy sustak (Sustac<sup>o</sup>) dzięki odpowiedniej mikrogranulacji tabletki.

Azotany innych alkoholi: Izosorbid (Isosorbide\* dinitrate, Sorbonit<sup>o</sup>) — dwuazotan 1,3,4,6-dianhydrosorbitolu; erytrytyl (Eritrytyl\* tetranitrate, Nitroerythrol) — czteroazotan erytrytu; pentaerytrytyl (Pentaerythrytyl\* tetranitrate, Pentaerythritol) — czteroazotan 2,2-bis-(hydroksymetylo)-1,3-propanodiolu, składnik preparatu Elpentrin<sup>o</sup>; nitromannitol (Mannitol hexanitrate\*, Nitromannit<sup>o</sup>) — sześćoazotan mannitolu — są lekami dłużej działającymi niż azotyn sodowy i nitroglicerol; wykorzystuje się je zarówno w profilaktyce, jak i terapii schorzeń wieńcowych.

## **2. Środki kurczące mięśnie gładkie (*spastica*)**

Do leków kurczących mięśnie gładkie o działaniu miotropowym należą przede wszystkim: rodzime alkaloidy sporyszu, oksytocyna i prostaglandyny PGE<sub>2</sub> i PGF<sub>2α</sub>.

Leki te są stosowane w położnictwie i ginekologii jako związki kurczące macicę (str. 422); opis alkaloidów sporyszu — str. 202.

Drugi hormon tylnego płata przysadki — wazopresyna, kurczy także mięśnie gładkie, zwłaszcza naczyń krwionośnych. Hormon ten znajduje czasem zastosowanie w zwalczaniu niektórych postaci wstrząsu oraz wykorzystuje się jego właściwości antydiuretyczne w diagnostyce i leczeniu moczówki prostej (str. 411).



