

Zakład Farmakodynamiki, Wydział Farmaceutyczny, Akademia Medyczna w Lublinie.  
p. o. Kierownik: doc. dr med. habil. Zdzisław Kleinrok

Romuald LANGWIŃSKI, Alicja KRUSZEWSKA,  
Leokadia SIEDLIŚKA, Zdzisław KLEINROK

### **Wpływ efedryny, tyraminy i noradrenaliny na przepływ przez naczynia kończyn tylnych szczura**

Влияние эфедрина, тирамина и норадреналина на перепływ через кровеносные  
сосуды задних конечностей крыс

The Influence of Ephedrine, Tyramine and Noradrenaline on the Flow Through  
the Blood Vessels of the Lower Extremities of Rats

Aminy sympatomimetyczne ze względu na mechanizm działania można podzielić na dwie grupy, tj. na aminy działające bezpośrednio (noradrenalina, adrenalina, izoprenalina) oraz na działające pośrednio (tyramina, beta-fenyletyloamina, efedryna) (3). Działanie pośrednie polega na uwalnianiu czynnych mediatorów, które wywierają działanie sympatomimetyczne bądź też na zahamowaniu ich wchłaniania zwrotnego (reuptake) (7, 11). Niezależnie od tego podziału niektórzy autorzy (10, 23) wyodrębniają jeszcze trzecią grupę amin, działających bezpośrednio i pośrednio. Do tej grupy zaliczana jest efedryna, parahydroksyefedryna i norsy-nefryna (20). W odróżnieniu od amin działających bezpośrednio aminy o działaniu pośrednim charakteryzują się zniesieniem lub zmniejszeniem działania pod wpływem rezerpiny, kokainy oraz sympatycznego odnerwienia, a także tachyfilaksją (7, 11, 20, 21).

Tachyfilaksja była przeważnie wykazywana w badaniach przeprowadzonych na całych zwierzętach, którym stosowano odpowiednio często powyższe aminy i u których obserwowano ciśnienie krwi lub skurcz trzeciej powieki (17). W przeciwieństwie do tego tachyfilaksja w badaniach narządów wyosobnionych występuje nieregularnie (25). Nie stwierdzono jej na przykład przy stosowaniu efedryny w przypadku wyosobnionej aorty szczura (26). Niezależnie od tego w badaniach na całych zwierzętach, po wystąpieniu tachyfilaksji na tyraminę (19) lub efedrynę (16, 17) dalsze stosowanie ich w dużych dawkach powoduje wystąpienie działania hipotensyjnego. To hipotensyjne działanie w przypadku tyraminy jest związane z uwalnianiem histaminy (19), a w przypadku efedryny z blokowaniem receptorów adrenergicznych alfa (17).

Celem naszej pracy było zbadanie wpływu efedryny, tyraminy oraz noradrenaliny na naczynia kończyn tylnych szczurów normalnych oraz poddanych dzia-

laniu leków wpływających na metabolizm amin katecholowych. Ponadto postanowiono zbadać czy po ewentualnym wystąpieniu tachyfilaksji nastąpi odwrócenie działania efedryny lub tyraminy, co obserwowano w badaniach ciśnienia krwi przeprowadzanych na zwierzętach „*in toto*” (17, 19).

#### METODYKA

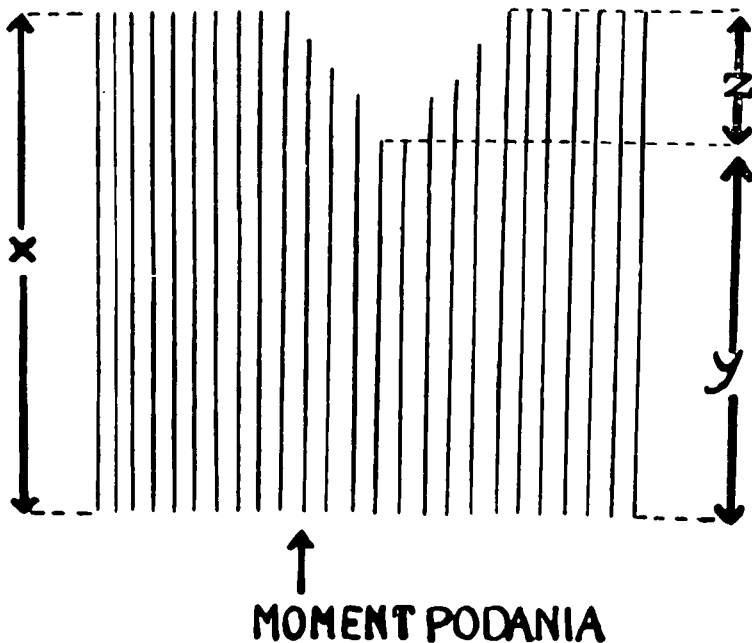
Doświadczenia przeprowadzono na białych szczurach szczepu Wistar obu płci o ciężarze ciała 180—350 g. W lekkiej narkozie eterowej preparowano tętnicę główną w odcinku brzuszonym; wprowadzano szklaną kaniulę poniżej odejścia tętnic nerkowych. Kaniula ta wypełniona była płynem odżywczym o temp. 37°. Bezpośrednio po wprowadzeniu kaniuli wstrzykiwano do tętnicy płyn odżywczy w ilości 3—4 ml. Następnie oddzielono kończyny tylne szczura przecinając za pomocą nożyczek części miękie i kręgosłup nieco powyżej miejsca umocowania kaniuli. Tak przygotowany preparat umieszczano w zestawie perfuzyjnym, a kaniulę łączono ze zbiornikiem natlenianego płynu odżywczego, którego temperatura utrzymana była na stałym poziomie 37°. Kończyny tylne szczura perfundowane były w sposób ciągły płynem odżywczym pod stałym ciśnieniem 60 cm słupa wody. Do perfuzji używano płynu o następującym składzie: chlorek sodu — 8,6 g; chlorek potasu — 0,3 g; chlorek wapnia — 0,24 g; kwaśny węglan sodu — 0,7 g; glukoza — 1 g; dekstran (c. cz. 60.000) — 3 g; woda destylowana do 1000 ml.

Przepływający płyn odżywczy przez badany preparat szczura zbierany był przy pomocy szklanego lejka. Ilość wypływających kropli mierzona za pomocą elektromagnetycznego pisaka oraz rejestrowano na okopconym walcu kimografu przy zastosowaniu urządzenia zbudowanego na zasadzie licznika Thorpa. Co 20 sekund elektromagnetyczny pisak powracał samoczynnie do pozycji zerowej.

Badane substancje podawane były przez cienki polietylenowy przewód, którego ujście znajdowało się w kaniuli umieszczonej w tętnicy. Roztwory przyrządzano *ex tempore*, używając jako rozpuszczalnika płynu perfuzyjnego. Do roztworów noradrenaliny dodawano 0,1% kwasu askorbinowego. Badane związki w odpowiednich stężeniach podawano zawsze w objętości 0,2 ml. W przypadkach wielokrotnego stosowania badanych związków, następne dawki podawane były po powrocie przepływu przez kończyny tylne szczura do poziomu wyjściowego. Gdy przepływ nie wracał do poziomu wyjściowego, następne dawki podawane były po ustaleniu się przepływu na stałym poziomie.

Uzyskane wyniki wielkości przepływu po zastosowaniu badanych związków analizowano w następujący sposób: obliczano zahamowanie lub zwiększenie przepływu w procentach co schematycznie przedstawia ryc. 1. Odcinek  $x$  oznacza wielkość przepływu wyjściowego, odcinek  $y$  minimalną wielkość przepływu po podaniu badanego związku, a odcinek  $z$  maksymalne zmniejszenie przepływu po podaniu badanej substancji. Maksymalne zmniejszenie lub zwiększenie przepływu wyrażano w procentach w stosunku do przepływu wyjściowego  $x$ , który przyjmowano za 100%.

Użyto następujących substancji: chlorowodorku (—)-efedryny o skręcalności właściwej od  $-33^\circ$  do  $-35,5^\circ$  produkcji BDH, chlorowodorku tyraminy produkcji Koch-Light, D-winianu L-noradrenaliny produkcji Fluka, Rezerpiny (Rausedyl amp. á 2,5 mg) produkcji Richter, DL-metylo-p-tyrozyny produkcji Sigma. Otrzymane wyniki zestawiono w postaci średnich na rycinach i opracowano statystycznie posługując się t-testem Studenta. Za różnice statystycznie istotne przyjęto takie, dla których  $p$  było mniejsze od 0,05.



Ryc. 1. Schemat obliczania zmian przepływu  
 Schema of the calculation of the flow's changes

#### WYNIKI

#### I. Wpływ pierwszych dawek efedryny, tyraminy i noradrenaliny na wielkości przepływu przez kończyny tylne szczura

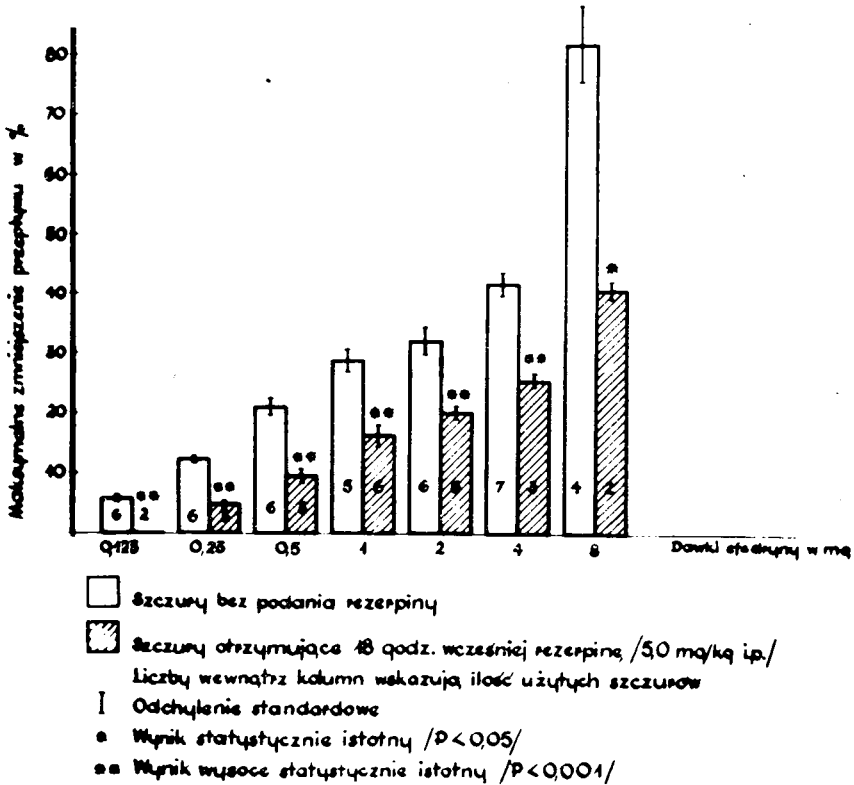
Ze względu na powstającą tachyfilaksję do oceny siły działania efedryny i tyraminy przyjmowano zawsze tylko pierwsze zastosowanie tych związków. Wszystkie użyte substancje zmniejszyły przepływ przez kończyny tylne szczura. Zmniejszenie to było proporcjonalne do zastosowanych dawek.

##### A. Efedryna

Jak wynika z ryc. 2, za dawkę progową efedryny można przyjąć 0,125 mg. Dawka ta powodowała zmniejszenie przepływu średnio o  $5,9 \pm \pm 0,3\%$  w stosunku do przepływu wyjściowego. Po zastosowaniu tej dawki zmniejszony przepływ powracał do wartości wyjściowych średnio po 4 min (wartości krańcowe 3,0 i 4,7). Większe dawki powodowały silniejsze zmniejszenie przepływu (ryc. 2), a dawka 8 mg wywoływała

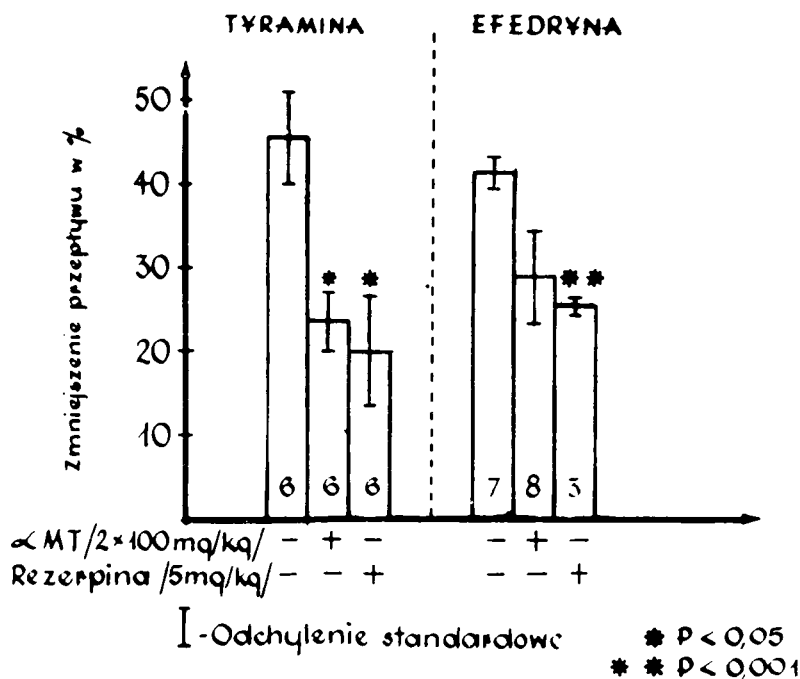
zmniejszenie przepływu średnio o  $81,2 \pm 6,1\%$ . Dawki te wydłużały również czas powrotu przepływu do normy; dla 1, 2 i 4 mg wynosił on odpowiednio średnio 4,3; 6,6 i 8,8 min. Po zastosowaniu dawki 8 mg w większości przypadków przepływ nie powracał do normy w czasie 0,5 godz. obserwacji.

Upřednie przyżyciowe podanie szczurom rezerpiny (5 mg/kg) i.p., 18 godzin wcześniej powodowało w pełnym zakresie użytych dawek statystycznie istotne zmniejszenie siły działania efedryny (ryc. 2). Dawka 0,125 mg u szczurów rezerpinizowanych była całkowicie pozbawiona aktywności, a większe dawki wykazywały działanie około 2 razy słabsze (ryc. 2). Upřednie podanie szczurom alfa metylo-p-tyrozyny ( $2 \times 100$  mg/kg 7 i 3 godz. wcześniej) osłabiała działanie efedryny zastosowanej w dawce 4 mg lecz efekt ten był statystycznie nieistotny (ryc. 3).



Ryc. 2. Wpływ pierwszych dawek efedryny na średnie wielkości przepływu przez naczynia kończyn tylnych szczura

Influence of the first doses of ephedrine on the mean magnitude of the flow through the blood vessels of the lower extremities of a rat



Ryc. 3. Wpływ  $\alpha$ -MT i rezerpiny na zmniejszenie przepływu przez kończyny tylne szczura wywołane tyraminą i efedryną

Influence of  $\alpha$ -MT and reserpine on the decrease of the flow through blood vessels of the lower extremities of rats evoked by tyramine and ephedrine

### B. Tyramina

Hamujące działanie tyraminy na przepływ przez kończyny tylne szczura w zakresie dawek 0,125 — 4 mg przedstawiono na ryc. 4. Dawka 0,125 mg powodowała zmniejszenie przepływu średnio o  $5,6 \pm 0,76\%$ . Większe dawki działały proporcjonalnie silniej, a maksymalna użyta dawka 4 mg wywoływała zmniejszenie przepływu średnio o  $45,5 \pm 5,6\%$ . Po zastosowaniu tyraminy w dawkach 0,125—0,5 mg obserwowane zmniejszenie przepływu powracało do normy po 1,5—5 min. W niektórych przypadkach przepływ nie powracał całkowicie do wartości wyjściowych. Po dawkach 1—4 mg otrzymane zmniejszenie przepływu w większości przypadków nie powracało do stanu wyjściowego i trwale utrzymywało się na niższym poziomie.

Wpływ rezerpiny i alfa metylotyrozyny na działanie tyraminy prześledzono przy zastosowaniu tyraminy w dawce 4 mg. Uprzednie zastosowanie rezerpiny i alfa metylo-p-tyrozyny w dawkach jak przy efedrynie powodowało zahamowanie działania tyraminy odpowiednio o 56,1 i 47,8%, przy czym różnice te były statystycznie istotne (ryc. 3).

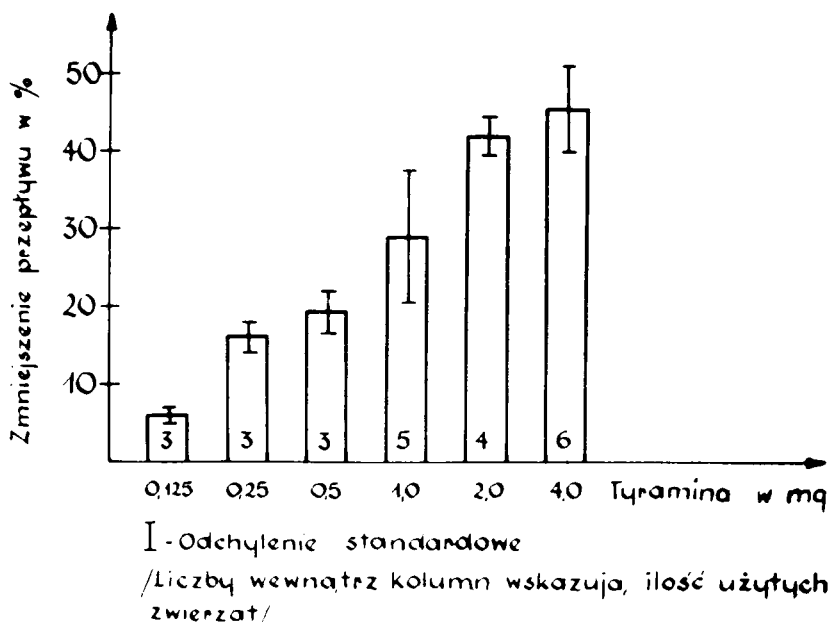
## C. Noradrenalina

Wpływ noradrenaliny na przepływ przez kończyny tylne szczura przedstawiono na ryc. 5. Dawki 0,001; 0,01; 0,1 i 1 mg wywoływały maksymalne zmniejszenie przepływu odpowiednio o 10,4; 25,2, 51,2 i 79,5%. Powrót przepływu do wartości wyjściowych obserwowano po 1,4; 1,9; 2,3; 4,5 min. U szczurów, które 18 godzin wcześniej otrzymały rezerpinę, działanie noradrenaliny nasiliło się w porównaniu do zwierząt bez uprzedniego podania rezerpiny (ryc. 5). Nasilenie działania noradrenaliny było we wszystkich przypadkach wysoce statystycznie istotne ( $P < 0,001$ ).

## II. Wpływ wielokrotnego stosowania efedryny, tyraminy i noradrenaliny na wielkości przepływu przez kończyny tylne szczura

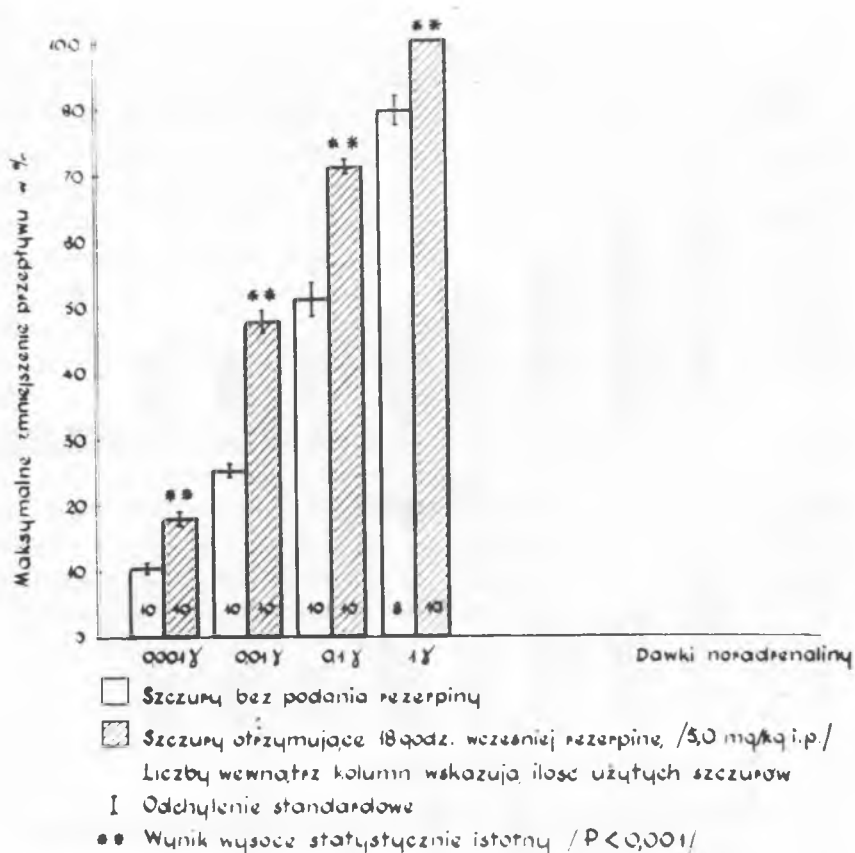
## A. Efedryna

Żdolność efedryny do wywoływania tachyfilaksji prześledzono podając wielokrotnie (8 razy) w tej samej dawce. Użyto trzy dawki: 1, 2



Ryc. 4. Wpływ pierwszych dawek tyraminy na zmniejszenie przepływu przez kończyny tylne szczura

Influence of the first doses of tyramine on the mean magnitude of the flow through the blood vessels of the lower extremities of rats

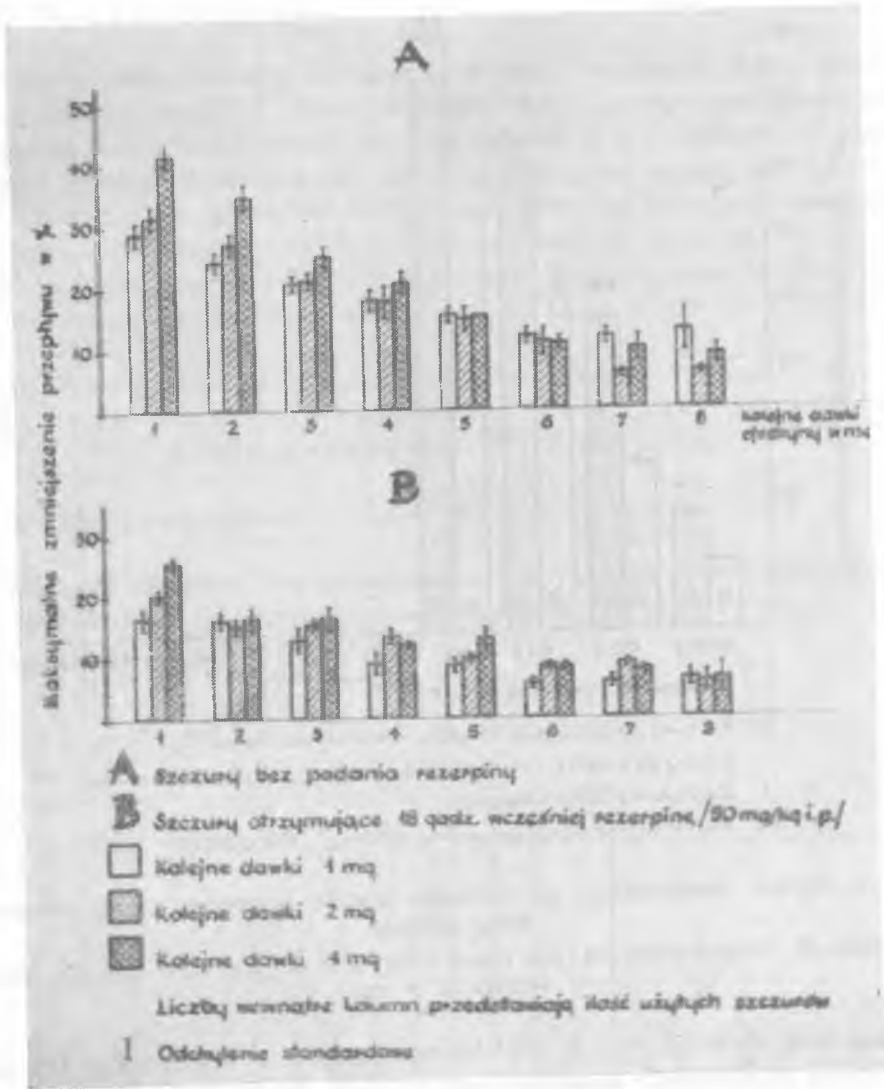


Ryc. 5. Wpływ noradrenaliny na wielkości średnie przepływu przez kończyny tylne szczura

Influence of noradrenaline on the mean magnitude of the flow through blood vessels of a rat

i 4 mg. Jak obrazuje ryc. 6, wielokrotne stosowanie efedryny w tej samej dawce powodowało stopniowe zmniejszenie jej działania. Kolejne podawanie efedryny w dawkach 1,2 lub 4 mg wykazało, że zastosowanie piątej kolejnej dawki powodowało zmniejszenie działania o około 50%. Przy podawaniu dawki 4 mg tachyfilaksja występowała szybciej niż po dawkach mniejszych. Poza tym począwszy od 4—5 dawki nie obserwowano praktycznie różnic w sile działania poszczególnych dawek.

Zmniejszenie siły działania w następstwie wielokrotnego stosowania efedryny obserwowano również u szczurów, które uprzednio otrzymały rezerpinę (5 mg/kg i.p. 18 godzin wcześniej). Daje się jednak zauważyć (ryc. 6), że tachyfilaksja powstawała wolniej i występował brak istotnych



Ryc. 6. Wpływ kolejnych dawek efedryny (1, 2, 4 mg) na wielkość przepływu przez kończyny tylne szczura

Influence of successive doses of ephedrine (1, 2, 4 mg) on the mean magnitude of the flow through the blood vessels of the lower extremities of a rat

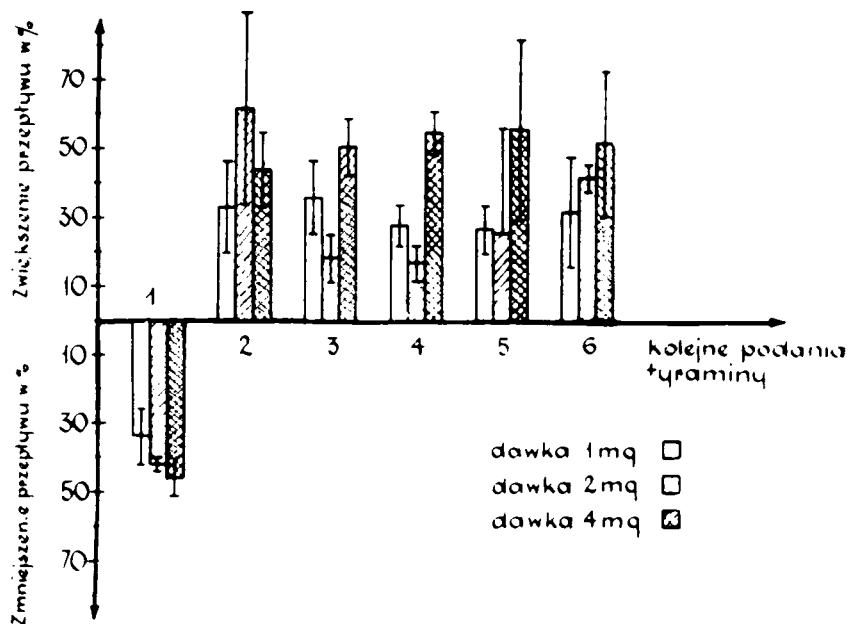
różnic w sile działania poszczególnych dawek począwszy od drugiego podania. Mimo wielokrotnego stosowania efedryny w dawkach do 16 mg nigdy nie obserwowano całkowitego zniesienia jej hamującego działania, ani tym bardziej odwrócenia tego działania.



## B. Tyramina

Wpływ kolejnych dawek tyraminy 1,2 i 4 mg na przepływ przez kończyny tylne szczura przedstawiono na ryc. 7. Z ryciny tej wynika, że już począwszy od drugiego podania dawek 1,2 i 4 mg tyramina powodowała (przeciwnie do pierwszej dawki) zwiększenie przepływu przez kończyny tylne szczura. Następne pięciokrotne stosowanie tych dawek powodowało powtarzalność otrzymanych wyników. Pięciokrotne stosowanie dawek 1 i 4 mg wywoływało nieznaczne różnice w sile działania. Natomiast dawka 2 mg w 3, 4 i 5 podaniu działała słabiej niż w drugim, a w szóstym podaniu zbliżała się odnośnie siły działania do drugiego zastosowania.

Przy wielokrotnym stosowaniu dawek mniejszych od 1 mg (0,125, 0,25 i 0,5 mg) nigdy nie obserwowano zwiększenia przepływu przez kończyny tylne szczura, lecz jedynie stopniowe zmniejszenie siły działania. Zwiększenie przepływu uzyskane po dawkach 1, 2 i 4 mg we wszystkich przypadkach powracało do normy, a utrzymywało się od około 1 do 5 minut. U szczurów rezerpinizowanych tyramina w dawkach 4 mg powodo-



Ryc. 7. Wpływ kolejnych dawek tyraminy (1, 2, 4 mg) na wielkość przepływu przez kończyny tylne szczura

Influence of successive doses of tyramine (1, 2, 4 mg) on the mean magnitude of the flow through the blood vessels of the lower extremities of a rat

wała również po wystąpieniu tachyfilaksji zwiększenie przepływu przez kończyny tylne szczura; działanie to pojawiało się jednak później począwszy od 4—5 podania. U szczurów, które uprzednio otrzymały alfa metylo-p-tyrozynę wielokrotne stosowanie tyraminy (4 mg) tylko w jednym przypadku na sześć powodowało nieznaczne zwiększenie przepływu przez badany preparat.

### C. Noradrenalina

Wielokrotne stosowanie noradrenaliny powodowało zawsze takie samo (lub nieznacznie różniące się) zmniejszenie przepływu przez izolowane kończyny tylne szczura.

### OMÓWIENIE WYNIKÓW

Wszystkie użyte aminy zmniejszały przepływ przez kończyny tylne szczura. To zmniejszenie przepływu może być uważane jako wynik skurczu naczyń krwionośnych wywołanego działaniem stosowanych związków. Przemawia za tym fakt, że obserwowano prostą zależność pomiędzy zmniejszeniem przepływu od zastosowanej dawki. Uprzednie zastosowanie związków, które zmniejszają zawartość amin katecholowych (rezerpina i alfa metylo-p-tyrozyna) powodowało zmniejszenie obserwowanego działania w przypadku efedryny i tyraminy. Natomiast uprzednie zastosowanie rezerpiny nasilało działanie noradrenaliny.

Oslabienie działania obwodowego przez rezerpinę amin o wpływie pośrednim (efedryna, tyramina) jest znane i tłumaczone obniżeniem zawartości amin katecholowych w tkankach (1, 3, 5, 22). Autorzy tych prac nie badali jednak działania tych amin na preparacie kończyn tylnych szczura. Nasilenie działania noradrenaliny przez uprzednie podanie rezerpiny było stwierdzone również w innych układach doświadczalnych (4, 13), ale istnieją doniesienia, w których nie stwierdzono w ogóle lub stwierdzono tylko nieznaczne nasilenie tego efektu (22, 24). Różnice te mogą być spowodowane użytą dawką rezerpiny oraz czasem jej podania. Nie istnieją jednak bezpośrednie dowody doświadczalne, aby wzmożoną wrażliwość badanego preparatu na noradrenalinę uważać za wynik obniżenia zawartości amin katecholowych (24). Na podstawie otrzymanych wyników oraz danych z piśmiennictwa nie można definitywnie określić mechanizmu zwiększonej wrażliwości badanego preparatu na noradrenalinę, spowodowanej uprzednim zastosowaniem rezerpiny, nie było to zresztą celem naszej pracy.

Oslabienie działania efedryny i tyraminy przez rezerpinę i alfa metylo-p-tyrozynę przemawia na korzyść pośredniego działania tych amin.

Jednak obniżenie działania efedryny przez alfa metylo-p-tyrozynę było mniejsze i statystycznie nieistotne w porównaniu do tyraminy. Mogłoby to potwierdzać spostrzeżenia o częściowo bezpośrednim działaniu efedryny (10, 23). Za częściowo bezpośrednim działaniem efedryny przemawia również fakt, że stosując wielokrotnie efedrynę nigdy nie stwierdziliśmy całkowitego zniesienia jej działania. Od 4—5 dawki działanie efedryny było powtarzalne, co zależy przypuszczalnie od jej bezpośredniego działania. Natomiast nasze uprzednie badania na kotach (17), królikach (18) i szczurach (12) wykazały, że po wystąpieniu tachyfilaksji można wywołać hipotensyjne (odwrócone) działanie efedryny. To hipotensyjne działanie wiązaliśmy z blokowaniem alfa receptorów adrenergicznych (12, 17, 18).

Badany preparat kończyn tylnych szczura był w sposób ciągły perfundowany płynem odżywczym co utrudniało gromadzenie się efedryny w tkankach, w przeciwieństwie do opisanych wyżej doświadczeń na całych zwierzętach i dożylnym podawaniu efedryny. Tak więc w badanym obecnie przez nas preparacie nie dochodziło do gromadzenia większych ilości efedryny w następstwie kolejnych podań, co można uważać za przyczynę braku całkowitego zniesienia obserwowanego działania efedryny oraz braku pojawienia się działania przeciwnego. Za takim tłumaczeniem otrzymanych przez nas wyników mogą przemawiać również prace W e p i e r r e i wsp. (27, 28). Autorzy ci łączą zjawisko tachyfilaksji efedrynowej z tzw. „nasyceciem receptorów”, które pojawia się miejscowo tym łatwiej im przepływ tętniczy krwi jest mniejszy.

Oczywiście jednak pośrednie działanie efedryny nie może być wykluczone, bowiem istnieją bezpośrednie dowody o uwalnianiu z izolowanego serca kota noradrenaliny pod wpływem efedryny i tyraminy (14). Natomiast nie stwierdzono uwalniania noradrenaliny przez amfetaminę i przypisuje się, że dodatnie działanie inotropowe i chronotropowe amfetaminy na izolowane serce kota zależy od bezpośredniego działania tej aminy (14). Stwierdzenie tej różnicy pomiędzy efedryną i tyraminą z jednej strony a amfetaminą z drugiej potwierdza wniosek, że wyniki otrzymane przy zastosowaniu jednej aminy nie mogą być odnoszone do całej grupy amin o pośrednim działaniu.

W przeciwieństwie do efedryny już drugie zastosowanie tyraminy w dawkach 1, 2 i 4 mg powodowało pojawienie się przeciwnego działania to jest zwiększenia przepływu przez badany preparat. Uprzednie nasze badania wykazują, że tachyfilaksja na tyraminę w doświadczeniach na całych zwierzętach (kotach) pojawiała się trudniej niż w przypadku efedryny (17, 19). Jednak w obecnie użytym preparacie kończyn tylnych szczura pojawiała się ona znacznie szybciej. Można wiązać to z faktem,

że tyramina oraz jej metabolit beta hydroksylowy — oktopamina są bardzo łatwo rozkładane przez oksydazę monoaminową, podczas gdy alfa metylowe pochodne (którą jest efedryna) nie są substratami dla oksydazy monoaminowej (2, 9). Stwierdzono również, że inhibitory oksydazy monoaminowej nasilają działanie tyraminy na układ krążenia (8, 15). Tak więc podczas podawania tyraminy całym zwierzętom jest ona szybko rozkładana również przez poza neuronalną oksydazę monoaminową (głównie w wątrobie), co może być powodem wolniejszego powstawania tachyfilaksji w porównaniu do efedryny. W preparacie kończyn tylnych szczura brak jest narządów bogatych w oksydazę monoaminową (przewód pokarmowy, wątroba, krew) i to może być przyczyną wolnego rozkładu tyraminy i szybkiego powstawania tachyfilaksji.

Oдноśnie mechanizmu zwiększenia przepływu przez kończyny tylne szczura wywołanego tyraminą na podstawie przeprowadzonych badań nie można wysunąć wiążących wniosków. Badania na ten temat są w toku. Hipotensyjne działanie tyraminy (po wystąpieniu tachyfilaksji) uprzednio było przez nas wiązane z uwalnianiem histaminy (19). Można więc przypuszczać, czy czasami histamina nie bierze udziału w obserwowanym obecnie działaniu tyraminy. Wymagane są jednak bezpośrednie dowody doświadczalne, aby potwierdzić lub odrzucić to przypuszczenie. Brak tachyfilaksji badanego preparatu w odniesieniu do noradrenaliny pozwolił stwierdzić, że zmiany reaktywności uzyskane w przypadku efedryny i tyraminy nie wynikały ze zmiany wrażliwości preparatu; jest bowiem ogólnie przyjęte, że noradrenalina jako amina działająca bezpośrednio nie powoduje powstawania zjawiska tachyfilaksji.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Bhagat B., Bhattacharya I. C., Dhalla N. S.: *J. Pharmacol. exp. Therap.*, **153**, 434—439, 1966.
2. Blaschko H., Richter D., Schlossman H.: *Biochem. J.*, **31**, 2187—2196, 1937.
3. Burn J. H., Rand M. J.: *J. Physiol. (London)*, **144**, 314—336, 1958.
4. Campbell I. K., Farmer J. B.: *J. Pharm. Pharmacol.*, **20**, 19—25, 1968.
5. Clarke D. E.: *J. Pharm. Pharmacol.*, **19**, 474—476, 1967.
6. Clarke D. E.: *Brit. J. Pharmacol.*, **38**, 1—11, 1970.
7. Costa E., Garattini S.: *International Symposium on Amphetamines and Related Compounds*, Raven Press, New York 1970.
8. Day M. D., Rand M. J.: *Brit. J. Pharmacol.*, **21**, 84—96, 1963.
9. D'Mello A.: *J. Pharm. Pharmacol.*, **21**, 577—580, 1969.
10. Fleckenstein A., Burn J. H.: *Brit. J. Pharmacol.*, **8**, 69—78, 1953.
11. Iversen L. L.: *The Uptake and Storage of Noradrenaline in Sympathetic Nerves*. University Press, Cambridge 1967.
12. Jagiełło-Wójtowicz E., Langwiński R., Kleinrok Z.: (w druku).
13. Kalsner S., Nickerson M.: *Brit. J. Pharmacol.*, **35**, 394—405, 1969.

13. Kaul C. L., Grewal R. S.: *Biochem. Pharmacol.*, **20**, 1787—1795, 1971.
15. Langwiński R.: *Psychiat. Pol.*, **1**, 337—342, 1967.
16. Langwiński R., Jagiełło E.: *J. Pharm. Pharmacol.*, **20**, 15, 1968.
17. Langwiński R., Jagiełło E.: *Acta Physiol. Pol.*, **20**, 679—686, 1969.
18. Langwiński R., Kleinrok Z., Jagiełło-Wójtcwicz E.: (w druku).
19. Maj J., Langwiński R.: *J. Pharm. Pharmacol.*, **18**, 820, 1966.
20. Muscholl E.: *Pharmacol. Rev.*, **18**, 551—559, 1966.
21. Savini E. C.: *De la tachyphylaxie, Actualités Pharmacologiques*, 17 Série, 117—142, 1964.
22. Trendelenburg U.: *J. Pharmacol. exp. Therap.*, **134**, 8—17, 1961.
23. Trendelenburg U.: *Pharmacol. Rev.*, **15**, 225—276, 1963.
24. Trendelenburg U., Höhn D., Gracfe K. H., Pluchino S.: *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak.*, **271**, 29—58, 1971.
25. Valette G.: *Thérapie*, **18**, 744—751, 1963.
26. Valette G., Rosignol P., Nguyen Ba Muoi: *J. Physiol. (Paris)*, **57**, 713, 1965.
27. Wepierre J., Cohen Y., Valette G.: *Arch. int. Pharmacodyn.*, **185**, 34—46, 1970.
28. Wepierre J., Cohen Y., Valette G.: *Arch. int. Pharmacodyn.*, **194**, 322—333, 1971.

Otrzymano 20.VI.1972.

## РЕЗЮМЕ

Исследования переплыва через кровеносные сосуды задних конечностей крыс обнаружили, что эфедрин, тирамин и норадреналин тормозят этот переплыв. Предварительное применение резерпина уменьшало действие эфедрина и тирамина, а усиливало действие норадrenalina. Альфа-метилпаратирозин отчетливо тормозил действие тирамина, а действие эфедрина — гораздо слабее.

Многokратное применение эфедрина или тирамина вызывало возникновение тахифилаксии, а дальнейшее применения тирамина вызывало увеличение переплыва через исследуемый препарат. В то же время этот эффект в случае эфедрина не наблюдался.

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что эфедрин оказывает посредственное и непосредственное влияние на адренергические рецепторы кровеносных сосудов.

## SUMMARY

Investigations of the blood flow through vessels of a rat's hind legs have shown that, ephedrine, tyramine and noradrenaline inhibit this flow. Previously administered reserpine decreased the effect of ephedrine and tyramine, and enhanced the effect of noradrenaline.

Alfa-methyl-p-tyrosine inhibited the action of tyramine and slightly that of ephedrine. The multiple administration of ephedrine or tyramine caused tachyphylaxis. Moreover, after the appearance of tachyphylaxis, further administration of tyramine produced an increasing effect on the flow. However, this effect was not observed in the case of ephedrine.

The performed investigations show, that ephedrine has a direct and indirect action on the adrenergic receptors.