

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

Romuald LANGWINSKI, Zdzisław KLEINROK,
Ewa JAGIEŁŁO

Wpływ dużych dawek efedryny na ciśnienie krwi królika

Гипотензивное действие больших доз эфедрина на давление крови у кроликов

The Effect of Large Doses of Ephedrine on the Blood Pressure in Rabbits

W poprzednich pracach wykazaliśmy, że u kotów po wywołaniu tachyfilaksji na efedrynę podawanie jej w większych dawkach (powyżej 3 mg/kg) powodowało przejściowe depresyjne działanie na układ krążenia. To hipotensyjne działanie można było wiązać z jej blokującym wpływem na α -adrenergiczne receptory (8, 9).

W celu dokładniejszego wyjaśnienia hipotensyjnego działania efedryny w niniejszej pracy postanowiono zbadać czy występuje ono u królików po wywołaniu niewrażliwości układu krążenia na efedrynę.

METODYKA

Badania ciśnienia krwi przeprowadzono na 10 królikach, ciężaru 1500—2000 g. Zwierzęta usypiano urytanem etylowym (1,5 g/kg i.p.). Na okopconym walcu kimografu rejestrowano ciśnienie krwi za pomocą manometru Ludwiga połączonego kaniulą z prawą tętnicą szyjną. Oddychanie rejestrowano za pomocą bębienka Mareya połączonego rurką tracheotomijną z tchawicą. Stosowane substancje podawano do żyły szyjnej w roztworach w 0.9% NaCl w objętościach nie przekraczających 1,0 ml/kg. Poszczególne dawki efedryny stosowano co 8—10 min., a w przypadkach kiedy po tym czasie ciśnienie krwi nie wracało do poziomu wyjściowego następne dawki podawano po ustaleniu się ciśnienia na stałym poziomie.

Stosowano następujące substancje: chlorowodorek (—)-efedryny (BDH), chlorowodorek tyraminy (Fluka), antistinę (fenazolina-Polfa), chlorisondaminę (ekolid-Ciba), propranolol (inalderal-ICI), siarczan atropiny (Polfa), fentolaminę (regityna-Ciba).

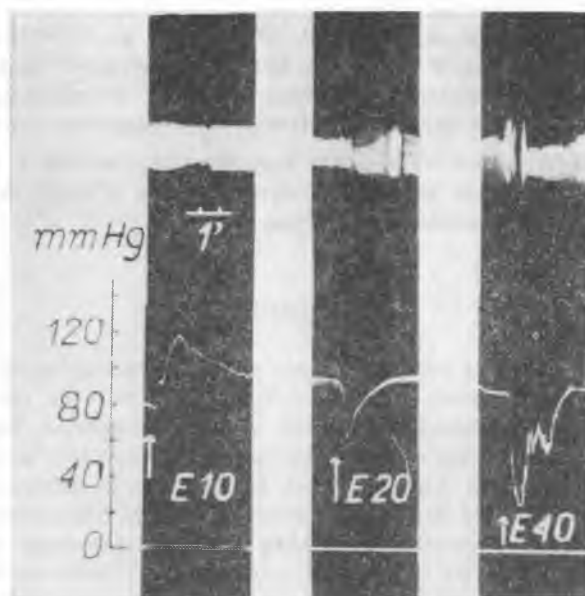
WYNIKI

A. Wpływ efedryny na ciśnienie krwi u królika

Wpływ wzrastających kolejnych dawek efedryny na ciśnienie krwi i oddychanie u królika obrazuje ryc. 1. Dożylnie zastosowanie efedryny w dawce 10 mg/kg powodowało wzrost ciśnienia krwi średnio o 18,8 mm Hg, czemu towarzyszyły nieznaczne zmiany w oddychaniu polegające na zmniejszeniu amplitudy oddychania. Następne podanie 10 mg/kg efedryny powodowało znaczne zmniejszenie działania hipertensyjnego lub jego brak. Natomiast dalsze podanie 20 mg/kg wywoływało obniżenie ciśnienia krwi średnio o 16,4 mm Hg. Dawka 40 mg/kg powodowała nasilenie działania hipotensyjnego (tab. 1). Ciśnienie krwi ulegało obniżeniu średnio o prawie 60 mm Hg.

B. Wpływ różnych substancji na hipotensyjne działanie efedryny

Hipotensyjne działanie efedryny zastosowanej w dawkach 10 i 20 mg/kg (po uprzednim wywołaniu tachyfilaksji) nie było znoszone



Ryc. 1. Wpływ kolejnych dawek efedryny na ciśnienie krwi i oddychanie u królika. Królik, ciężar 1800 g. Oznaczenia od góry: oddychanie, ciśnienie tętnicze krwi, E — dawki efedryny w mg/kg i.v.

The effect of repeated doses of ephedrine on the blood pressure and respiration of a rabbit. A rabbit weighing 1800 g. The upper trace — respiration, the lower trace — blood pressure, E — doses of ephedrine in mg/kg i.v.

Tab. 1. Wpływ kolejnych dawek efedryny na ciśnienie krwi u królika
The effect of repeated doses of efedrine on the blood pressure of a rabbit

Liczba zwierząt	Ciśnienie krwi wyjściowe w mm Hg		Ciśnienie krwi w mm Hg po kolejnym podaniu efedryny w dawkach 10 mg/kg		Ciśnienie krwi w mm Hg po kolejnym podaniu efedryny w dawkach 20 mg/kg		Ciśnienie krwi w mm Hg po kolejnym podaniu efedryny w dawkach 40 mg/kg	
	$\bar{x}$	$\pm SE$	$\bar{x}$	$\pm SE$	$\bar{x}$	$\pm SE$	$\bar{x}$	$\pm SE$
5	93,6	2,0	112,5	4,3	77,2	8,3	—59,8 *	
			+18,8 *		—16,4 *		33,8	3,0

* Różnice ciśnienia krwi w mm Hg pomiędzy średnią maksymalną zmianą a średnim ciśnieniem wyjściowym.

przez dożylną podanie fenazoliny (5 mg/kg), chlorisondaminy (2 mg/kg), propranololu (2 mg/kg) i atropiny (2 mg/kg). Zastosowanie fenazoliny, propranololu i atropiny we wspomnianych dawkach znosiło hipotensyjne działanie odpowiednio histaminy, isoprenaliny i acetylocholino. Podanie fentolaminy (1 mg/kg i.v.) znosiło całkowicie hipotensyjne działanie efedryny w dawce 10 mg/kg, a prawie całkowicie w dawce 20 mg/kg.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Przeprowadzone doświadczenia na królikach wskazują, że podobnie jak u kotów (8, 9) po wywołaniu tachyfilaksji efedryna wywiera działanie hipotensyjne. U królików działanie to występuje po uprzednim podaniu efedryny w dawce 10 lub 20 mg/kg. U szczurów hipotensyjne działanie efedryny występuje po uprzednim podaniu ok. 90 mg/kg, a u kotów 8 mg/kg. Tak więc można przyjąć, że hipotensyjne działanie efedryny u królików występuje po uprzednim zastosowaniu nieco wyższych ogólnych dawek efedryny niż w przypadku kotów (9), a znacznie niższych w przypadku szczurów. Farmakologiczna analiza hipotensyjnego działania efedryny wskazuje, że nie jest ono związane z uwalnianiem histaminy, pobudzeniem receptorów adrenergicznych, działaniem na układ parasympatyczny czy działaniem zwojowym. Z powodu hamowania hipotensyjnego działania efedryny przez fentolaminę można przyjąć zgodnie z poprzednimi badaniami na kotach, że związane jest ono z blokowaniem receptorów adrenergicznych. Niektóre dane z piśmiennictwa potwierdzają kompetytywne działanie dużych dawek efedryny w stosunku do noradrenaliny na α -receptory adrenergiczne (2, 6). Kirpeker i Wakade (6) stwierdzili, że wysokie dawki efedryny (10 i 20 mg/kg) u kotów powodowały zwiększony wpływ (uwalnianie) noradrenaliny ze śledziony pod wpływem drażnienia elektrycznego. To działanie efedryny autorzy łączą z częściowym blokowaniem α -receptorów adrenergicznych przez tę aminę. Furchgott (3), wskazuje, że efedryna jest tylko częściowym agonistą w porównaniu do pełnych agonistów jak np. fenylefryna czy noradrenalina. Hipotensyjne działanie efedryny zostało stwierdzone również przez Furukawa i wsp. (4), ale autorzy ci nie zajmowali się jego mechanizmem.

Tachyfilaksja efedrynowa i jej odwrotne późniejsze działanie nie występuje we wszystkich badaniach. Valette i wsp. (10), nie uzyskali tachyfilaksji efedrynowej przy użyciu izolowanej aorty szczura, podczas kiedy dożylna wstrzyknięcie powoduje u szczura bardzo szybką tachyfilaksję (1), a wyższe dawki wykazują działanie hipotensyjne (5).

Przeprowadzone w naszej pracy doświadczenia na królikach, jak również badania biochemiczne Bralet i wsp. (1) odnośnie mechanizmu

powstawania tachyfilaksji na efedrynę u szczurów, wydają się potwierdzać poprzednie spostrzeżenia, że obserwowane przez nas hipotensyjne działanie efedryny związane jest z jej hamującym wpływem na receptory alfa-adrenergiczne, co zostało szczegółowo omówione w jednej z poprzednich prac (9).

Wnioski

1. U królików po uprzednim wywołaniu niewrażliwości na efedrynę (tachyfilaksja) dalsze jej podawanie (w dawkach 10, 20 i 40 mg/kg) wywoływało efekt hipotensyjny.

2. Analiza farmakologiczna i dane z piśmiennictwa potwierdzają, że hipotensyjne działanie efedryny związane jest głównie z blokowaniem alfa receptorów adrenergicznych.

PIŚMIENNICTWO

1. Bralet J., Cohen Y., Valette G.: *Biochem. Pharmacol.*, **15**, 1923—1934, 1966.
2. Furchgott R. F.: *Pharmac. Rev.*, **7**, 183—265, 1955.
3. Furchgott R. F.: *Fed. Proc.* **29**, 1325—1361, 1970.
4. Furukawa T., Yamada K., Kushiku K.: *Arch. int. Pharmacodyn.*, **186**, 298—309, 1970.
5. Jagiełło E., Langwiński R., Kleinrok Z.: *Dissert. Pharm. Pharmacol.*, w druku.
6. Kirpeker S. M., Wakade A. R.: *Brit. J. Pharmacol.*, **39**, 533—541, 1970.
7. Langwiński R., Fidecka S., Kleinrok Z.: *Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sec. D.* **27** (1972), w druku.
8. Langwiński R., Jagiełło E.: *Pharm. Pharmacol.*, **20**, 815, 1968.
9. Langwiński R., Jagiełło E.: *Acta Physiol. Pol.*, **20**, 819—828, 1969.
10. Valette G., Rossignol P., Ngnyen Ba Mnoi: *J. Physiol. (Paris)*, **57**, 713, 1965.

Otrzymano 28.VI.1972.

РЕЗЮМЕ

В исследованиях, которые проводились на кроликах, применяемый в больших дозах эфедрин вызывает после возникновения тахифилаксии гипотензивное действие. Это гипотензивное действие не изменяется после внутривенного применения феназолина (5 мг/кг), атропина (2 мг/кг), пропранолола (2 мг/кг) и хлоризондамина (2 мг/кг), но отчетливо уменьшается или исчезает после внутривенного применения фентоламина (1 мг/кг).

SUMMARY

In experiments performed on rabbits after the appearance of tachyphylaxis, the administration of ephedrine in large doses caused an hypotensive action. This hypotensive action did not change after the administration of; phenazoline (5 mg/kg), antropine (2 mg/kg), propranolol (2 mg/kg) and chlorizondamine (2 mg/kg), but had distinctly diminished or was suppressed after the administration of phentolamine (1 mg/kg).