

Reflejo vaso-vagal inducido por hidralazina en ratas pretratadas con isoniazida

Horacio Vidrio

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM.

(Recibido, enero 9, 1992; aceptado, marzo 6, 1992)

Resumen

En ratas anestesiadas con pentobarbital, el pretratamiento con isoniazida incrementó la respuesta hipotensora a una dosis umbral de hidralazina y transformó la taquicardia refleja concomitante en una bradicardia sostenida. La interrupción previa del tono simpático cardiaco con atenolol o 6-hidroxidopamina impidió la bradicardia, indicando que esta reacción es consecuencia de una inhibición de dicho tono. La vagotomía, pero no la atropina, también impidió la bradicardia, lo cual permitió atribuir esta respuesta a un reflejo equivalente a la reacción vaso-vagal descrita en el ser humano. La capacidad de la isoniazida para incrementar la bradicardia refleja se comprobó además al demostrar que también potenció la bradicardia inducida por protoveratrina. Con base en datos encontrados en la literatura, la influencia de la isoniazida sobre la bradicardia refleja se atribuye a una acción sobre la regulación cardiovascular por el sistema gabaérgico, derivada de una disminución en los niveles de GABA cerebral por inhibición de su síntesis.

Claves: Reflejo vaso-vagal Bradicardia Hidralazina Isoniazida

Summary

In rats anesthetized with pentobarbital, pretreatment with isoniazid increased the hypotensive response to a threshold dose of hydralazine and changed the concomitant reflex tachycardia into a sustained bradycardia. Previous interruption of cardiac sympathetic tone with atenolol or 6-hydroxydopamine prevented bradycardia, indicating that this reaction is due to inhibition of this tone. Since vagotomy, but not atropine, also prevented bradycardia, this response was attributed to a reflex equivalent to the vasovagal reaction described in man. The capacity of isoniazid to increase reflex bradycardia was further verified by its potentiation of cardiac slowing induced by protoveratrin. Based on data found in the literature, the influence of isoniazid on reflex bradycardia is attributed to an action on cardiovascular regulation by the gabaergic system derived from a decrease in cerebral GABA levels through inhibition of its synthesis.

Key Words: Vasovagal reflex Bradycardia Hydralazine Isoniazid

Introducción

La hidralazina es un vasodilatador periférico cuyo mecanismo de relajación del músculo liso vascular se desconoce, a pesar de los numerosos estudios que se han llevado a cabo al respecto. Recientemente se ha postulado que el efecto vasodilatador podría resultar de la interferencia por la hidralazina del transporte de cationes por piridoxal al interior del músculo liso¹. En apoyo a esta posibilidad se demostró que, en la rata consciente, la hipotensión por hidralazina podía inhibirse con piridoxina e incrementarse con isoniazida, agentes que ocasionan respectivamente un aumento y una disminución del piridoxal endógeno.

Para continuar con estos estudios, se hicieron experimentos para verificar si estas interacciones se

presentaban también en la rata anestesiada, así como para determinar si afectaban los cambios de frecuencia cardiaca que acompañan a la respuesta hipotensora a la hidralazina. En forma inesperada, se observó que además de potenciar la hipotensión, la isoniazida convertía la taquicardia refleja que normalmente acompaña a esta respuesta en una marcada bradicardia.

En el presente trabajo se estudia con detalle la interacción isoniazida-hidralazina en la rata anestesiada y se trata de establecer el mecanismo mediante el cual se origina la bradicardia como resultado de esta interacción.

Material y métodos

Se usaron ratas Wistar machos de 200 a 350 g anestesiadas con pentobarbital sódico, 40 mg/kg i.p. Se colocaron cánulas de polietileno en la tráquea y en una arteria y una vena femorales para respiración artificial, registro de presión arterial e inyección de fármacos, respectivamente. La presión arterial se midió con un transductor de presión Gould-Statham P23ID conectado a la cánula correspondiente; el registro se hizo en un polígrafo Grass modelo 59 con filtración electrónica de la señal para obtener la presión media. La señal sin filtrar se utilizó para disparar un tacógrafo Grass 7P4 y registrar la frecuencia cardíaca en otro canal del polígrafo.

Los experimentos se llevaron a cabo en 10 grupos de 6 ratas cada uno. En los primeros 6 se registraron las respuestas a la inyección i.v. de 0.1 mg/kg de hidralazina. De estos grupos, uno no recibió pretratamiento alguno (grupo control), mientras que los 5 restantes fueron pretratados con isoniazida, 100 mg/kg i.p. 30 min antes de la administración de hidralazina. En los grupos 3, 4, 5 y 6, antes de la inyección del vasodilatador se efectuaron además diversas maniobras consistentes en: a) administración i.v. de atropina, 1 mg/kg o atenolol, 1 mg/kg, aproximadamente 5 min antes de hidralazina b) pretratamiento con 6-hidroxi-dopamina (6-OHDA) i.p., 50 mg/kg 2 veces el primer día y 100 mg/kg 2 veces el séptimo día, realizándose el experimento terminal con hidralazina al octavo día, y c) sección bilateral de los nervios vagos en el cuello, 10 min antes de hidralazina. Los grupos 7 y 8 recibieron hidralazina a una dosis de 1 mg/kg; en uno de ellos se practicó vagotomía previa. Finalmente, los grupos 9 y 10 fueron inyectados con protoveratrina, 75 mcg/kg, estando uno de ellos pretratado con isoniazida, 100 mg/kg i.p. 30 min antes.

En los experimentos con hidralazina, los cambios de presión y frecuencia que ocurrieron durante la hora siguiente a la inyección del vasodilatador se tabularon a intervalos de 10 min. En el caso de la protoveratrina el tiempo de observación fue de 30 min y las tabulaciones se hicieron cada 5. En los 6 grupos que recibieron 0.1 mg/kg de hidralazina, los valores tabulados a cada intervalo se sometieron a análisis de varianza de una ruta, seguido en los casos indicados de una prueba de Dunnett para comparaciones múltiples con un mismo control. Los datos de los grupos 7 y 8 tratados con 1 mg/kg de hidralazina y los grupos 9 y 10 que recibieron protoveratrina se

compararon entre sí por una prueba de t no pareada. En todos los casos las pruebas empleadas fueron de dos colas y un valor de probabilidad menor de 0.05 se tomó como indicación de significado estadístico de las diferencias observadas.

Los fármacos utilizados fueron clorhidrato de hidralazina, sulfato de atropina, bromhidrato de 6-OHDA, isoniazida, atenolol y protoveratrina (mezcla de 55% de protoveratrina A y 45% de protoveratrina B). Todos fueron obtenidos en Sigma Chemical Co. Las sustancias se disolvieron en solución isotónica de NaCl a una concentración que permitiera su administración en un volumen de 1 ml/kg. La protoveratrina se disolvió en un volumen pequeño de ácido acético, glacial y se diluyó posteriormente con solución salina. La solución de 6-OHDA contenía ácido ascórbico al 0.5% como antioxidante.

Resultados

Los valores basales de presión arterial media y frecuencia cardíaca en los 10 grupos experimentales aparecen en el Cuadro 1. Solo los animales pretratados con atenolol mostraron una frecuencia

Cuadro 1. Valores basales de presión arterial media y frecuencia cardíaca en los diversos grupos de ratas. Medias \pm error tipo, n = 6 por grupo.

Grupo	Presión Arterial mmHg	Frecuencia Cardíaca latidos/min
1. Hidralazina 0.1 mg/kg	122 \pm 3.07	413 \pm 9.10
2. Isoniazida 100 mg/kg	120 \pm 3.23	399 \pm 12.74
3. Isoniazida + Atropina	135 \pm 3.65	417 \pm 13.58
4. Isoniazida + Atenolol	122 \pm 7.16	346 \pm 9.69*
5. Isoniazida + 6OHDA	109 \pm 8.63	386 \pm 14.28
6. Isoniazida + Vagotomía	122 \pm 4.21	353 \pm 10.22
7. Hidralazina 1 mg/kg	124 \pm 6.87	385 \pm 15.48
8. Hidralazina + Vagotomía	129 \pm 3.96	371 \pm 21.22
9. Protoveratrina 75 mcg/kg	124 \pm 3.96	388 \pm 20.23
10. Protoveratrina + Isoniazida	117 \pm 6.66	389 \pm 18.81

* Significativamente diferente del grupo control correspondiente (Nó. 2)

menor que el grupo control correspondiente. Las respuestas de la presión arterial a 0.1 mg/kg. de hidralazina se muestran en la Fig. 1. En las ratas sin pretratar se observó una hipotensión discreta que desapareció a los 30 min. En cambio, en el grupo pretratado con isoniazida existió una hipotensión extrema que persistió durante todo el periodo de

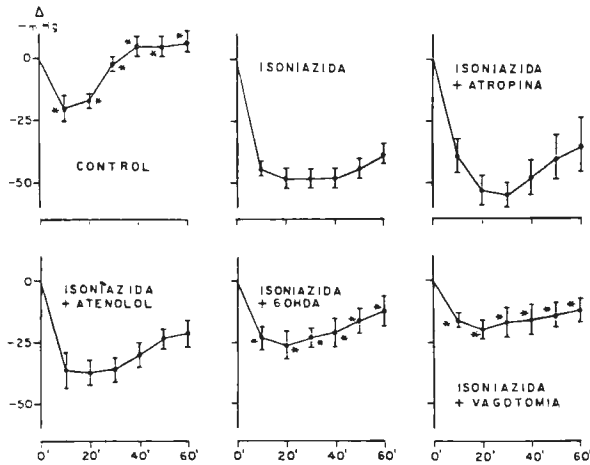


Fig. 1 Respuestas de la presión arterial a 0.1 mg/kg i.v. de hidralazina en diversos grupos de ratas anestesiadas. Se muestran las respuestas de un grupo sin pretratar (control) y de grupos que recibieron isoniazida, 100 mg/kg i.p. 30 min antes de la hidralazina, ya sea sola o adicionada de atropina o atenolol, 1 mg/kg i.v. 5 min antes, 6-OHDA, 300 mg/kg i.p. durante la semana anterior, o vagotomía bilateral 10 min antes. Los círculos corresponden a medias de 6 animales, las líneas verticales indican errores tipo y los asteriscos, diferencias significativas del grupo que recibió isoniazida sola. Las abscisas corresponden a tiempo en minutos después de la administración del vasodilatador y las ordenadas, a cambios de presión arterial media en mmHg en relación con los niveles previos a la inyección.

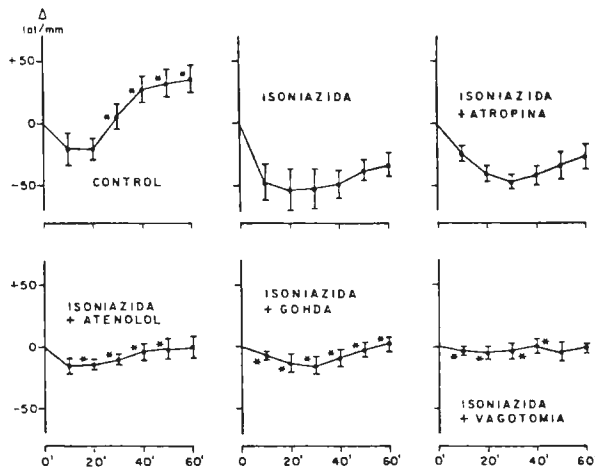


Fig. 2 Respuestas de la frecuencia cardiaca a 0.1 mg/kg i.v. de hidralazina en diversos grupos de ratas anestesiadas. Las abscisas corresponden a tiempo en minutos después de la administración del vasodilatador y las ordenadas, a cambios de frecuencia cardiaca en latidos por minuto en relación con las cifras previas a la inyección. Otros detalles como en la Fig. 1.

observación. Esta respuesta no se modificó al añadir atropina o atenolol y se bloqueó en forma parcial después de 6-OHDA o vagotomía. Los cambios de frecuencia cardiaca que ocurrieron en forma

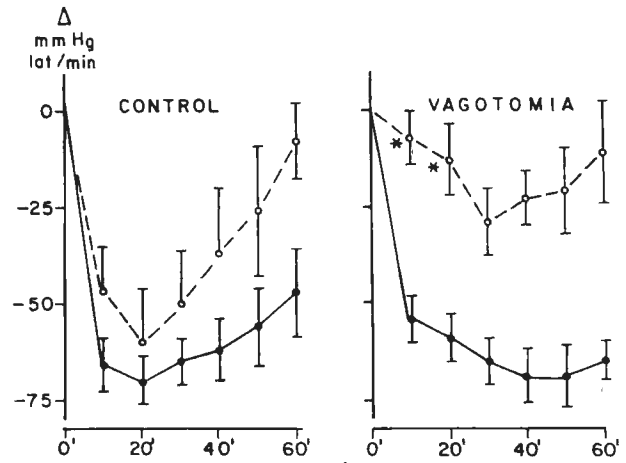


Fig. 3 Respuestas de la presión arterial (círculos llenos, líneas continuas) y de la frecuencia cardiaca (círculos vacíos, líneas discontinuas) a 1 mg/kg i.v. de hidralazina en ratas intactas (control) y con vagotomía bilateral previa. Los círculos corresponden a medias de 6 animales, las líneas verticales indican los errores tipo y los asteriscos, diferencias significativas del grupo control. Las abscisas corresponden a tiempo en minutos después de la administración del vasodilatador y las ordenadas, a cambios de presión arterial media en mmHg y de frecuencia cardiaca en latidos por minuto, ambos en relación con las cifras respectivas previas a la inyección.

concomitante con la respuesta hipotensora se presentan en la Fig. 2. En los animales control existió

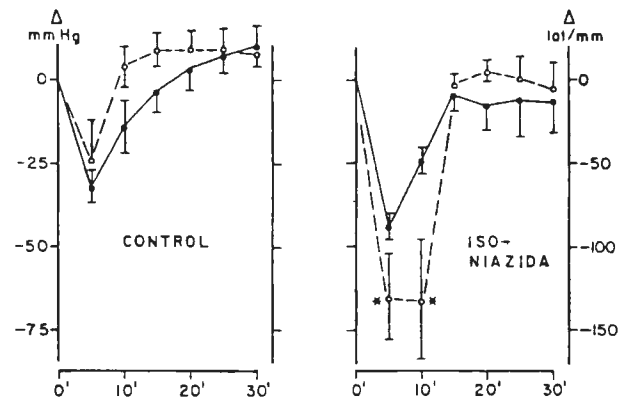


Fig. 4 Respuestas de la presión arterial (círculos llenos, líneas continuas) y de la frecuencia cardiaca (círculos vacíos, líneas discontinuas) a 75 mcg/kg i.v. de protoveratrina en ratas sin pretratar (control) y pretratadas con isoniazida, 100 mg/kg i.p. 30 min antes del alcaloide. Otros detalles como en la Fig. 3.

una ligera bradicardia que desapareció a los 30 min y fue substituída por taquicardia persistente. El

pretratamiento con isoniazida transformó estos cambios bifásicos en una marcada y duradera bradicardia. La acción de la isoniazida no se afectó con atropina y prácticamente desapareció con atenolol, 6-OHDA o vagotomía. Es de hacerse notar que en estas 3 últimas situaciones no reapareció la taquicardia tardía que se observó en el grupo control.

Como se muestra en la Fig. 3, una dosis mayor de hidralazina, seleccionada para producir una respuesta hipotensora equivalente a la observada con la dosis baja del vasodilatador en presencia de isoniazida, también ocasionó bradicardia, pero ésta tendió a desaparecer durante el período de observación. La vagotomía no afectó la hipotensión pero sí eliminó la bradicardia durante los primeros 20 min del experimento.

Por último, la Fig. 4 ilustra las respuestas cardiovasculares a la protoveratrina. La hipotensión que produjo el alcaloide no se modificó en forma significativa con el pretratamiento con isoniazida, pero la bradicardia se incrementó a más del doble y fue un poco más duradera.

Discusión

Los resultados presentados en este trabajo confirman la potenciación por isoniazida de la hipotensión inducida por hidralazina, encontrada previamente en ratas conscientes¹. Los experimentos con diversos antagonistas indican que en esta potenciación no intervienen receptores muscarínicos ni adrenérgicos beta-1, puesto que persiste en presencia de atropina o atenolol. Como era de esperarse, la caída de presión arterial sí requiere de un tono vascular simpático intacto, ya que esta respuesta se ve disminuida en las ratas pretatadas con 6-OHDA. Los estudios iniciales con este fármaco² demostraron que con el esquema de tratamiento utilizado en estos experimentos, se logra una simpatectomía química casi completa en la rata.

La taquicardia que se observa en forma tardía con la dosis de 0.1 mg/kg de hidralazina en los animales sin pretratar es probablemente de origen reflejo³, mediada por barorreceptores del árbol arterial. Esta respuesta cardiaca parece estar enmascarada en los primeros 20 min después de la inyección del vasodilatador, por una bradicardia discreta. El pretratamiento con isoniazida incrementa la bradicardia, acción que no involucra a efectores

parasimpáticos, puesto que no se modifica con atropina. El hecho de que esta bradicardia se antagonice con atenolol y con 6-OHDA sugiere su mediación por una disminución en el tono simpático del corazón. La inhibición previa de este tono, ya sea por bloqueo de los receptores beta-1 cardiacos con atenolol, o por destrucción de la inervación simpática de este órgano con 6-OHDA, impide claramente la bradicardia. Debe hacerse notar que las presentes condiciones experimentales tienden a hacer más aparentes las influencias del simpático sobre la frecuencia cardiaca y a minimizar las del parasimpático, ya que la anestesia con pentobarbital inhibe el tono vagal sin afectar el simpático⁴.

Los experimentos en ratas vagotomizadas, en las que también está ausente la bradicardia, parecen esclarecer el origen de esta respuesta. La inhibición de la bradicardia por vagotomía pero no por atropina sugiere que se trata de un reflejo con vías aferentes vagales y vías eferentes extra vagales y por lo tanto no afectadas por atropina. Como ya se mencionó con anterioridad, la porción eferente de este reflejo estaría constituida por la inervación simpática del corazón, que la inhibirse daría lugar a bradicardia. El reflejo en cuestión puede originarse por estimulación de mecanorreceptores en el ventrículo izquierdo conectados a fibras aferentes vagales⁵. Como resultado de esta activación, las descargas vagales aumentan y las simpáticas disminuyen, dando como resultado bradicardia, reducción de la resistencia periférica total e hipotensión⁵. Esta reacción se ha denominado reacción o reflejo vaso-vagal, para indicar su mediación por el vago y la prominente vasodilatación a la que da origen⁶. Aunque el estímulo fisiológico que desencadena el reflejo es la distensión de la pared ventricular, lo mismo puede ocurrir si se distorsiona esta pared al disminuir en forma drástica al llenado ventricular, como sucede en la hemorragia súbita⁷. En casos como este la taquicardia que acompaña a la hipotensión como consecuencia de la activación de barorreceptores arteriales, se ve substituída por bradicardia derivada de la estimulación de mecanorreceptores cardiacos.

En las ratas sin pretratar que recibieron la dosis de 0.1 mg/kg de hidralazina, la pequeña hipotensión producida por el fármaco activa sólo en forma mínima el reflejo vaso-vagal, lo cual se traduce por un retardo en la aparición de la taquicardia atribuible al barorreflejo. Una competencia semejante entre estos dos reflejos ha sido descrita en el perro consciente y se

ha atribuido a una convergencia de vías aferentes vagales sobre motoneuronas comunes⁸. El pretratamiento con isoniazida parece facilitar el reflejo vaso-vagal, que en estas condiciones sobrepasa con mucho la influencia del barorreflejo, lo cual transforma la respuesta cronotrópica en una marcada bradicardia.

La gran hipotensión producida por una dosis diez veces mayor de hidralazina origina, probablemente por el mecanismo reflejo ya descrito, una bradicardia comparable a la observada en ratas pretratadas con isoniazida, pero que, a diferencia de ésta, tiende a desaparecer durante el experimento. La naturaleza refleja de esta reacción queda comprobada por su virtual ausencia en los animales vagotomizados. Es posible que el efecto cronotrópico negativo residual sea equivalente al observado en la aurícula de rata con concentraciones altas de hidralazina y atribuido a depresión directa del marcapaso⁹. Por otro lado, el hallazgo de que la isoniazida también es capaz de incrementar la bradicardia por protoveratrina, fármaco que estimula químicamente los receptores cardiacos y que desencadena así el reflejo vaso-vagal, en este caso conocido como de Bezold-Jarisch⁵, parece confirmar el efecto facilitador de la isoniazida sobre el reflejo en cuestión. Cabe señalar que en estos experimentos, la isoniazida no afectó la hipotensión por protoveratrina porque en esta respuesta no participa el reflejo vagal cardiaco, sino el que se origina en los barorreceptores arteriales¹⁰.

La activación del reflejo vaso-vagal por hidralazina no representa un fenómeno raro. Se sabe que, en determinadas condiciones clínicas, diversos fármacos cardiovasculares, en especial vasodilatadores, son capaces de desencadenarlo¹¹. Por otro lado, se ha descrito que la hipotensión por hidralazina se acompaña de bradicardia en ratas anestesiadas con pentobarbital¹², en ratas anestesiadas con uretano y sujetas a hipotermia¹³, y en ratas hipertensas y perros conscientes después de bloqueo beta adrenérgico^{14,15}. En un estudio con hidralazina en 17 pacientes hipertensos. Rowe y colaboradores¹⁶ identificaron 5 que respondieron al fármaco con hipotensión extrema, palidez, inquietud, diaforesis, náusea y vómito, síntomas que conforman la reacción vaso-vagal en el ser humano¹⁷. A diferencia de lo que ocurrió en los

demás pacientes, en estos sujetos disminuyeron la frecuencia cardíaca y el trabajo ventricular, lo cual sugiere la presencia de influencias inhibitorias al corazón, propias del reflejo vaso-vagal.

Los resultados de este trabajo no permiten establecer el mecanismo por el cual la isoniazida incrementa el reflejo vaso-vagal inducido por hidralazina. Una posibilidad es que el fármaco antituberculoso aumente la sensibilidad de los mecanorreceptores del corazón al estímulo desencadenante, tal como ocurre con la nifedipina, la ouabaína, la vasopresina o el péptido natriurético auricular¹⁸. No existen antecedentes de que esto pueda suceder con la isoniazida. Una acción a nivel central parecería más probable, considerando por un lado que la isoniazida se comporta como un inhibidor del sistema gabaérgico al disminuir la síntesis de GABA en el cerebro por inhibición de la descarboxilasa del ácido glutámico¹⁹ y, por el otro, que este sistema tiene una influencia importante sobre la regulación cardiovascular²⁰. El sistema gabaérgico se ha relacionado específicamente con la modulación de la bradicardia refleja mediada por el vago, aunque los estudios al respecto empleando agonistas o antagonistas de este sistema han producido resultados contradictorios. Se ha descrito inhibición de la bradicardia vagal por los agonistas directos muscimol^{21,22} y ácido imidazol-4-acético²³, así como por los moduladores positivos de los receptores gabaérgicos clordiazepóxido²⁴ y etanol²⁵. En cambio, se ha observado potenciación de la bradicardia vagal por muscimol²⁶ y diazepam²⁷. Por lo que respecta a los antagonistas gabaérgicos bicuculina y picrotoxina, los diversos estudios coinciden en señalar un efecto inhibitorio sobre esta respuesta^{28,29,30}. Así pues, aunque es indudable que el sistema gabaérgico es capaz de modular la bradicardia refleja vagal, no es posible señalar el sentido positivo o negativo de esta modulación. Los estudios con un inhibidor de la síntesis de GABA como la isoniazida podrían contribuir a resolver esta incógnita.

Agradecimientos:

El autor agradece al Sr. Javier Zendejas su eficiente colaboración técnica.

Referencias

1. Vidrio H. Interaction with pyridoxal as a possible mechanism of hydralazine hypotension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15:150-6.
2. Thoenen H, Tranzer JP. Chemical sympathectomy by selective

destruction of adrenergic nerve endings with 6-hydroxydopamine. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1968;261:271-88.

3. Vidrio H. Baroreflex sensitivity as a determinant of responses to hydralazine in dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1983;224:241-51.
4. Murthy VS, Zagar ME, Vollmer RR, Schmidt DH. Pentobarbital-induced changes in vagal tone and reflex vagal activity in rabbits. *Eur J Pharmacol* 1982;84:41-50.
5. Zucker IH. Left ventricular receptors: Physiological controllers or pathologic curiosities? *Basic Res Cardiol* 1986;81:539-57.
6. Epstein SE, Stampfer M, Beiser GD. Role of the capacitance and resistance vessels in vasovagal syncope. *Circulation* 1968;37:524-33.
7. Oberg B, Thorén P. Increased activity in left ventricular receptors during hemorrhage or occlusion of caval veins in the cat. A possible cause of the vaso-vagal reaction. *Acta Physiol Scand* 1972; 85:164-73.
8. Holmberg MJ, Gorman AJ, Cornish KG, Zucker IH. Attenuation of arterial baroreflex control of heart rate by left ventricular receptor stimulation in the conscious dog. *Circ Res* 1983; 52:597-607.
9. Songkittiguna P, Rand MJ. The mechanism of the inotropic and chronotropic actions of hydralazine on rat isolated atria. *Arch Int Pharmacodyn* 1982; 255:269-80.
10. Wang SC, Ngai SH, Grossman RG. Mechanism of vasomotor action of veratrum alkaloids: Extravagal sites of action of veratroid, protoveratrine, germitrine, neogermitrine, germerine, veratridine and veratramine. *J Pharmacol Exp Ther* 1955; 113:100-14.
11. Semple PF, Thorén P, Lever AF. Vasovagal reactions due to cardiovascular drugs: The first dose effect. *J Hypertens* 1988;6:601-6.
12. Brunner H, Hedwall PR, Meier M. Influence of adrenergic beta-receptor blockade on the acute cardiovascular effects of hydralazine. *Br J Pharmacol* 1967;30:123-33.
13. Vidrio H, García Márquez F. Reversal by hypothermia of vasodilatador-induced tachycardia in anesthetized rats. *Arch Int Pharmacodyn* 1987;288:217-28.
14. Scriabine A, Ludden CT, Bohider NR. Potentiation of the antihypertensive action of hydralazine by timolol in spontaneously hypertensive rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1974;146:509-12.
15. Balazs T, Payne BJ. Myocardial papillary muscle necrosis induced by hypotensive agents in dogs. *Toxicol Appl Pharmacol* 1971;20:442-5.
16. Rowe GG, Huston JH, Maxwell GM, Crosley AP, Crumpton CW. Hemodynamic effects of 1-hydrazinophthalazine in patients with arterial hypertension. *J Clin Invest* 1955;34:115-20.
17. Mark AL. The Bezold-Jarisch reflex revisited: Clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1:90-102.
18. Mark AL. Sensitization of cardiac vagal afferent reflexes at the sensory receptor level: An overview. *Fed Proc* 1987;46:36-40.
19. Wood JD, Peesker SJ. The effect on GABA metabolism in brain of isonicotinic acid hydrazide and pyridoxine as a function of time after administration. *J Neurochem* 1972;19:1527-37.
20. Bousquet P, Feldman J, Schwartz J. GABA et regulation centrale de la fonction cardiovasculaire. *J Pharmacol (Paris)* 1985;16 Suppl II:29-50.
21. Williford DJ, Hamilton BL, Gillis RA. Evidence that a GABAergic mechanism at nucleus ambiguus influences reflex-induced vagal activity. *Brain Res* 1980;193:584-8.
22. Willette RN, Krieger AJ, Barcas PP, Sapru HN. Medullary γ -aminobutyric acid (GABA) receptors and the regulation of blood pressure in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1983;226:893-9.
23. Antonaccio MJ, Snyder DW. Reductions in blood pressure, heart rate and renal sympathetic nervous discharge after imidazole-4-acetic acid: Mediation through central γ -aminobutyric acid (GABA) receptor stimulation. *J Pharmacol Exp Ther* 1981;218:200-5.
24. Quest JA, Freer LS, Kunec JR, Gillis RA. Chlordiazepoxide inhibition of reflex vagal bradycardia in the cat. *Life Sci* 1977;21:659-66.
25. Varga K, Kunos G. Ethanol inhibition of baroreflex bradycardia: Role of brainstem GABA receptors. *Br J Pharmacol* 1990;101:773-5.
26. Yang CP, Lin MT. Amino acids injected into the cerebroventricular system induce an enhancement of reflex bradycardia in the rat. *Neuropharmacology* 1983;22:919-22.
27. Yang CP, Chou LS, Lin HJ, Lin MT. Diazepam facilitates reflex bradycardia in conscious rats. *J Pharm Pharmacol* 1987;39:1034-6.
28. DiMicco JA. Blockade of forebrain γ -aminobutyric acid (GABA) receptors and reflex activation of the cardiac vagus in anesthetized cats. *J Pharmacol Exp Ther* 1982;223:654-61.
29. Sample RHB, DiMicco JA. Localization of sites in periventricular forebrain mediating cardiovascular effects of γ -aminobutyric acid agonist and antagonists in anesthetized cats. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;240:498-507.
30. Bauer RM, Vela MB, Simon T, Waldrop TG. A GABAergic mechanism in the posterior hypothalamus modulates baroreflex bradycardia. *Brain Res Bull* 1988;20:633-41.