

ANNALES
UNIVERSITÄTIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA
LUBLIN — POLONIA

VOL. XXIX, 7

SECTIO D

1974

Institut Patologii Klinicznej Akademii Medycznej w Lublinie
Dyrektor: prof. dr med. Jarosław Billewicz-Stankiewicz
Zakład Farmakodynamiki. Wydział Lekarski. Akademia Medyczna w Lublinie
p.o. Kierownik: doc. dr med. Zdzisław Kleinrok

Zdzisław KLEINROK, Romuald LANGWIŃSKI,
Sylvia FIDECKA

**Wpływ dużych dawek Efedryny na układ krążenia i izolowane jelito
świnki morskiej**

Влияние больших доз эфедрина на кровообращение и изолированный кишечник
морской свинки

The Effect of Great Doses of Ephedrine on the Circulatory System and Isolated
Ileum of a Guinea Pig

Efedryna należy do amin sympatomimetycznych o działaniu pośrednim (2, 12). Przejawia się to tym, że mechanizm działania polega na „uwolnieniu” amin katecholowych z zakończeń sympatycznych oraz na hamującym wpływie na „wchłanianie zwrotne” uwolnionych amin (2, 6, 14). Taki wpływ powoduje zwiększenie liczby czynnych mediatorów (głównie noradrenaliny) w okolicach receptorowych co jest bezpośrednio odpowiedzialne za pobudzenie struktur postsynaptycznych. Aminy o takim działaniu wykazują szereg wspólnych własności, które odróżniają je od substancji wykazujących bezpośrednie działanie na receptorowe struktury postsynaptyczne. Charakterystyczną właściwością amin sympatomimetycznych o działaniu pośrednim jest m.in. zdolność wywoływania tachyfilaksji szczególnie odnośnie narządu krążenia (15). Efedryna poza działaniem pośrednim wykazuje również pewne elementy działania bezpośredniego, dlatego nieraz zaliczana jest do amin o mieszanym (podwójnym) mechanizmie działania (12).

W poprzednich pracach wykazaliśmy, że efedryna powoduje szybko występujące zmniejszenie wrażliwości układu krążenia kotów, królików i szczurów na hipertensyjne działanie tego alkaloidu (7, 8, 9, 10). Po wystąpieniu tachyfilaksji zastosowanie wyższych dawek efedryny powodowało pojawienie się działania hipotensyjnego. Obserwowane hipotensyjne działanie efedryny było na ogół proporcjonalne do zastosowanych dawek i analiza farmakologiczna wykazywała, że pochodzi ono z blokady receptorów alfa adrenergicznych (9). W obecnej pracy postanowiono przebadać czy obserwowane uprzednio zjawisko u kotów, szczurów i królików występuje u świńek morskich oraz czy można wykazać zjawisko tachy-

filaksji i późniejsze odwrócenie działania efedryny na izolowanym jelicie świnki morskiej.

M E T O D Y K A

Doświadczenia przeprowadzono na 30 świnkach morskich, obu płci, o ciężarze ciała 300—400 g. Zwierzęta usypiano uretanem etylowym (1,4 g/kg i. p.). Ciśnienie krwi mierzono w tętnicy szyjnej przy zastosowaniu manometru rtęciowego Condon'a. Oddychanie rejestrowano przy użyciu bębena Marey'a zapisując oba parametry na okopconym walcu kimografu. Akcję serca mierzono za pomocą elektrokardiografu typu Simpli-card-2 w pierwszym odprowadzeniu przy użyciu elektrod igłowych. Do ceny zmian w częstotliwości akcji serca przyjęto zmiany występujące po 1 min. od podania efedryny. Użyte substancje podawano do żyły szyjnej pod postacią roztworów w 0,9% NaCl. Kolejne wstrzyknięcia efedryny wykonywano co 15 min.

Wpływ efedryny na izolowane jelito świnki morskiej przebadano na odcinkach jelita czczego świnek morskich. Uprzednio głodzone przez 24 godz. świnki morskie zabijano przez ogłuszenie i skrwawienie, a następnie pobierano odcinki jelita czczego długości około 3 cm. Umieszczano je w płynie Krebsa wzbogaconym w tlen o cieplotę 37°. Badane substancje podawano w roztworze użytego płynu odżywczego przy czym po każdorazowym podaniu, izolowane jelito było trzykrotnie płukane płynem Krebsa. Stosowane następujące substancje: chlorowodorek (—), efedryny (BDH), chlorowodorek tyraminy (Fluka), fentolaminę (regityna-Ciba), chlorisonadaminę (ekolid-Ciba), metanosulfonian dwuhydroergotaminy (dihydergot-Sandoz), propranolol (inderal-ICI), fenazolinę (Polfa), siarczan atropiny (Polfa), chlorowodorek fenoksybenzaminy (Smith Kline, French Laboratories).

W Y N I K I

A. Wpływ efedryny na ciśnienie krwi i częstotliwość akcji serca

Wpływ efedryny podawanej w kolejnych dawkach 1, 5, 10 i 20 mg/kg na ciśnienie krwi i częstotliwość akcji serca przedstawiono na tab. 1. Jak wynika z tej tabeli, pierwsze podanie efedryny w dawce 1 mg/kg, powodowało we wszystkich przypadkach wzrost ciśnienia krwi średnio o $17,9 \pm 1,52$ mm Hg (30,6%). Temu wzrostowi ciśnienia krwi w żadnym przypadku nie towarzyszyło przyśpieszenie akcji serca. Akcja serca albo nie ulegała zmianie albo nieznacznie zwalniała się (średnio o 8,2 skurczów/minutę). Po zastosowaniu efedryny w dawce 5 mg/kg u części zwierząt uzyskano wzrost ciśnienia krwi, a u części — obniżenie; średnio obserwowano niewielki (o 1,2 mm Hg) wzrost. Zmianom tym towarzyszyło zwolnienie akcji serca lub brak zmian. Następne zastosowanie efedryny w dawkach 10, a później 20 mg/kg powodowało we wszystkich przypadkach obniżenie ciśnienia krwi średnio odpowiednio o 13,1 i 20,9 mm Hg. Obniżeniu ciśnienia krwi po zastosowaniu efedryny w dawce 20 mg/kg towarzyszyło zwolnienie akcji serca średnio o 44,5 skurczów na minutę. Pomiarów częstotliwości akcji serca po zastosowaniu efedryny w dawce 10 mg/kg nie prowadzono. Następne stosowanie efedryny w dawkach

Tab. 1. Wpływ kolejnych dawek efedryny na ciśnienie krwi i akcję serca u świnek morskich
The influence of subsequent doses of ephedrine on the blood pressure and heart action in a guinea pig

Średnia maksymalna zmiana ciśnienia krwi i akcji serca po kolejnym podaniu efedryny (i.v.) w dawce:		Wartości krańcowe		Liczba doświadczeń	
1 mg/kg	Ciśnienie krwi	w mmHg	*+17,8 ±1,52	+5; +36	25
		w %%	+30,6	+7,3; +65,4	
	Akcja serca	na min.	-8,2 ±2,9	-23; 0	11
		w %%	-3,4	-8,4; 0	
5 mg/kg	Ciśnienie krwi	w mmHg	+1,2 ±1,68	-16; +15	25
		w %%	+2,4	-17,7; +24,5	
	Akcja serca	na min.	-23,7 ±3,6	-42; 0	11
		w %%	-9,3	-15,3; 0	
10 mg/kg	Ciśnienie krwi	w mmHg	-13,1 ±3,6	-32; -4	7
		w %%	-19	-37,6; -4,3	
20 mg/kg	Ciśnienie krwi	w mmHg	-20,9 ±1,75	-43; -7	25
		w %%	-27,3	-46,7; -10,1	
	Akcja serca	na min.	-44,5 ±5,1	-86; -14	12
		w %%	-18,3	-31,5; -6,5	

* (+) — oznacza wzrost ciśnienia krwi lub przyśpieszenie akcji serca, (—) — oznacza obniżenie ciśnienia krwi lub zwolnienie akcji serca.

20 mg/kg powodowało zbliżony efekt hipotensyjny do pierwszej dawki 20 mg/kg zastosowanej w wyżej podanych warunkach. Wszystkie świnki morskie przeżywały zastosowanie efedryny w ogólnej dawce do 300 mg/kg.

B. Wpływ szeregu substancji na hipotensyjne działanie efedryny i zwolnienie akcji serca

Wpływ szeregu substancji na hipotensyjne działanie efedryny przebadano w następujący sposób. Po uzyskaniu obniżenia ciśnienia krwi i po podaniu efedryny w dawce 20 mg/kg wstrzykiwano jedną z użytych substancji, a następnie wstrzykiwano efedrynę w poprzednio użytej dawce. Wpływ szeregu badanych substancji na takie hipotensyjne działanie efedryny przedstawiono na tab. 2. Jak wynika z tej tabeli, substancje blokujące receptory adrenergiczne typu alfa: dwuhydroergotamina, fenoksybenzamina i fentolamina znosiły hipotensyjne działanie efedryny. W przypadku dwuhydroergotaminy obserwowano nawet pojawienie się presyjnego działania efedryny (ryc. 1). Zwolnienie akcji serca wywołane efedryną było w znacznie mniejszym stopniu hamowane przez użyte

Tab. 2. Wpływ badanych substancji na hipotensyjne działanie efedryny (i.v.) u świ-
nek morskichThe influence of researched substances on the hypotensive action of ephedrine (i.v.)
in a guinea pig

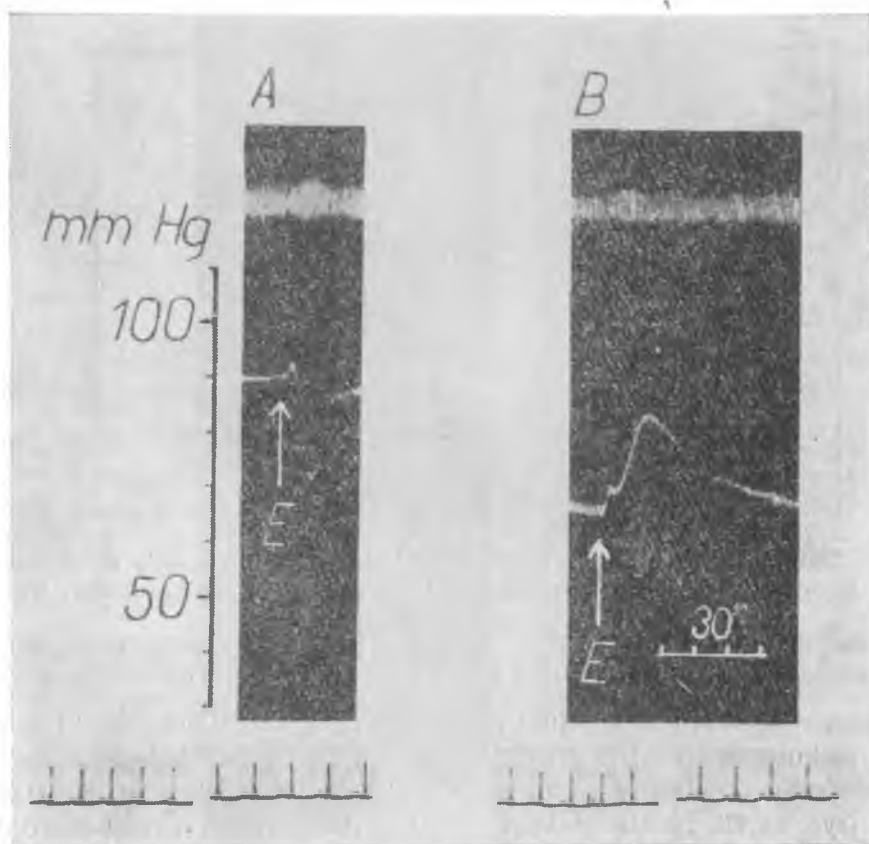
Liczba doświadczeń	Średnia maksymalna zmiana ciśnienia krwi i akcji serca po zasto- sowaniu efedryny (20 mg/kg)		Substancja	Średnia maksymalna zmiana ciśnienia krwi i akcji serca po zasto- sowaniu efedryny (20 mg/kg)	
	Ciśnienie w mmHg	Akcja serca na min.		Ciśnienie w mmHg	Akcja serca na min.
2	*-12,5 (-14,9%)	-59 (-21,6%)	Dwuhydroergotamina (1 mg/kg)	+11,0 (+17,0%)	-27,5 (-11,0%)
2	-31,5 (-36,5%)	-48,5 (-19,6%)	Fenoksybenzamina (2 mg/kg)	-0,5 (+2,1%)	-19,0 (-10,2%)
2	-26,5 (-33,1%)	—	Fentolamina (1,5 mg/kg)	-2,0 (-3,8%)	—
4	-22,7 (-25,6%)	-39 (-17,7%)	Propranolol (1 mg/kg)	-24,5 (-36,1%)	-15 (-9,4%)
4	-22,7 (-30,1%)	-50 (-19%)	Atropina (3 mg/kg)	-16,2 (-21,6%)	-34,5 (-13,9%)
3	-27,3 (-35%)	-27 (-12,6%)	Chlorisondamina (1 mg/kg)	-7 (-10,6%)	-24 (-12%)
2	-18 (-27,6%)	-44,5 (-21,4%)	Fenazolina (10 mg/kg)	-14 (-25,8%)	-40,5 (-23,6%)

* (+) — oznacza wzrost ciśnienia krwi lub przyśpieszenie akcji serca, (—) — oznacza obniżenie ciśnienia krwi lub zwolnienie akcji serca.

związki blokujące receptory alfa adrenergiczne. Związek blokujący receptory adrenergiczne typu beta — propranolol nie hamował hipotensyjnego działania efedryny, a nawet nieznacznie nasilał je. Temu działaniu propranololu towarzyszyło zmniejszenie bradykardii wywoływanej przez efedrynę.

Atropina, chlorisondamina i fenazolina nieznacznie hamowały hipotensyjne działanie efedryny wyrażone w wartościach bezwzględnych (w mm Hg), natomiast w porównaniu do ciśnienia wyjściowego (wartości procentowe) otrzymane zmiany były niewielkie (z wyjątkiem chlorisondaminy). Wszystkie wymienione substancje jedynie nieznacznie wpływały na zwolnienie akcji serca wywołane efedryną.

W doświadczeniach wstępnych wykazano, że użyte dawki substancji antagonistycznych hamowały działanie odpowiednich agonistów. I tak

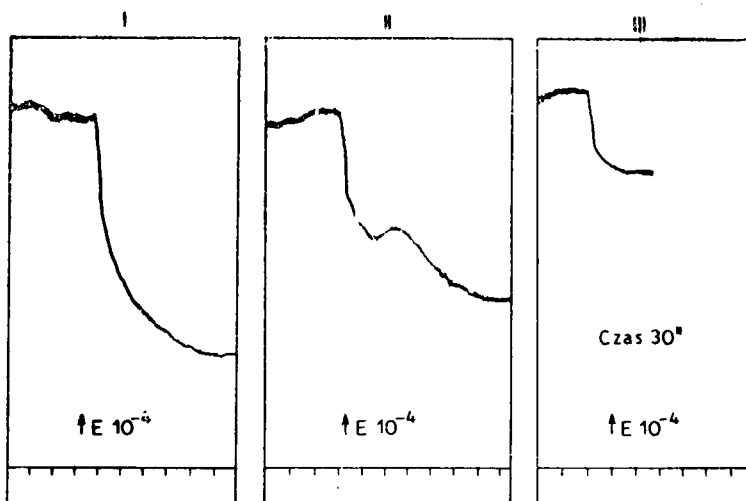


Ryc. 1. Wpływ dwuhydroergotaminy na działanie hipotensyjne oraz zmiany EKG wywołane efedryną. Świnka morska ♂, c. 350 g. Narkoza: uretan etylowy 1,4 g/kg. Oznaczenia od góry: oddychanie, ciśnienie krwi, zapis elektrokardiograficzny; E — wstrzygnięcia efedryny w dawce 20 mg/kg, Pomiędzy A i B dwuhydroergotaminy 1 mg/kg i. v.

Influence of the dihydroergotamine on the hypotensive action and ECG after ephedrine. Guinea pig ♂, body weight 350 g. From up to down: respiration, blood pressure, trace of ECG; E-injection of the ephedrine 20 mg/kg. Between A and B — dihydroergotamine 1 mg/kg i. v.

związki blokujące receptory alfa adrenergiczne hamowały presyjne, działanie noradrenaliny, propranolol — izoprenaliny, atropina — acetylocholiny i fenazolina — histaminy.

C. Wpływ na izolowane jelito świnki morskiej
Efedryna w badanych stężeniach 10^{-5} — 10^{-4} g/ml powodowała zmniejszenie napięcia oraz kurczliwości izolowanego jelita cienkiego świnki morskiej. Przy wielokrotnym stosowaniu stężeń efedryny 10^{-5} oraz $2 \cdot 10^{-5}$ reaktywność jelita nie zmieniała się. Natomiast przy wielo-



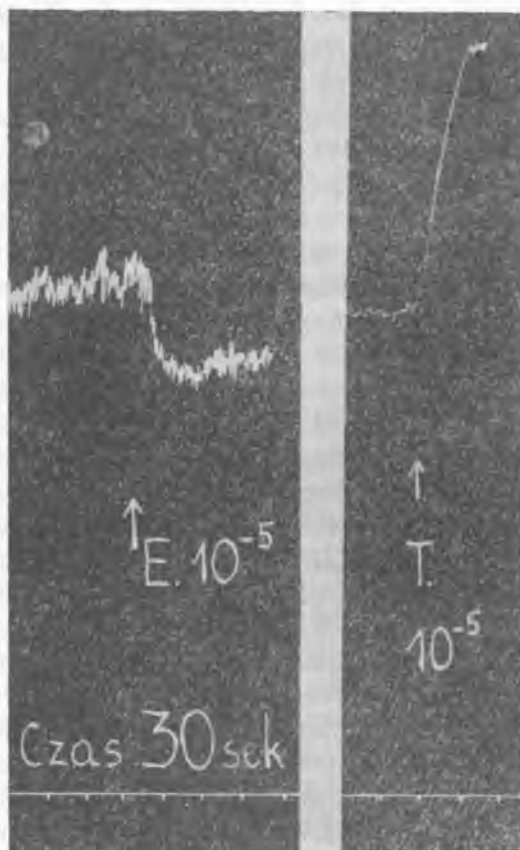
Ryc. 2. Wpływ kolejnych dawek efedryny na izolowane jelito cienkie świnki morskiej; E — podanie efedryny; I — pierwsza dawka; II — trzecia dawka; III — ósma dawka

Influence of the repeated doses of ephedrine on the guinea pig ileum; E — administration of the ephedrine; I — 1st dose; II — 3rd dose; III — 8th dose

krotnym stosowaniu stężeń 10^{-4} począwszy od 3—5 kolejnej dawki działanie rozkurczowe efedryny zmniejszało się. Po ósmym kolejnym podaniu efedryny otrzymany rozkurcz wynosił ok. 40% rozkurczu początkowego (ryc. 2). Nigdy nie udało się uzyskać skurczowego (przeciwnego do początkowego) działania efedryny mimo wielokrotnego stosowania stężeń nawet od $5 \cdot 10^{-3}$. Podczas kiedy efedryna działa rozkurczowo, tyramina w badanych stężeniach 10^{-5} i 10^{-4} wywołała wyraźny skurcz izolowanego jelita świnki morskiej (ryc. 3).

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Przeprowadzone doświadczenia wskazują, że również u świnek morskich po wywołaniu tachyfilaksji występuje hipotensyjne działanie po zastosowaniu efedryny w dawkach 5—20 mg/kg. Aby uzyskać to hipotensyjne działanie efedryny należy uprzednio wstrzyknąć tę aminę w ogólnej dawce 6 mg/kg. W poprzednich pracach stwierdziliśmy, że hipotensyjne działanie efedryny u kotów, królików i szczurów pojawiało się po zastosowaniu ogólnych dawek efedryny 8—90 mg/kg w zależności od użytych zwierząt (7, 9, 10). Tak więc można przyjąć, że u świnek morskich najłatwiej wywołać takie działanie. Obserwowanemu hipotensyjnemu działaniu efedryny u świnek morskich we wszystkich przypadkach towarzyszyło zwolnienie akcji serca. Zwolnienie akcji serca lub brak wpływu na ten parametr obserwowano również po zastosowaniu efedryny w dawce



Ryc. 3. Wpływ efedryny i tyraminy na izolowane jelito cienkie świnki morskiej;
 E — efedryna, T — tyramina
 Influence of the ephedrine and tyramine on the guinea pig ileum; E — ephedrine,
 T — tyramine

1 mg/kg, która powodowała wzrost ciśnienia krwi. Dane z piśmiennictwa potwierdzają, że po zastosowaniu efedryny obserwuje się zwolnienie akcji serca. I tak Wepierre i wsp. (17) stwierdzili u psa, że po dożylnym wstrzyknięciu 1 mg/kg efedryny występowało zwolnienie akcji serca z równoczesnym podniesieniem ciśnienia krwi. Również Cession-Fossion (3) stwierdziła na izolowanym sercu szczura, że efedryna 0,2—0,4 mg powodowała zawsze ujemne działanie inotropowe, czemu towarzyszyła w 70% bradykardia. Efekty te nie były nasilane przez ezerynę ani zmniejszane przez atropinę. Patil i wsp. (3) stwierdzili na izolowanych przedsionkach serca królika, że efedryna w stężeniu 10^{-4} M wywiera jedynie słabe dodatnie działanie chronotropowe. Natomiast autorzy ci stwierdzili, że przy wypłukaniu efedryny rytm przed-

sionków przyspieszał się o 25—35 skurczów/min. Zjawisko to autorzy tłumaczą różnymi możliwościami: a) efedryna w stosunkowo wysokich stężeniach wywiera niespecyficzne działanie depresyjne, które częściowo znosi jej dodatni wpływ chronotropowy, b) efedryna uwalnia acetylocholiny, c) efedryna posiada częściowo charakter agonisty, a w wyższych stężeniach agonisty odnośnie uwalniania noradrenaliny. Również Advenier i wsp. (1) w doświadczeniach na świnkach stwierdzili jedynie niewielkie przyspieszenie akcji serca wywołane efedryną (1 mg/kg). Z uwagi na fakt, że w naszych badaniach hipotensyjnemu działaniu zawsze towarzyszyło zwolnienie akcji serca można przypuszczać, że to hipotensyjne działanie może mieć pochodzenie sercowe. Doświadczenia z propranololem, który częściowo hamował chronotropowe ujemne działanie efedryny, a nie zniósł czy nawet nieznacznie nasilał hipotensyjne działanie efedryny wydaje się wskazywać, że obserwowana hipotensja nie jest spowodowana zwolnieniem akcji serca. W naszych badaniach nie była badana siła skurczu serca, ale dane z piśmiennictwa wskazują, że efedryna równolegle ze zwolnieniem akcji serca powoduje zwiększenie siły skurczu (17). Dwuhydroergotamina i fenoksybenzamina hamując hipotensyjne działanie efedryny tylko częściowo antagonizowały jej chronotropowe ujemne działanie. Przeprowadzone doświadczenia z wymienionymi substancjami, a także próby blokowania hipotensyjnego działania efedryny przez atropinę, chlorisondaminę czy fenazolinę są zgodne z uprzednimi doświadczeniami na kotach, królikach czy szczurach (7, 8, 10). Można zwrócić uwagę, że użyta trucizna zwojowa chlorisondamina, podobnie jak w poprzednich badaniach (2), częściowo znosiła hipotensyjne działanie efedryny, a więc udział zwojowego działania efedryny nie może być całkowicie wykluczony. Należy jednak przypuszczać, że obserwowane hipotensyjne działanie efedryny u świnek morskich wynika z hamującego wpływu tego alkaloidu na receptory alfa adrenergiczne. Udział bezpośredniego działania na serce wydaje się nie posiadać większego znaczenia w obserwowanym hipotensyjnym działaniu efedryny.

Przyjmuje się ogólnie, że w jelicie pobudzenie zarówno alfa i beta receptorów adrenergicznych powoduje zmniejszenie napięcia (4). Jednak wpływ amin sympatomimetycznych o działaniu pośrednim nie zawsze i nie u wszystkich zwierząt manifestuje się zmniejszeniem napięcia mięśni gładkich przewodu pokarmowego (5). Do obecnych badań wybrano izolowane jelito świnki morskiej również z tego powodu, że tyramina działa na nie kurcząco, co — jak stwierdzono w poprzednich badaniach — można wiązać z uwalnianiem histaminy (11), natomiast na izolowane jelito szczura działa np. rozkurczowo (5). Pozwoliło to na ewentualne wykluczenie uwalniania przez efedrynę histaminy, co obok braku antagonistycznego wpływu fenazoliny na hipotensyjne działanie potwierdza wy-

kluczenie udziału uwalniania histaminy w obserwowanym hipotensyjnym działaniu efedryny. Odnośnie mechanizmu tachyfilaksji na efedrynę przy użyciu preparatu izolowanego jelita świnki morskiej można przypuszczać, że nie występuje ona na skutek zmniejszenia zawartości mediatora (noradrenalina, adrenalina) bowiem stężenia 10^{-5} — 2.10^{-5} przy wielokrotnym stosowaniu nie zmieniły wrażliwości jelita. Dopiero stężenia 10^{-4} powodowały zmniejszenie reakcji rozkurczowej z tym, że reakcja ta nigdy nie była znoszona całkowicie. Przemawiałoby to za bezpośrednim (przynajmniej częściowo) działaniem efedryny na receptory adrenergiczne w jelitach. Za takim działaniem przemawiałyby również badania Patil i wsp. (13), którzy na podstawie doświadczeń na izolowanym jelicie królika wykazali, że efedryna może działać na alfa i beta receptory adrenergiczne bezpośrednio lub pośrednio. Jest znane, że przy użyciu narządów izolowanych, trudniej wykazać tachyfilaksję. Na przykład Valette i wsp. (16) nie uzyskali tachyfilaksji na efedrynę przy użyciu izolowanej aorty szczura, podczas kiedy dożylnie wstrzyknięcie powodowało u szczurów bardzo szybkie wystąpienie tachyfilaksji (7).

Wnioski

1. U narkotyzowanych świnek morskich po wystąpieniu tachyfilaksji efedryna wywołuje działanie hipotensyjne.
2. Wydaje się, że hipotensyjne działanie efedryny nie jest związane z jej depresyjnym wpływem na serce.
3. Przy użyciu izolowanego jelita świnki morskiej stwierdza się rozkurczowe działanie efedryny. Tachyfilaksja na to działanie powstaje znacznie trudniej niż w przypadku ciśnienia krwi.

PIŚMIENNICTWO

1. Advenier Ch., Brioude R., Giudicelli J.-F., Boissier J.-R.: *J. Pharmacol. (Paris)*, **3**, 393—402, 1972.
2. Burn J. H., Rand M. J.: *Physiol. (London)*, **144**, 314—336, 1958.
3. Cession-Fossion A.: *Arch. int. Pharmacodyn.*, **190**, 383—392, 1971.
4. Ghouri M. S. K., Haley T. J.: *J. Pharm. Sci.*, **58**, 511—538, 1969.
5. Grobecker H., Holtz P., Jonsson J.: *Arch. Pharmakol. Pathol.* **255**, 491—508, 1966.
6. Iversen L. L.: *The Uptake and Storage of Noradrenaline in Sympathetic Nerves*. University Press, Cambridge 1967.
7. Jagiełło-Wójtowicz E., Langwiński R., Kleinrok Z.: *Dissert. Pharm. Pharmacol.*, **24**, 227—231, 1972.
8. Langwiński R., Jagiełło E.: *J. Pharm. Pharmacol.*, **20**, 815—816, 1968.
9. Langwiński R., Jagiełło E.: *Acta Physiol. Pol.*, **20**, 679—686, 1969.
10. Langwiński R., Kleinrok Z., Jagiełło E.: *Annales Uniwer. M. Curie-Skłodowska* (w druku).
11. Maj J., Langwiński R.: *J. Pharm. Pharmacol.*, **18**, 820—821, 1966.
12. Muschol E.: *Pharmacol. Rev.*, **18**, 551—559, 1966.

13. Patil P. N., Hetey S., Skau K., Krell R.: Arch. int. Pharmacodyn., **188**, 257—270, 1970.
14. Patil P. N., La Pidus J. B., Tye A.: J. Pharm. Sci., **59**, 1205—1234, 1970.
15. Savini E. C.: De la Tachyphylaxie. W: Actualités Pharmacologiques, 17 Série, Paris 1964.
16. Valette G., Rossignol P., Nguyen Ba Muoi: J. Physiol. (Paris), **57**, 713, 1965.
17. Wepierre J., Cohen Y., Valette G.: J. Pharmacol. (Paris), **1**, 25—38, 1970.

Otrzymano 31 X 1973.

РЕЗЮМЕ

Влияние эфедрина на кровяное давление и частоту сердечных сокращений исследовалось на подвергнутых наркотизированию морских свинок. Доказано, что после возникновения тахифилаксии эфедрин оказывает гипотензивное действие, которое сопровождается уменьшением частоты сердечных сокращений. Гипотензивное действие эфедрина ликвидировалось средствами, блокирующими альфа-адренергические рецепторы (дигидроэрготамин, фентоламин, феноксбензамин). В то же время пропраналол — средство, блокирующее бета-адренергические рецепторы, тормозил брадикардию, вызванную эфедрином, не изменяя его гипотензивного действия. Был сделан вывод, что гипотензивное действие больших доз эфедрина не зависит от вызванной им брадикардии.

В исследованиях на изолированной тонкой кишке морской свинки эфедрин (в отличие от тирамина) вызывает спазмолитическое действие, которое подвергается тахифилаксии лишь только после многократного применения эфедрина в концентрации 10^{-3} г/мл.

SUMMARY

The effect of ephedrine on the blood pressure and heart rate has been studied on anaesthetised guinea pigs. It has been shown, that after tachyphylaxis was reached, ephedrine induced a hypotensive effect, which was accompanied by the bradycardia. Hypotensive action of ephedrine was abolished by alfa-adrenergic blockers (dihydroergotamine, phentolamine, phenoxybenzamine). Beta-adrenergic blocking agent — propranolol inhibited ephedrine-induced bradycardia without the abolition of the hypotensive action. From that it is concluded that hypotensive effect of ephedrine is not due to ephedrine-induced bradycardia.

In the experiments on the isolated ileum of guinea pig ephedrine produced (contrary to tyramine) a spasmolitic action, which was subjected to tachyphylaxis only when ephedrine (10^{-3} g/ml) was administered repeatedly.