



ผลการตอบสนองของ alpha- และ beta-adrenergic receptors ต่อยากระตุ้นที่กลาย-  
เนื้อหัวใจส่วน atria โดยตรง

1. Isolated rat atria

phenylephrine ทำให้หัวใจเต้นเร็วขึ้น และแรงขึ้น (positive chronotropic และ positive inotropic effects) มากน้อยตามขนาดของยาที่ให้ (รูป 1A,B) phentolamine ( $10^{-5}$  M) สามารถจะ block ผล positive chronotropic ของ phenylephrine ในขนาดต่ำ ๆ ได้เท่านั้น เพราะเมื่อให้ phenylephrine ขนาดสูง ๆ ก็จะมีผลการตอบสนองเท่าเดิมและ/หรือมากกว่าเดิม (ดังรูป 2A) ซึ่งจะเห็นว่า slope ของ Log Dose Response (LDR) curve ขึ้นสูงกว่าเดิมด้วย แสดงว่า affinity และ intrinsic activity ของ adrenergic receptors ต่อ phenylephrine อาจจะไม่เปลี่ยนแปลง กล่าวคือ phenylephrine อาจจะมีจับกับ beta-adrenergic receptors ได้เพิ่มขึ้น และการเพิ่ม positive chronotropic response ของ rat atria ต่อ phenylephrine ขนาดสูง ๆ จะสามารถด้อยยั้งได้ ด้วย propranolol ( $10^{-5}$  M) ซึ่งเป็น beta-blocker ในขณะที่เดียวกันจะเห็นได้ว่า propranolol ( $10^{-6}$  และ  $10^{-5}$  M) ไม่มีผลต่อ positive chronotropic effect ของ phenylephrine ในความเข้มข้นต่ำ ๆ (รูปที่ 2B) ผลการทดลองนี้แสดงว่า การกระตุ้นหัวใจให้เต้นเร็วขึ้นของ phenylephrine ในขนาดต่ำ ๆ เป็นผลจากการกระตุ้น alpha-adrenergic receptors แต่เพียงอย่างเดียว

ส่วนผล positive inotropic ของ phenylephrine ขนาดต่ำ ๆ ก็จะถูก block ไปด้วย phentolamine ( $10^{-6}$  และ  $10^{-5}$  M) (รูปที่ 2D) และลักษณะ LDR curves ของ positive inotropic และ positive chronotropic effect

ของ phenylephrine ขณะที่มีและไม่มี phentolamine ก็คล้ายกันมาก แสดงพิจารณา  
 ถึง maximum developed tension หลังจากให้ phenylephrine แล้วจะเห็นว่า  
 maximum developed tension ในขณะที่มี phentolamine จะมากที่สุด คือ  
 $1.211 \pm 0.0418$  กรัม แต่เมื่อมี phentolamine อยู่ภายใน  $10^{-6}$  และ  $10^{-5}$  M  
 phenylephrine จะทำให้เกิด maximum developed tension ได้เพียง  $0.9672 \pm$   
 $0.0336$  และ  $0.9366 \pm 0.0512$  กรัม ตามลำดับ ซึ่งน้อยกว่าขณะที่ไม่มี phentolamine  
 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การที่เป็นเช่นนี้ อาจเป็นผลจาก resting tension ของหัวใจที่  
 ลดลงอย่างมากก่อนให้ phentolamine

ส่วน propranolol  $10^{-6}$  M ไม่แสดงผล positive inotropic effect  
 ของ phenylephrine นอกจากจะเพิ่มความเข้มข้นของ propranolol เป็น  $10^{-5}$  M  
 ซึ่งจะ block แบบ non competitive antagonism (รูปที่ 2C) แสดงว่า ผล positive  
 inotropic ของ phenylephrine อาจเป็นผลรวมของการกระตุ้นทั้ง alpha -  
 และ beta-adrenergic receptors

สำหรับ isoprenaline จะทำให้หัวใจเต้นเร็วขึ้นและแรงขึ้น ซึ่งถูก block  
 โดย propranolol ( $10^{-6}$  และ  $10^{-5}$  M) แต่ไม่ถูก block โดย phentolamine  
 ( $10^{-6}$  และ  $10^{-5}$  M) (รูป 3A, B & 4) แสดงว่า เป็นผลจากการกระตุ้น beta -  
 adrenergic receptors อย่างเดียว และจากรูปที่ 4 A จะเห็นว่า propranolol  
 ยับยั้งผล positive chronotropic ของ isoprenaline แบบ competitive  
 antagonism แต่  $\Delta$  maximum tension ที่เกิดหลังจากให้ isoprenaline  
 ขณะที่มี propranolol หรือ phentolamine อยู่ภายในสูงกว่าในขณะไม่มี blockers  
 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (รูป 4C, D) แสดงว่า phentolamine อาจมีผลทำให้  
 intrinsic activity ของ beta-adrenergic receptors เพิ่มขึ้นโดยไม่ทำให้  
 affinity เปลี่ยนไป ส่วน propranolol นั้นจะทำให้ affinity ลดลง  
 แต่ intrinsic activity อาจเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตาม ค่าสัมบูรณ์ maximum  
 developed tension ที่เกิดขึ้นหลังจากให้ isoprenaline แบบ  $\Delta$  maximum  
 tension ปรากฏว่า maximum developed tension ขณะที่มี และไม่มี blockers

อยู่ควย ไม่แตกต่างกัน นอกจากนั้นพบว่า การให้ isoprenaline จนได้ maximum response ก็มิได้ให้ resting tension ลดลง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งผลนี้อาจเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้  $\Delta$  maximum tension จากการให้ยาทาง ๆ เปลี่ยนไปได้

## 2. Isolated guinea pig atria

### 2.1 Spontaneously beating right atria

phenylephrine ทำให้หัวใจเต้นเร็วและแรงขึ้น (positive chronotropic and positive inotropic effect) ตามขนาดที่โตและผล positive chronotropic นี้จะถูก block โดยควย phentolamine ( $10^{-6}$  M) แบบ non-competitive (รูป 5A, B & 6A) ในทำนองเดียวกัน propranolol ( $10^{-6}$  M) สามารถยับยั้งผล positive chronotropic ของ phenylephrine ที่ความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M และ  $10^{-4}$  M แต่ไม่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของ phenylephrine ในขนาดสูงกว่านี้ (รูปที่ 6B)

ส่วนผล positive inotropic ของ phenylephrine ถูก block โดยควยทั้ง phentolamine ( $10^{-7}$  และ  $10^{-6}$  M) และ propranolol ( $10^{-7}$  และ  $10^{-6}$  M) (รูปที่ 6C, D) และลักษณะ LDR curve ขณะมีและไม่มี phentolamine คล้ายกับ LDR curve ของ positive inotropic ของ phenylephrine ที่พบในหัวใจหนูขาว (rat atria) กล่าวคือ maximum developed tension หลังจากให้ phenylephrine =  $0.841 \pm 0.095$  กรัม และจะเหลือเพียง  $0.674 \pm 0.0832$  และ  $0.567 \pm 0.088$  กรัม ในขณะที่ phentolamine อยู่ควย  $10^{-6}$  และ  $10^{-5}$  M ตามลำดับ แต่  $\Delta$  maximum tension ขณะที่ alpha-blocker อยู่ควย จะเพิ่มขึ้นมากกว่าขณะที่ไม่มี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบว่า resting tension ก่อนให้ alpha-blocker ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับ resting tension ก่อนให้ยาใด ๆ เช่นเดียวกับที่พบในการทดลองกับหัวใจของหนูขาว (rat atria) ในทำนองเดียวกัน isoprenaline ก็ทำให้หัวใจเต้นเร็วขึ้นและแรงขึ้นเช่นเดียวกับ phenylephrine และผลของ isoprenaline ต่อหัวใจจะถูกยับยั้งโดยควยทั้ง

phentolamine ( $10^{-7}$  และ  $10^{-6}$  M) และ propranolol ( $10^{-6}$  และ  $10^{-5}$  M) (รูปที่ 7A, B & 8) แต่  $\Delta$  maximum tension เมื่อให้ isoprenaline ในขณะที่ propranolol มากกว่าขณะที่ไม่มี propranolol อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้อาจเป็นเพราะ resting tension ก่อนให้ beta-blocker ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนให้ isoprenaline และ maximum developed tension เมื่อให้ isoprenaline ขณะที่และไม่มี propranolol ไม่แตกต่างกัน ส่วน slope ของ LDR curve ก็จะขึ้นกับขนาดของ beta-blocker อยู่ด้วย

## 2.2 Electrically driven left atria

phenylephrine มีผลทำให้หัวใจบีบตัวแรงขึ้นเล็กน้อย และผลนี้จะถูกยับยั้งโดย phentolamine ( $10^{-6}$  M) และ propranolol ( $10^{-6}$  M) (รูป 9A, B & 10A, B) แสดงว่า หัวใจตอบสนองต่อการให้ phenylephrine กระตุ้นทั้ง alpha- และ beta-adrenergic receptors เช่นเดียวกับ right guinea pig atria และ rat atria

ในทำนองเดียวกัน ผล positive inotropic ของ isoprenaline จะถูก block โดย propranolol ( $10^{-6}$  และ  $10^{-5}$  M) (รูป 10C, D & 11A, B) จากรูปที่ 10D จะเห็นว่า slope ของ LDR curve ของ isoprenaline ขณะที่ propranolol ( $10^{-5}$  M) อยู่ด้วย จะชันน้อยกว่าเดิมและ maximum developed tension ก็เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือ เพิ่มขึ้นจาก  $2.452 \pm 0.184$  เป็น  $3.28 \pm 0.309$  กรัม ทั้งนี้ resting tension ก่อนให้ beta-blocker ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วน phentolamine  $10^{-7}$  และ  $10^{-6}$  M สามารถ shift LDR curve ของ isoprenaline ไปทางขวาได้ โดยไม่ทำให้ maximum response เปลี่ยน (รูปที่ 10C)

ผลของ amines ต่อ อัตราการเต้นของหัวใจและ Left Ventricular Pressure (LVP) ของสุนัขที่หัวใจสมบูรณ์ (intact dog hearts)

การฉีด phenylephrine จะทำให้หัวใจเต้นช้าลง (negative chronotropic effect) ตามขนาดของยาที่ได้รับ ซึ่งอาจเป็นผลมาจาก vagal reflex จึงฉีด

hexamethonium ( $C_6$ ) ขนาด 2 mg/kg. ปรากฏว่า  $C_6$  ทำให้หัวใจเต้นช้าลง และบีบตัวอ่อนลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในตอนแรก แต่ต่อมาหัวใจบีบตัวได้แรงและเร็วขึ้นเท่าปกติ ซึ่งกินเวลาประมาณ 20 - 30 นาที ผล negative chronotropic ของ phenylephrine จะถูก block โดยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วย  $C_6$  แต่ phenylephrine ก็ยังคงมีผลทำให้หัวใจเต้นช้าลงเล็กน้อย (รูปที่ 12A และ 13A) กล่าวคือให้ phenylephrine ในขนาด 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  จะทำให้หัวใจเต้นช้าลงเพียง  $6.67 \pm 1.667$  ครั้ง/นาที เท่านั้น แต่ถ้าให้ phentolamine (1 mg/kg), metoprolol (0.4 mg/kg) หรือ propranolol (0.1 mg/kg) ก้อน จะพบว่า phenylephrine ไม่มีผลทำให้อัตราการเต้นของหัวใจเปลี่ยนแปลงเลย จึงศึกษาผลของ phenylephrine ในสุนัขตัด vagus nerve ออกทั้ง 2 ข้าง ปรากฏว่า phenylephrine ยังมีผลทำให้หัวใจเต้นช้าลงได้ และ  $C_6$  สามารถยับยั้งผล negative chronotropic ของ phenylephrine โดยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบว่า  $C_6$  สามารถเปลี่ยนผลของ phenylephrine จาก negative ไปเป็น positive chronotropic ในสุนัขบางตัวด้วย อย่างไรก็ตามเมื่อให้ phentolamine, metoprolol หรือ propranolol หลังจากให้  $C_6$  จะไม่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของ phenylephrine เพิ่มขึ้นอีก เพราะ phenylephrine ขนาดที่ใช้คือ 5 - 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  เกือบจะไม่มีผลทำให้ อัตราการเต้นของหัวใจเปลี่ยนแปลงหลังจากให้  $C_6$  (รูปที่ 12B และ 13B) นอกจากนี้ยังได้ศึกษาผลของ phenylephrine ใน atropinised dogs (ให้ atropine ขนาด 10mg/kg) ปรากฏว่า atropine สามารถ block ผล negative chronotropic ของ phenylephrine ได้เพียงส่วนหนึ่งเท่านั้น (รูปที่ 12C, 13C) ส่วนผล negative chronotropic ของ phenylephrine ที่ยังคงมีอยู่หลังจากให้ atropine จะถูกยับยั้งได้ด้วย phentolamine แต่ไม่ถูกยับยั้งด้วย propranolol แต่จากรูปที่ 12C จะเห็นว่า metoprolol ก็สามารถยับยั้งผลของ phenylephrine ได้ ซึ่งอาจเป็นผลจากฤทธิ์ของ phentolamine ที่ยังเหลืออยู่ เพราะการทดลองนี้ทำในสัตว์ทดลองตัวเดียวกัน และให้ blockers ตามลำดับ ดังนั้นคือ atropine, phentolamine, metoprolol และ propranolol

ในขณะที่เกี่ยวกับหัวใจ heart rate ปรากฏว่า เมื่อให้ phenylephrine Left Ventricular Pressure (LVP) จะเพิ่มขึ้น แสดงว่า หัวใจบีบตัวแรงขึ้น ทั้งสุนัขที่ปกติ และตัด vagus nerve  $C_6$  (2 mg/kg) ไม่มีผลต่อ positive inotropic effect ของ phenylephrine แต่ผลในการเพิ่ม LVP ของ phenylephrine จะถูกยับยั้งโดย phentolamine (1 mg/kg) และ metoprolol (0.4 mg/kg) (รูปที่ 13A, B และ 14A, B) ส่วนใน atropinised dogs พบว่า phenylephrine ทำให้ LVP เพิ่มขึ้นน้อยกว่าขณะที่ไม่ได้ให้ atropine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ผลของ phenylephrine ขนาด 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  จะถูกยับยั้งโดย phentolamine เพียงอย่างเดียว (รูปที่ 13C, 14C) แสดงว่าการกระตุ้นที่  $\alpha$ -adrenergic receptors โดย phenylephrine จะส่งผลทำให้ LVP เพิ่มขึ้น

ในทำนองเดียวกัน ให้ isoprenaline ทำให้หัวใจเต้นเร็วขึ้น และ LVP เพิ่มขึ้น ทั้งในสุนัขปกติและตัด vagus nerve  $C_6$  และ atropine ไม่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของ isoprenaline แต่ผลในการทำให้หัวใจเต้นเร็วขึ้น และ LVP เพิ่มขึ้นของ isoprenaline นี้จะถูก block โดย metoprolol และ propranolol แต่ไม่ถูก block โดย phentolamine (รูปที่ 15, 16, 17) แสดงว่าการกระตุ้นเฉพาะที่  $\beta$ -adrenergic receptors โดย isoprenaline มีผลทั้ง positive inotropic และ positive chronotropic ต่างกับผลของการกระตุ้น  $\alpha$ -adrenergic receptors ที่กล่าวข้างต้น

ผลของ amines ต่อ peripheral pressure ที่ขาหลัง (femoral artery) ของสุนัขที่ทำการผ่าตัด

การฉีด phenylephrine ทำให้หลอดเลือดตีบตัวหรือ peripheral resistance เพิ่มขึ้น ใน atropinised-vagotomized dogs ซึ่งผลนี้ block โดย phentolamine (1 mg/kg) แต่ block ไม่โดย metoprolol (0.4 mg/kg) และ propranolol (0.1 mg/kg) (รูปที่ 18, 21A) และระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของ phenylephrine ขณะที่ phentolamine อยู่ภายในลดลงอย่าง

มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อให้ phenylephrine ในขนาดที่สูงขึ้น คือ 8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  phentolamine ไม่สามารถลด duration of action ของ phenylephrine นอกจากนี้ยังพบว่า ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของ phenylephrine จะยาวนานขึ้น หลังจาก block beta-adrenergic receptors ด้วย propranolol 0.1  $\text{mg}/\text{kg}$  (รูปที่ 22A) แสดงว่า phenylephrine กระตุ้นที่ alpha-adrenergic receptors ทำให้หลอดเลือดตีบตัว

ในทำนองเดียวกัน นิค norepinephrine จะทำให้หลอดเลือดตีบตัว หรือเพิ่ม peripheral resistance ซึ่งผลนี้ถูก block ได้โดย alpha-blocker เท่านั้น เช่นเดียวกับ phenylephrine (รูปที่ 19, 21B) ต่างกันที่ ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของ norepinephrine ขณะที่หรือไม่มี blockers ไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม มีแนวโน้มว่า phentolamine อาจทำให้ระยะเวลาการออกฤทธิ์ของ norepinephrine ลดลง ส่วน propranolol อาจทำให้การออกฤทธิ์ของ norepinephrine ยาวนานขึ้น (รูปที่ 22B)

ในทางตรงกันข้าม เมอลอก isoprenaline จะทำให้หลอดเลือดขยายตัว หรือลด peripheral resistance ซึ่งผลนี้จะถูก block ได้ด้วย phentolamine และ propranolol แต่ metoprolol จะไม่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของ isoprenaline (รูปที่ 20, 21C) นอกจากนี้ phentolamine และ propranolol ก็สามารถลด duration of action ของ isoprenaline ได้ แต่ metoprolol ก็ยังคงไม่ทำให้ duration of action ของ isoprenaline เปลี่ยน (รูปที่ 22C) แต่จากการทดลองยังพบว่า phentolamine มีผลทำให้ peripheral resistance ลดลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วย จึงต้องนำมาพิจารณาในการแปลผลของ phentolamine ต่อการออกฤทธิ์ของ isoprenaline ด้วย

PHENYLEPHRINE

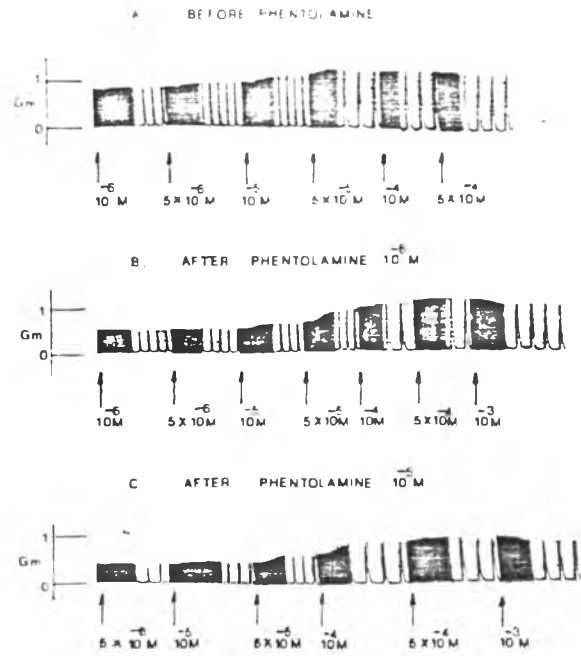


FIG.1A The isolated spontaneously beating rat atria.

PHENYLEPHRINE

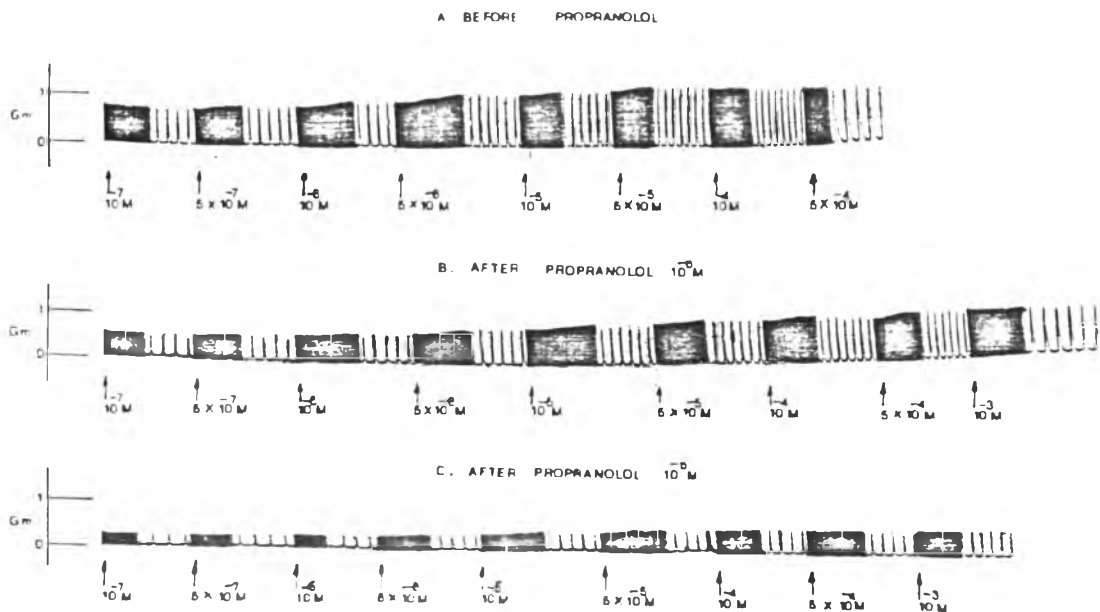


FIG.1B The isolated spontaneously beating rat atria



PHENYLEPHRINE

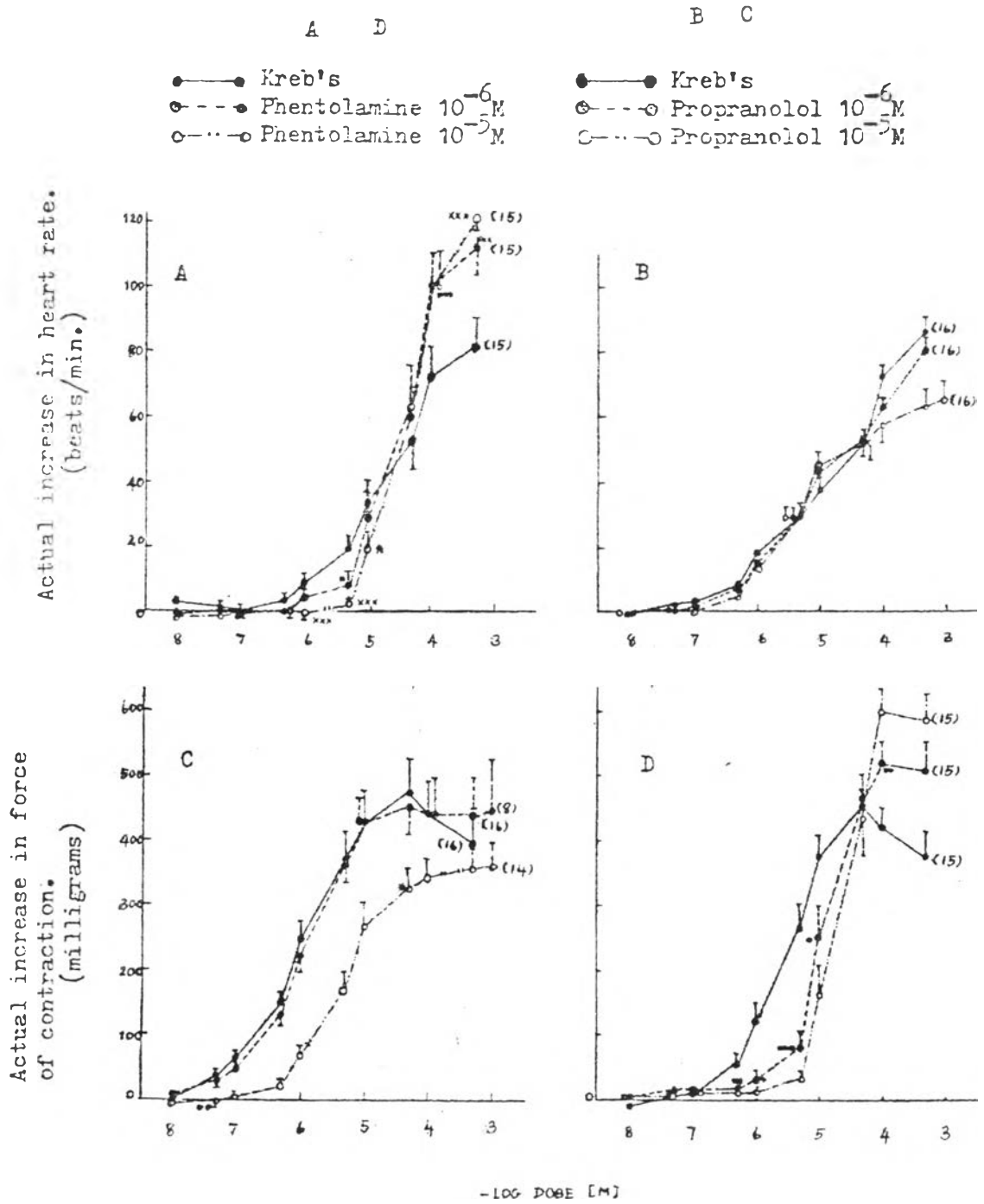


FIG.2 Cumulative log dose response curve of phenylephrine in the absence and the presence of phentolamine(A,D) or propranolol(B,C) on the isolated spontaneously beating rat atria

\*P < .05  
 \*\*P < .01  
 \*\*\* P < .001  
 NS= None significant

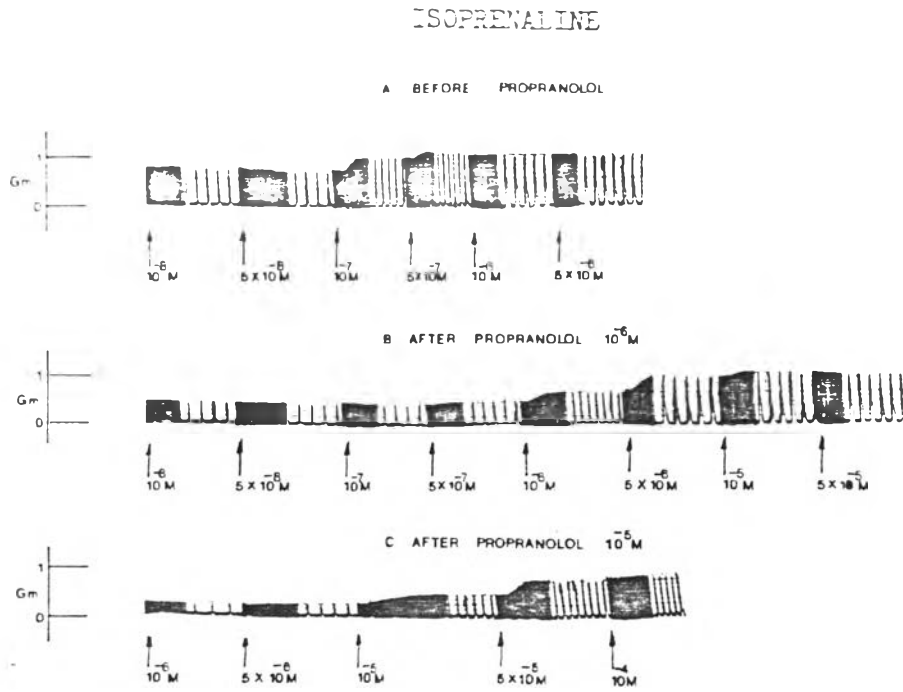


FIG.3A The isolated spontaneously beating rat atria.

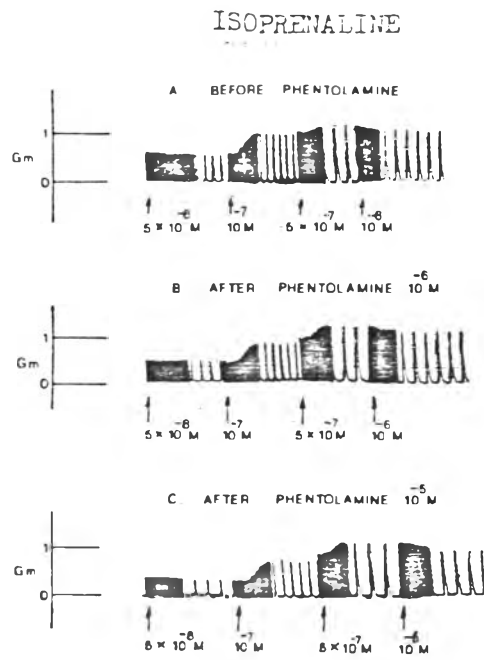


FIG.3B The isolated spontaneously beating rat atria.

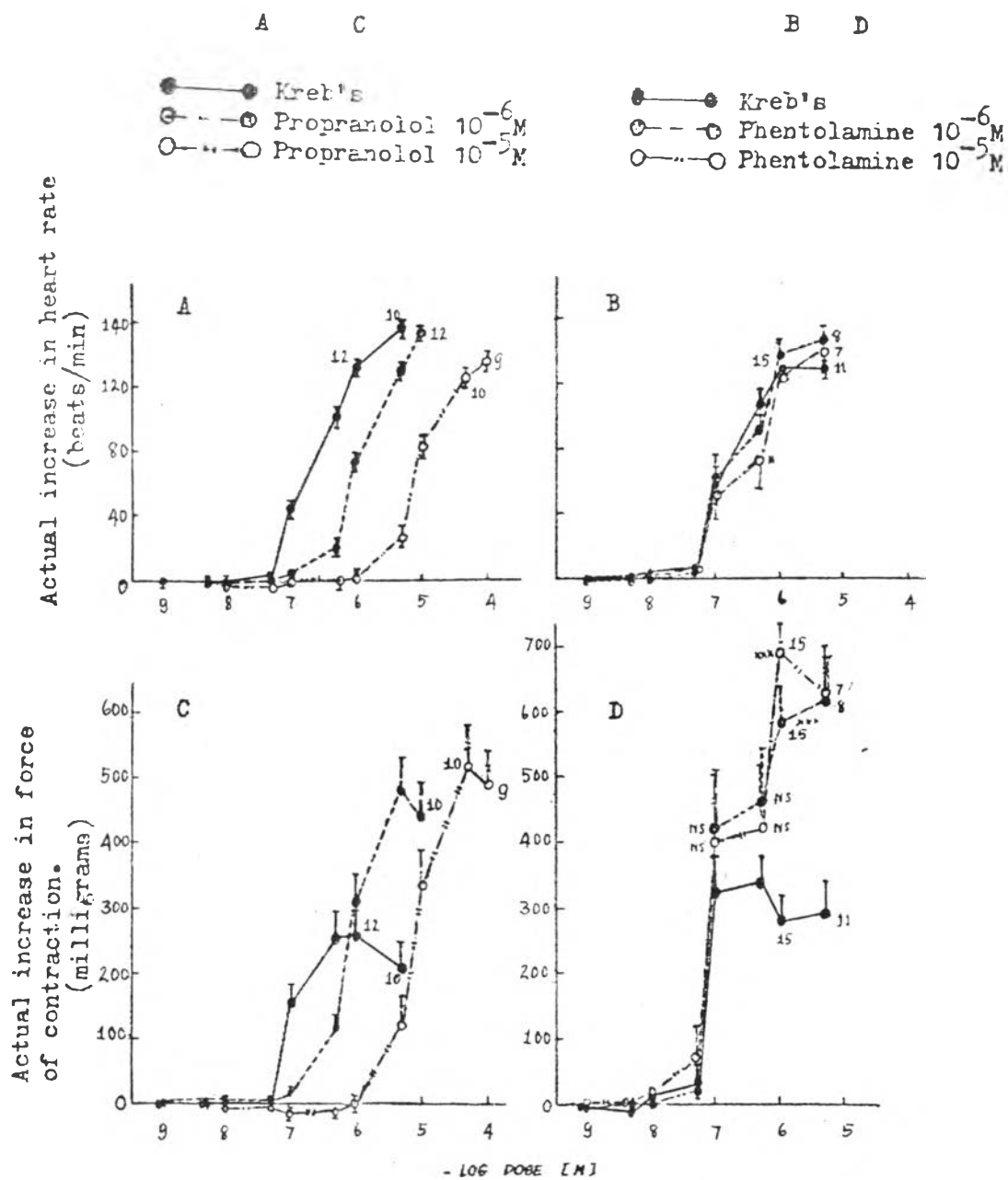


FIG.4 Cumulative log dose response curve of isoprenaline in the absence and the presence of propranolol(A,C) or phentolamine (B,D) on the isolated spontaneously beating rat atria.

\* $P < .05$

\*\* $P < .01$

\*\*\* $P < .001$

NS = None significant.

## PHENYLEPHRINE

## A BEFORE PHENTOLAMINE

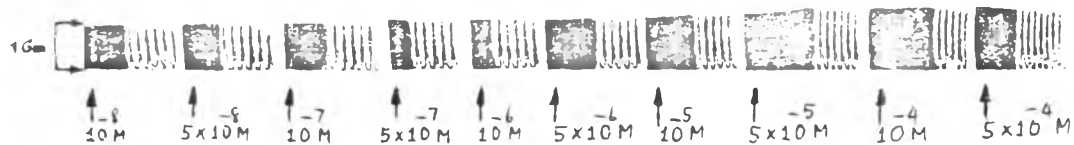
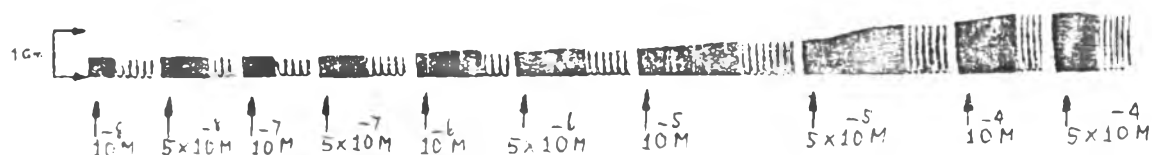
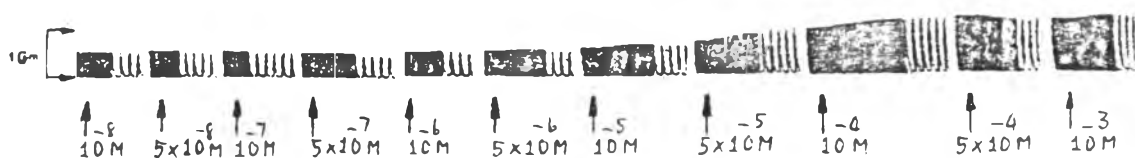
B AFTER PHENTOLAMINE  $10^{-7}$  MC AFTER PHENTOLAMINE  $10^{-6}$  M

FIG.5A The isolated spontaneously beating guinea pig right atria.

## PHENYLEPHRINE

## A BEFORE PROPRANOLOL

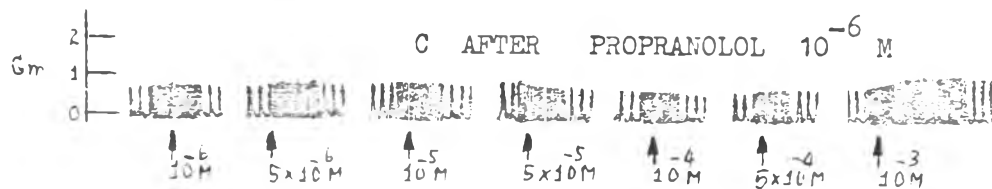
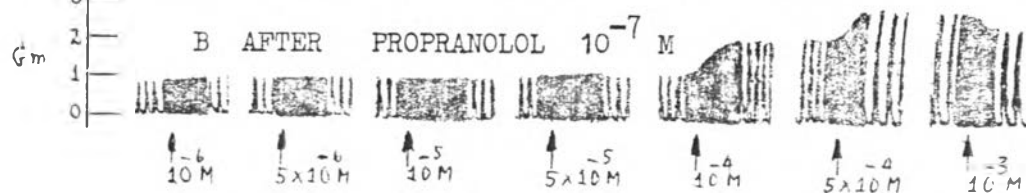
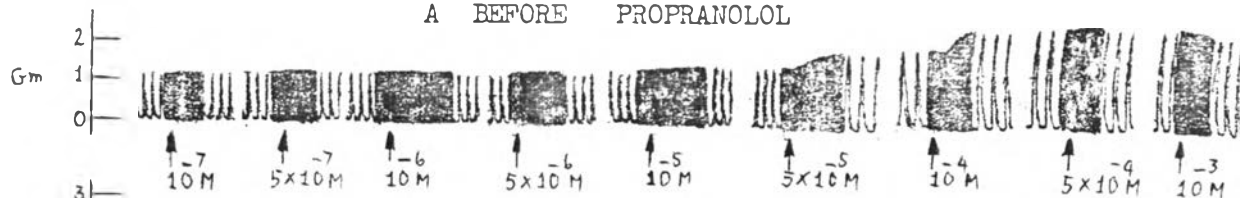


FIG.5B The isolated spontaneously beating guinea pig right atria.

## PHENYLEPHRINE

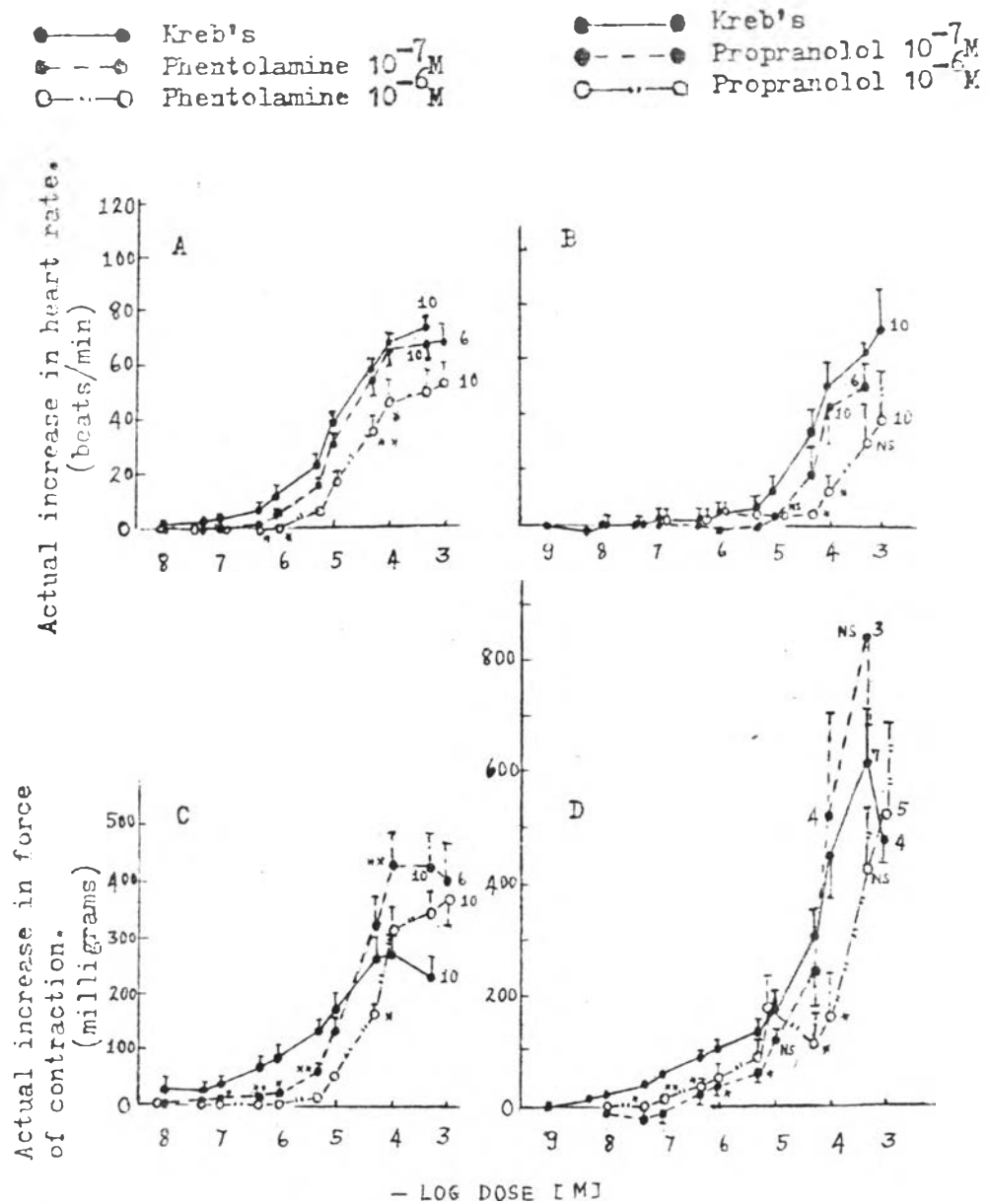


FIG. 6 Cumulative log dose response curve of phenylephrine in the absence and the presence of phentolamine (A,C) or propranolol (B,D) on the isolated spontaneously beating guinea pig right atria.

\* $P < .05$   
 \*\* $P < .01$   
 \*\*\* $P < .001$   
 NS = None significant

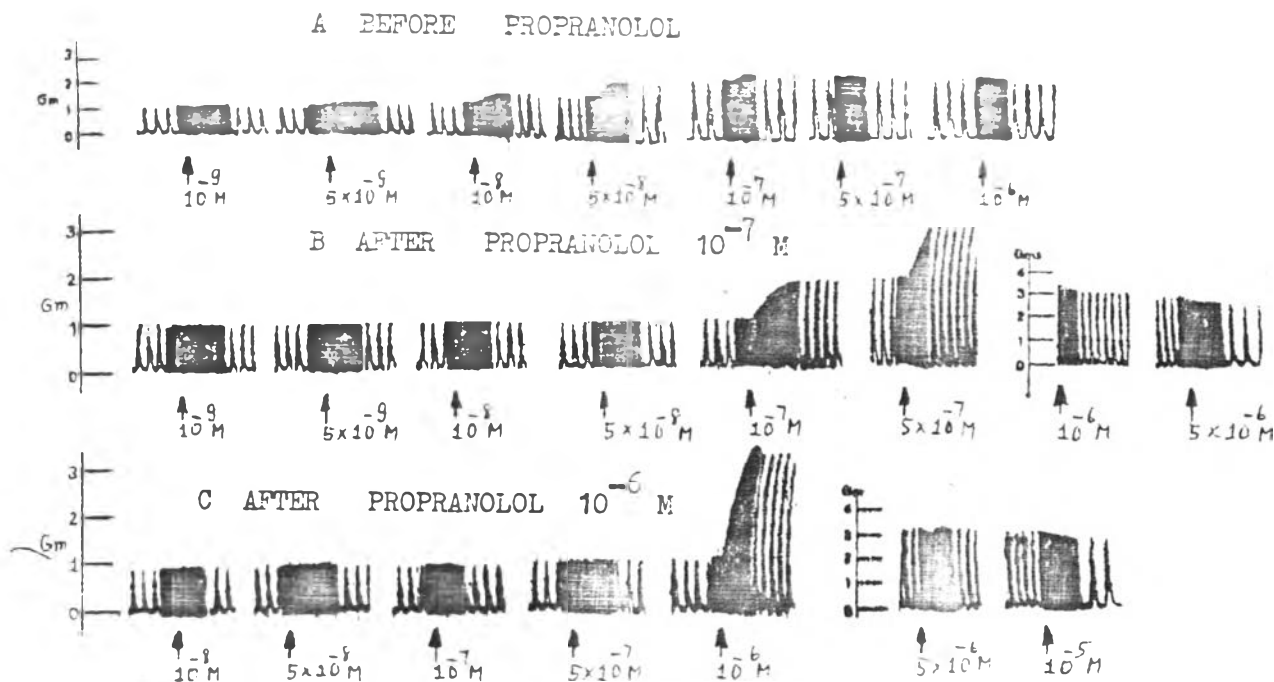


FIG. 7A The isolated spontaneously beating guinea pig right atria.

ISOPRENALINE

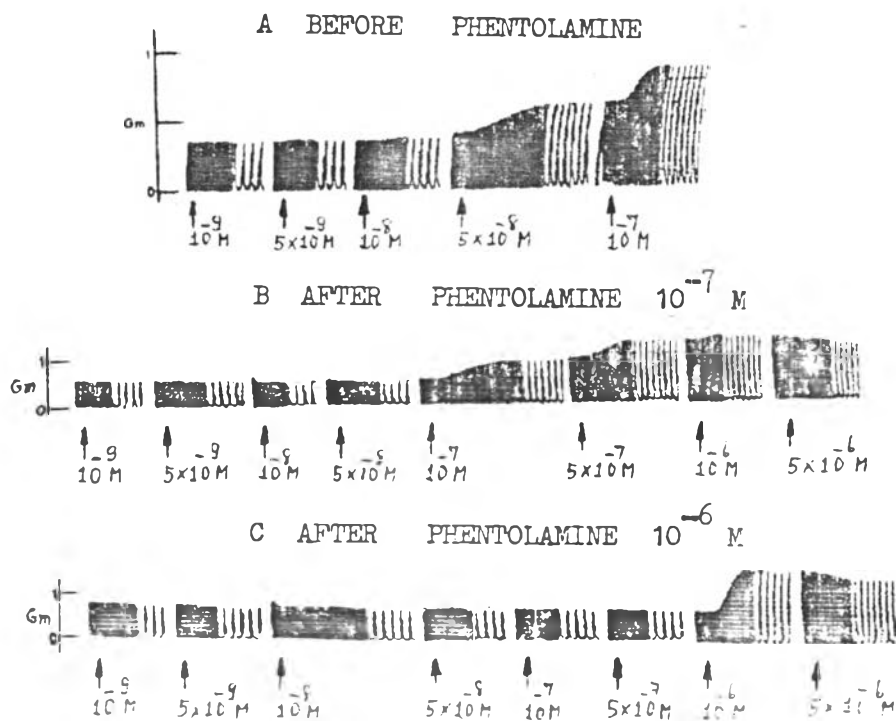


FIG. 7B The isolated spontaneously beating guinea pig right atria.

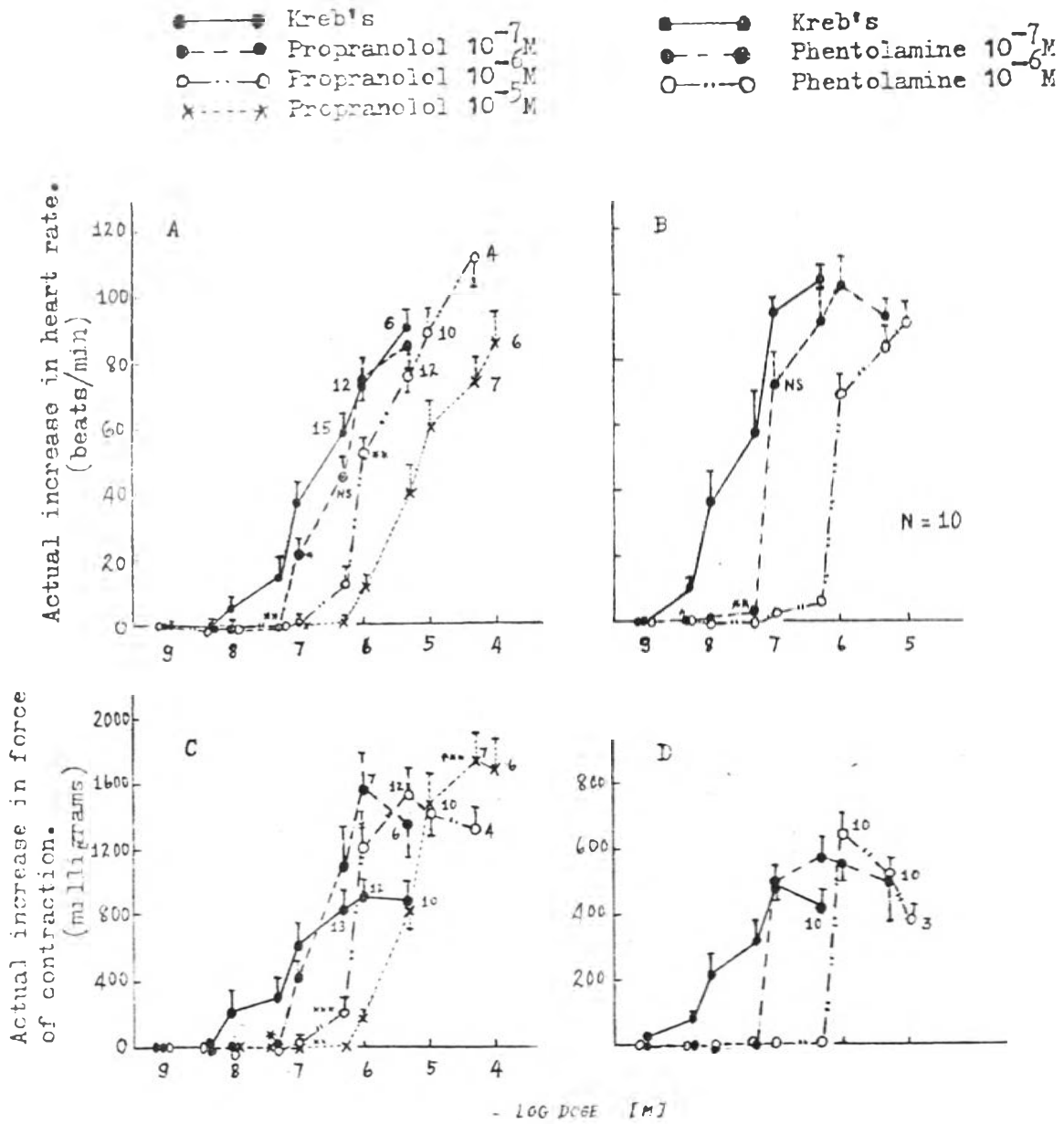


FIG. 8 Cumulative log dose response curve of isoprenaline in the absence and the presence of propranolol (A,C) or phentolamine (B,D) on the isolated spontaneously beating guinea pig right atria.

\*P < .05  
 \*\*P < .01  
 \*\*\*P < .001  
 NS = None significant

PHENYLEPHRINE

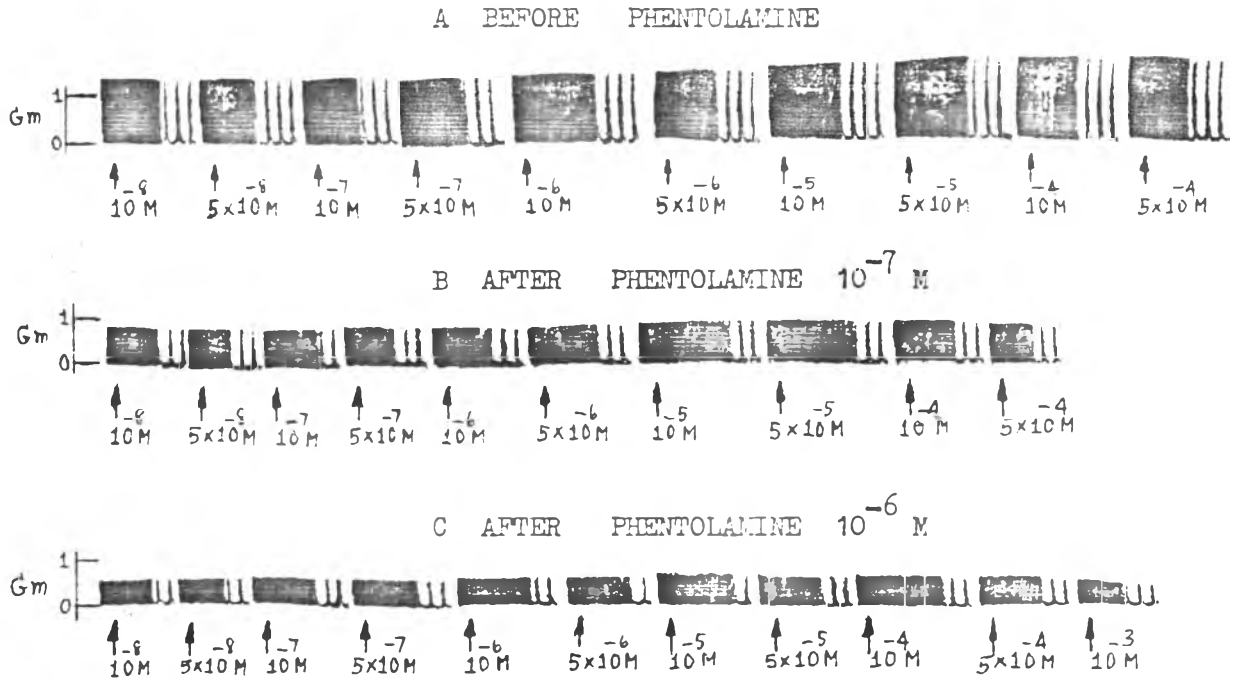


FIG. 9A The isolated electrically driven guinea pig left atria.

PHENYLEPHRINE

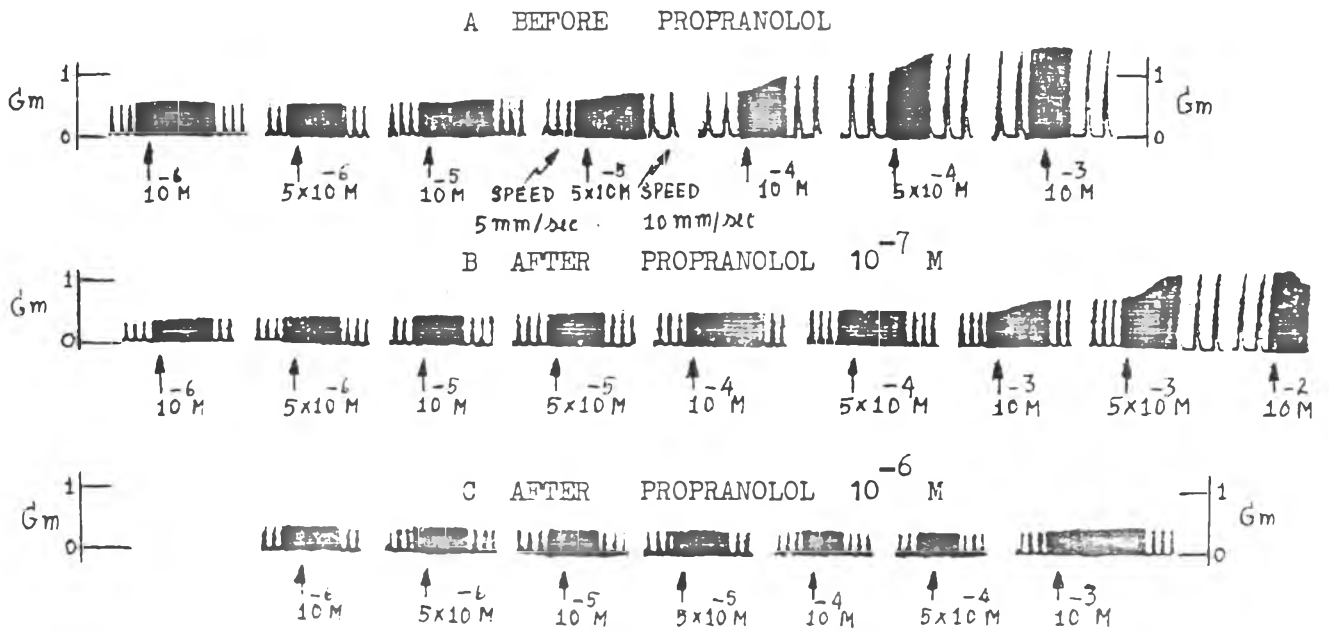


FIG. 9B The isolated electrically driven guinea pig left atria.



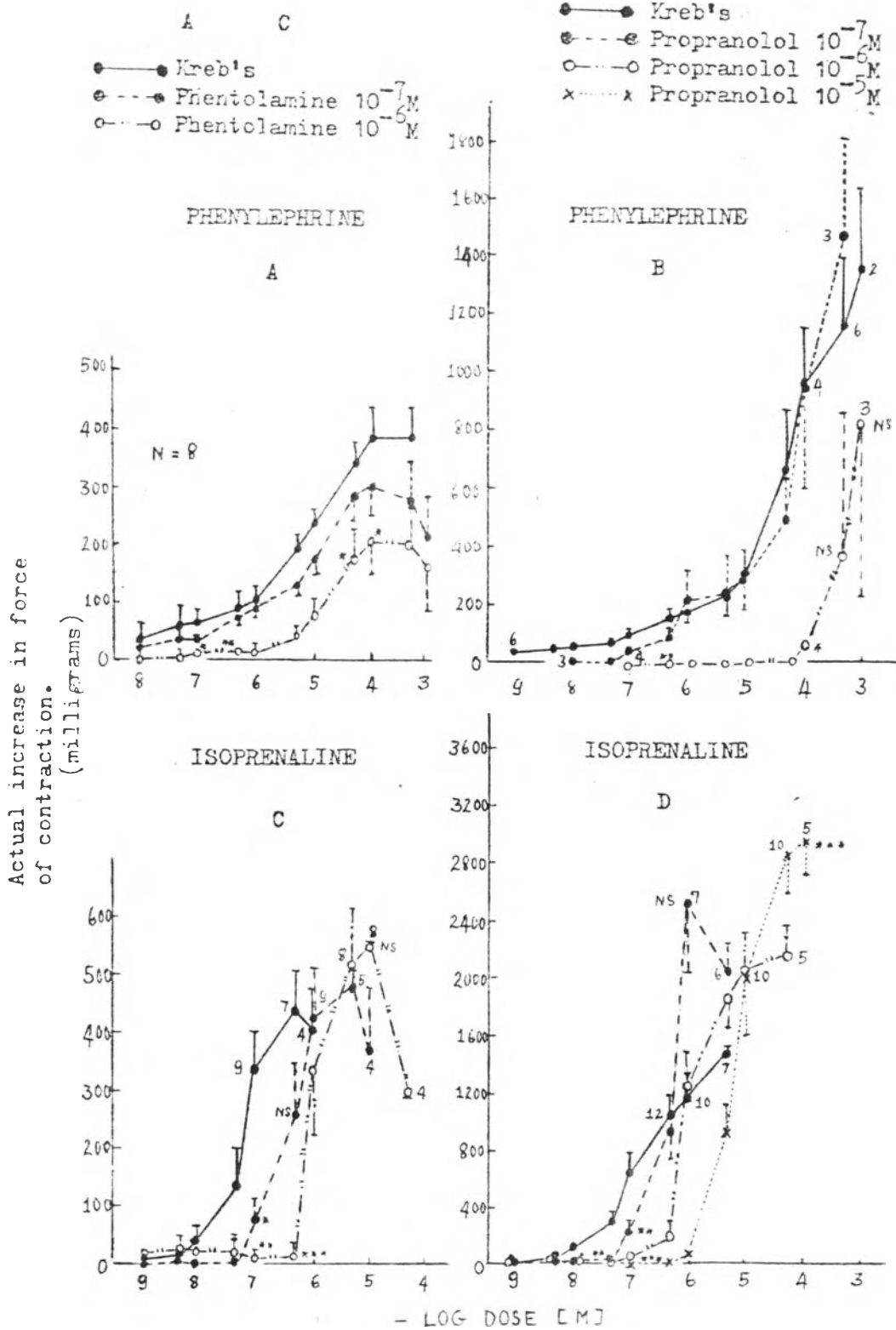


FIG. 10 Cumulative log dose response curve of phenylephrine(A,E) and isoprenaline(C,D) in the absence and the presence of phentolamine or propranolol on the isolated electrically driven guinea pig left atria.

\*P < .05  
 \*\*P < .01  
 \*\*\*P < .001  
 NS = None significant

## ISOPRENALINE

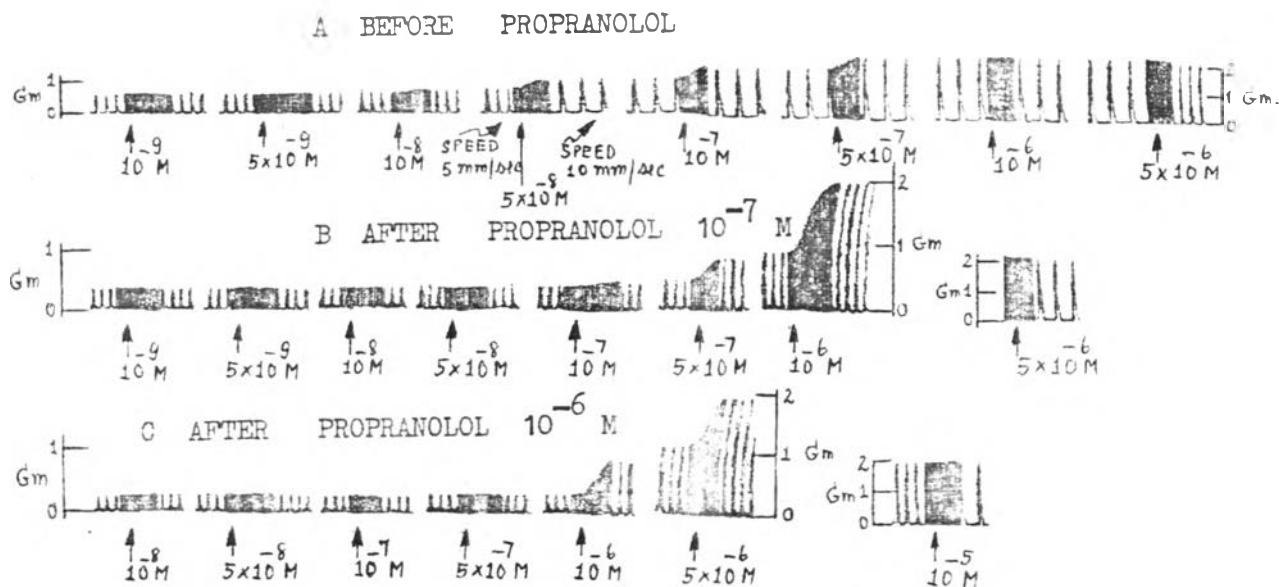


FIG. 11A The isolated electrically driven guinea pig left atria.

## ISOPRENALINE

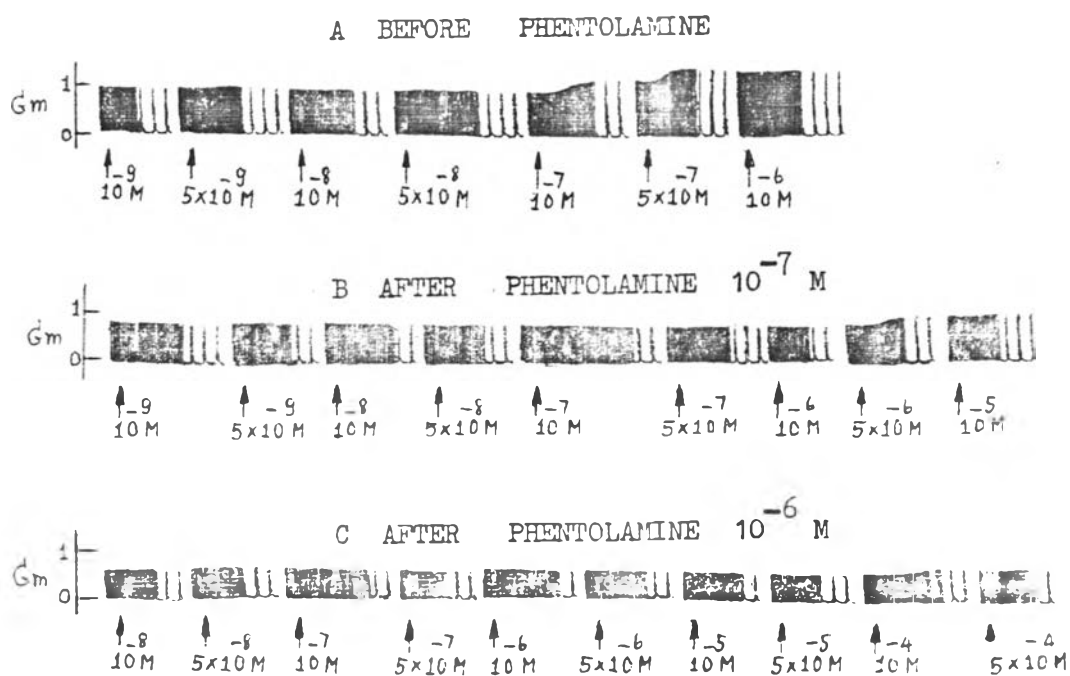


FIG. 11B The isolated electrically driven guinea pig left atria.

PHENYLEPHRINE

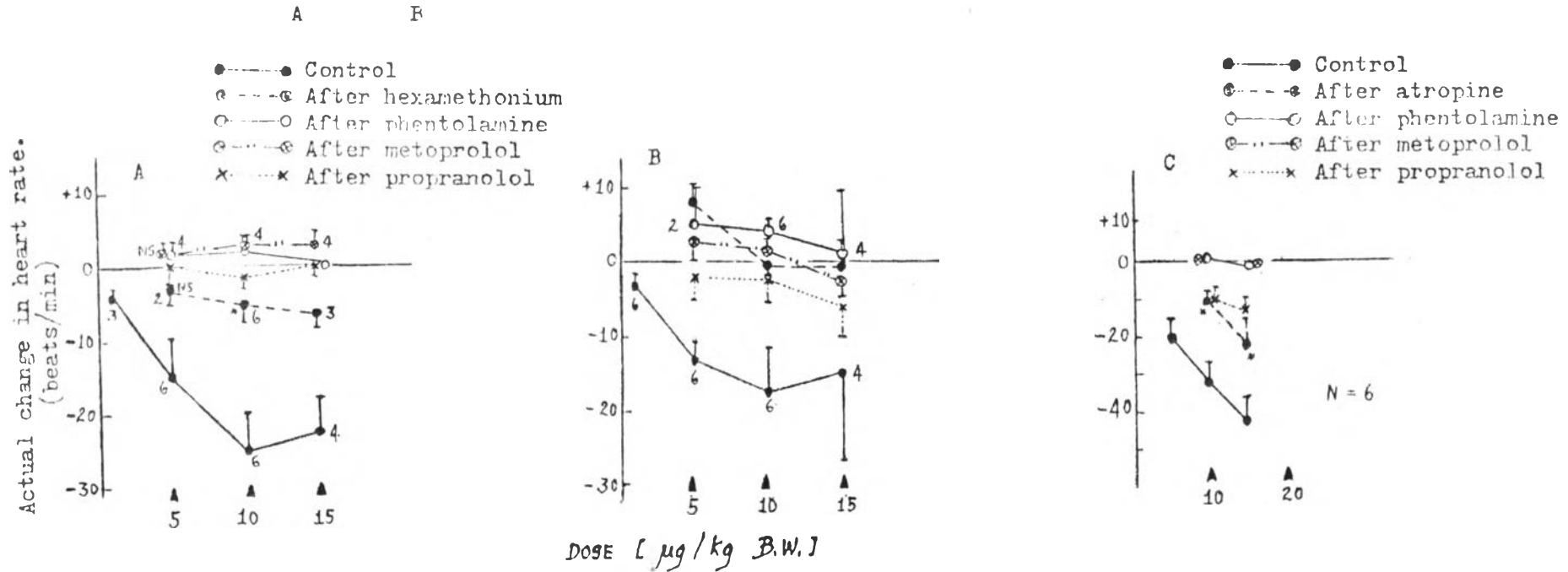


FIG. 12 Chronotropic effect of phenylephrine in the vagal intact dog pretreated with hexamethonium (A), the vagotomized dog pretreated with hexamethonium (B), the atropinized dog (C) and its effect after pretreatment with phentolamine, metoprolol and propranolol respectively.

\*P < .05  
 \*\*P < .01  
 \*\*\*P < .001  
 NS = None significant

PHENYLEPHRINE

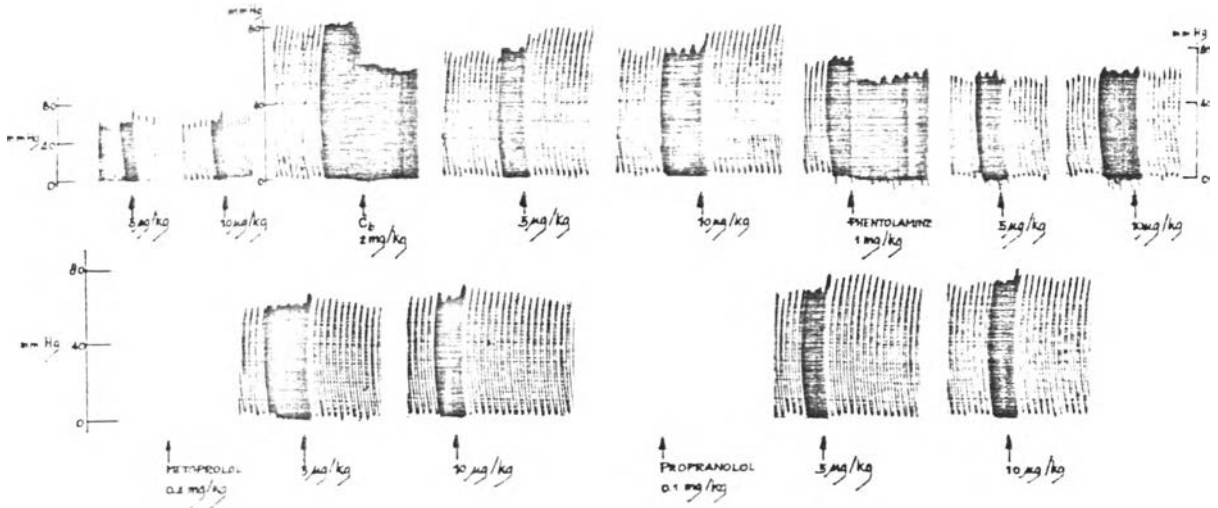


FIG. 13A Effect of phenylephrine on heart rate and left ventricular pressure in the vagal intact dog pretreated with hexamethonium and its effect after pretreatment with phentolamine, metoprolol and propranolol respectively.

PHENYLEPHRINE

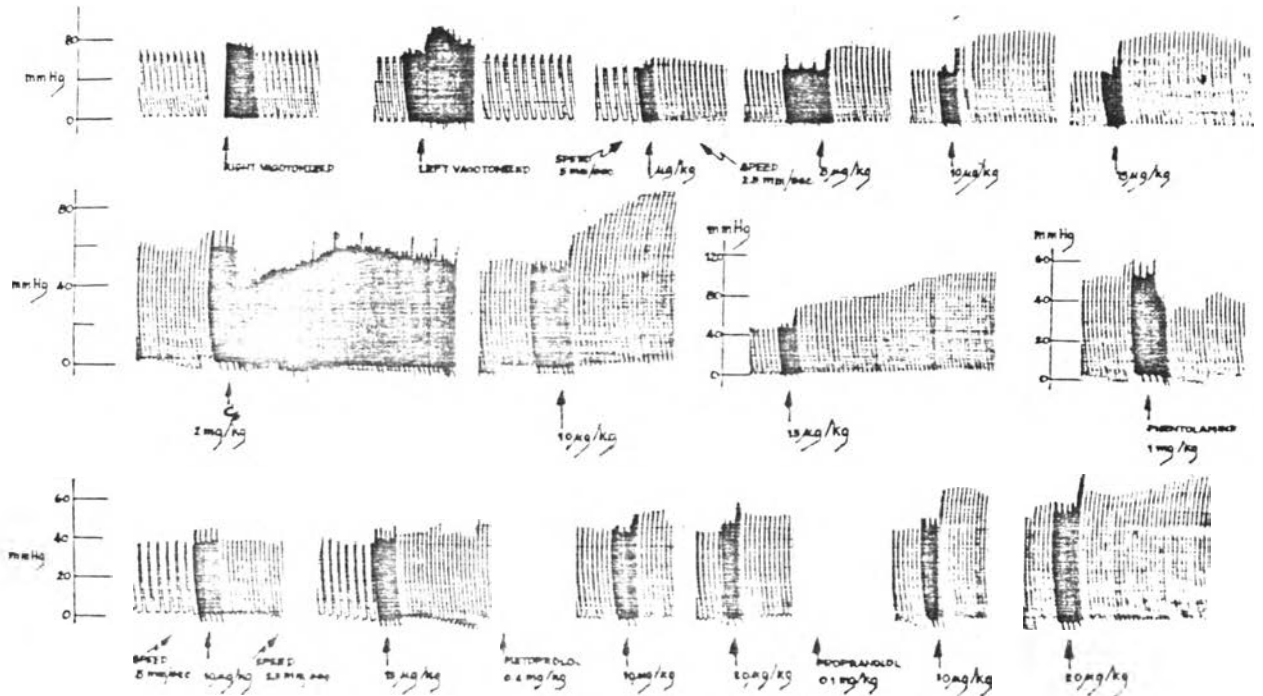


FIG. 13B Effect of phenylephrine on heart rate and left ventricular pressure in the vagotomized dog pretreated with hexamethonium and its effect after pretreatment with phentolamine, metoprolol and propranolol respectively.

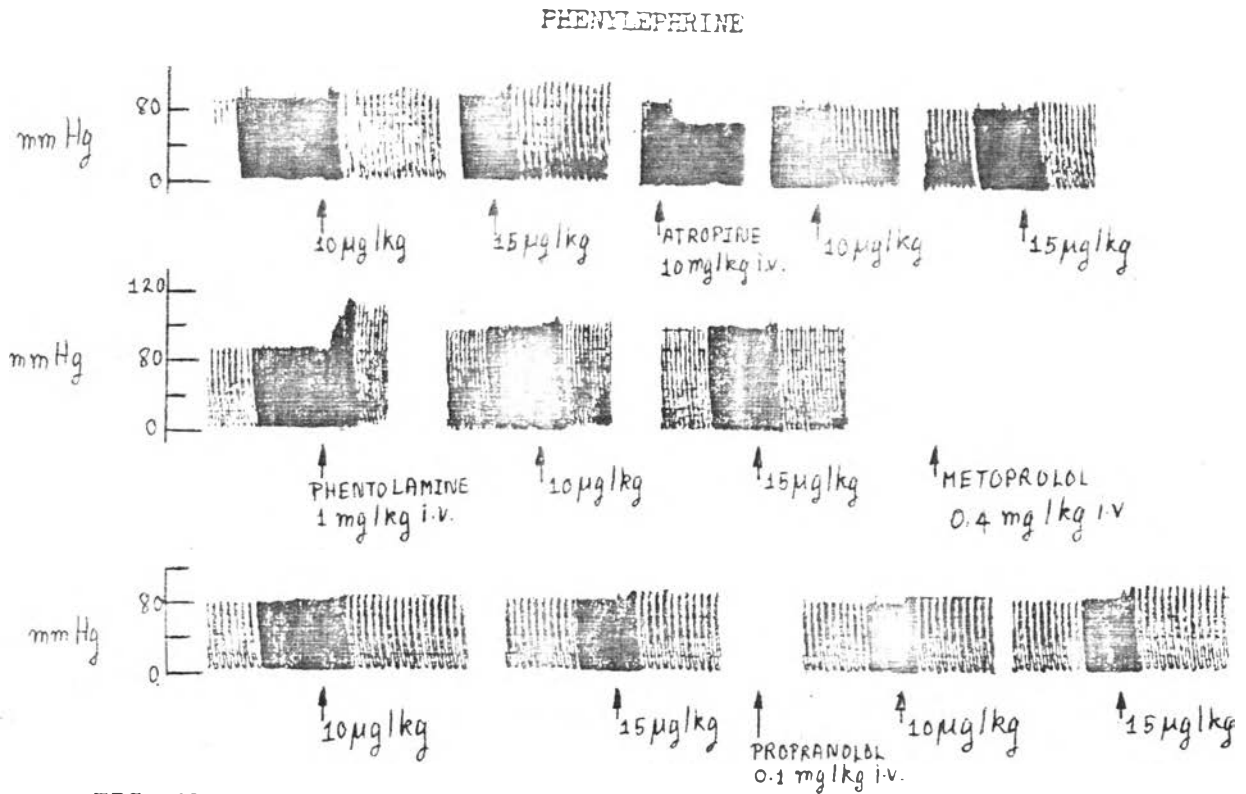


FIG. 13C Effect of phenylephrine on heart rate and left ventricular pressure in the atropinized dog and its effect after pretreatment with phentolamine, metoprolol and propranolol respectively.

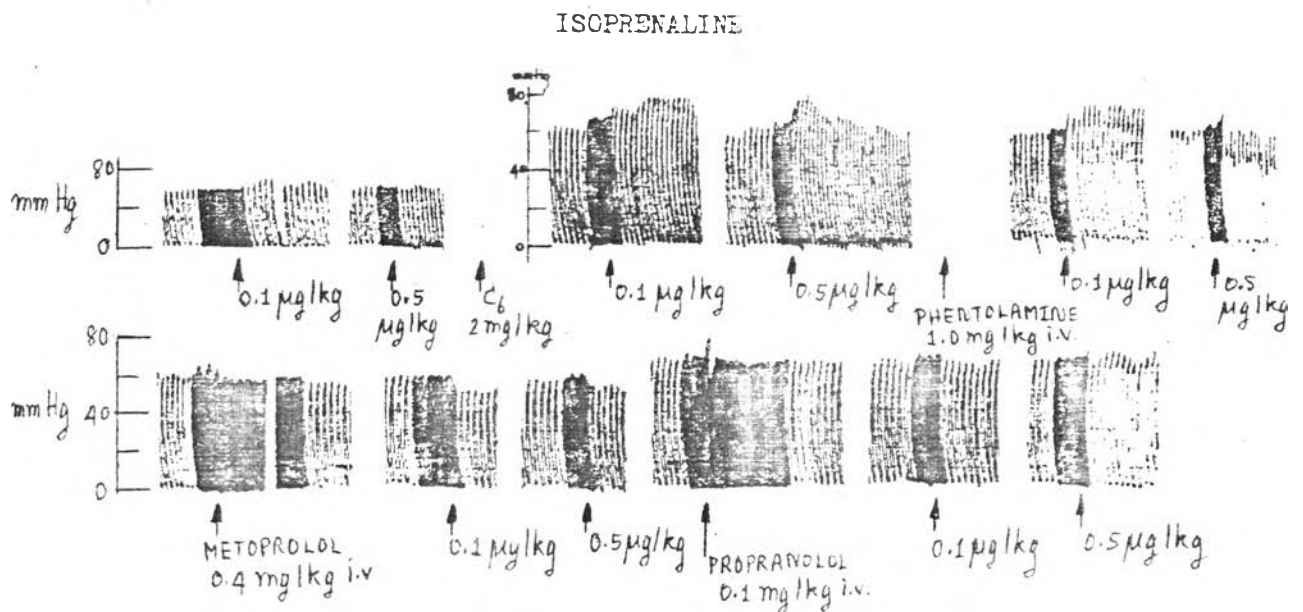


FIG. 15A Effect of isoprenaline on heart rate and left ventricular pressure in the vagal intact dog pretreated with hexamethonium and its effect after pretreatment with phentolamine, metoprolol and propranolol respectively.

PHENYLEPHRINE

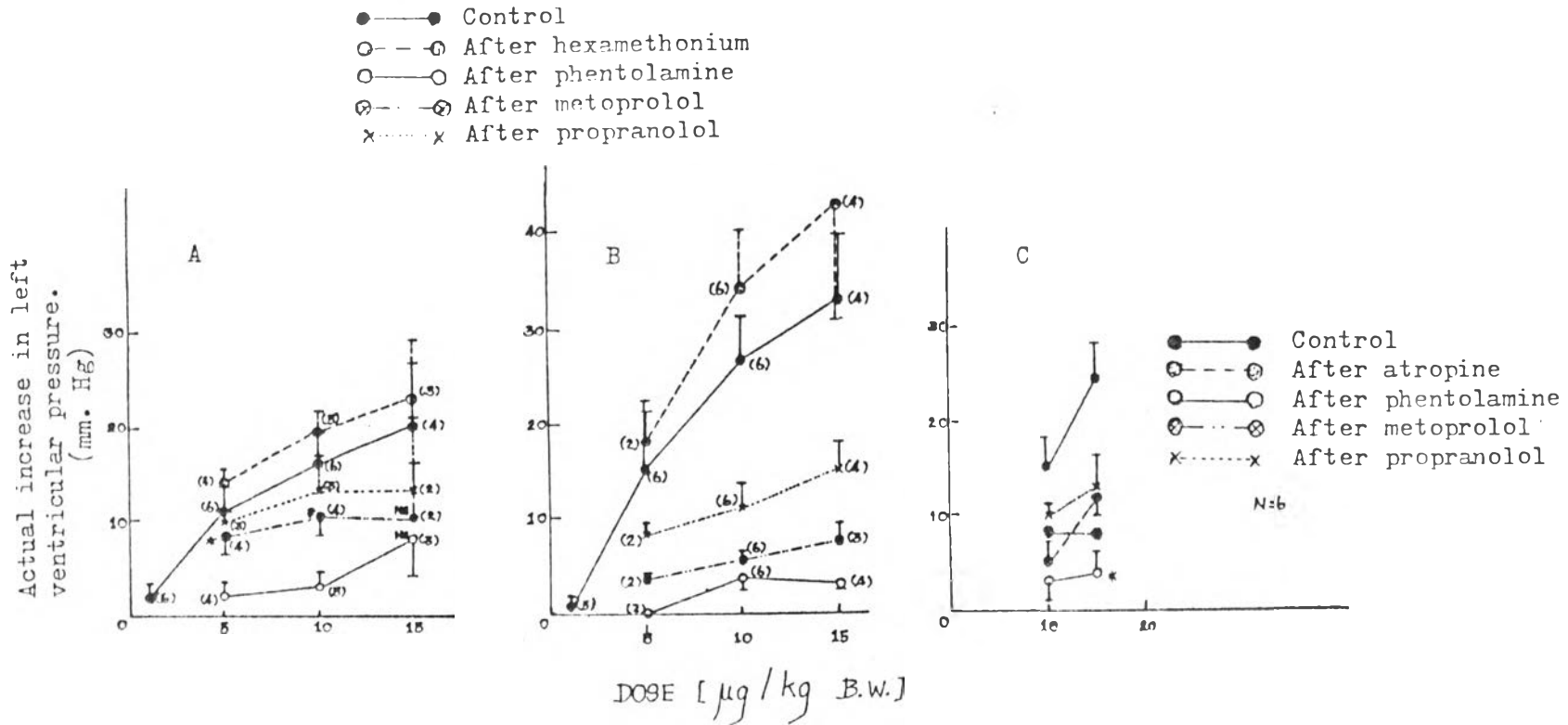


FIG. 14 Left ventricular pressure of phenylephrine in the vagal intact dog pretreated with hexamethonium (A), the vagotomized dog pretreated with hexamethonium (B), the atropinized dog (C) and its effect after pretreatment with phentolamine, metoprolol and propranolol respectively.

\*P < .05  
 \*\*P < .01  
 \*\*\*P < .001  
 NS = None significant

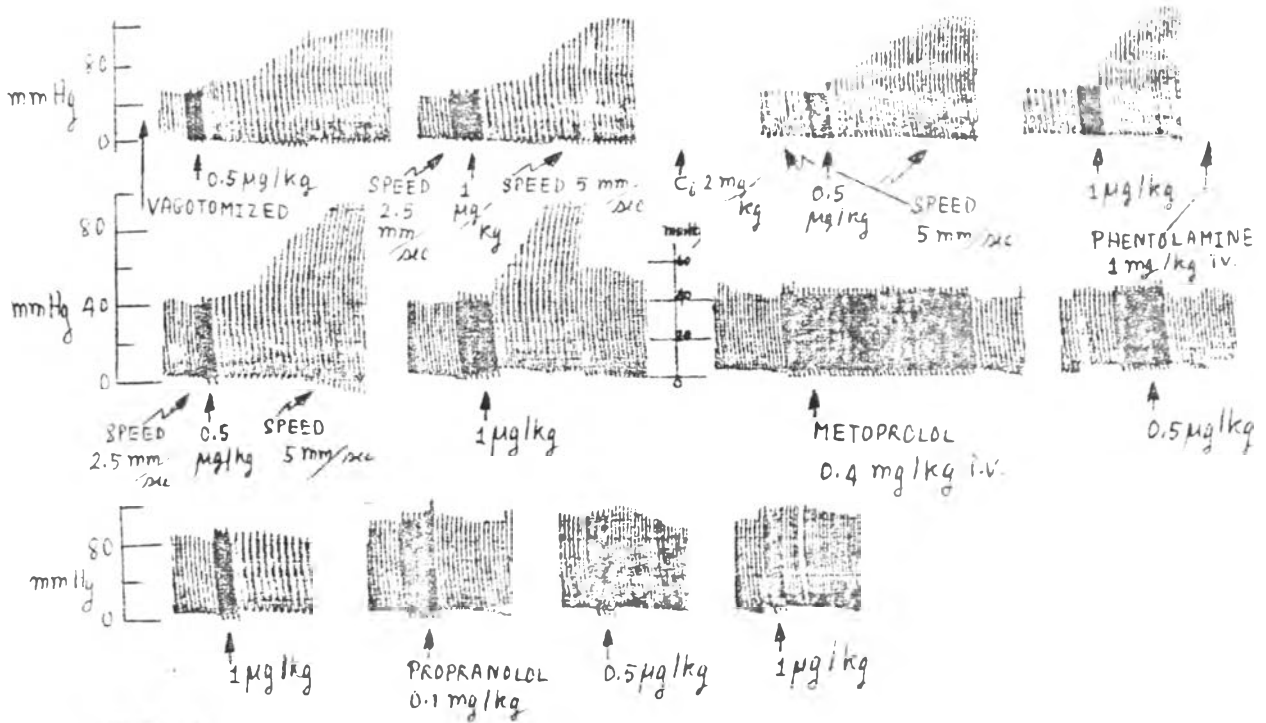


FIG. 15B Effect of isoprenaline on heart rate and left ventricular pressure in the vagotomized dog pretreated with hexamethonium and its effect after pretreatment with phentolamine, metoprolol and propranolol respectively.

ISOPRENALINE

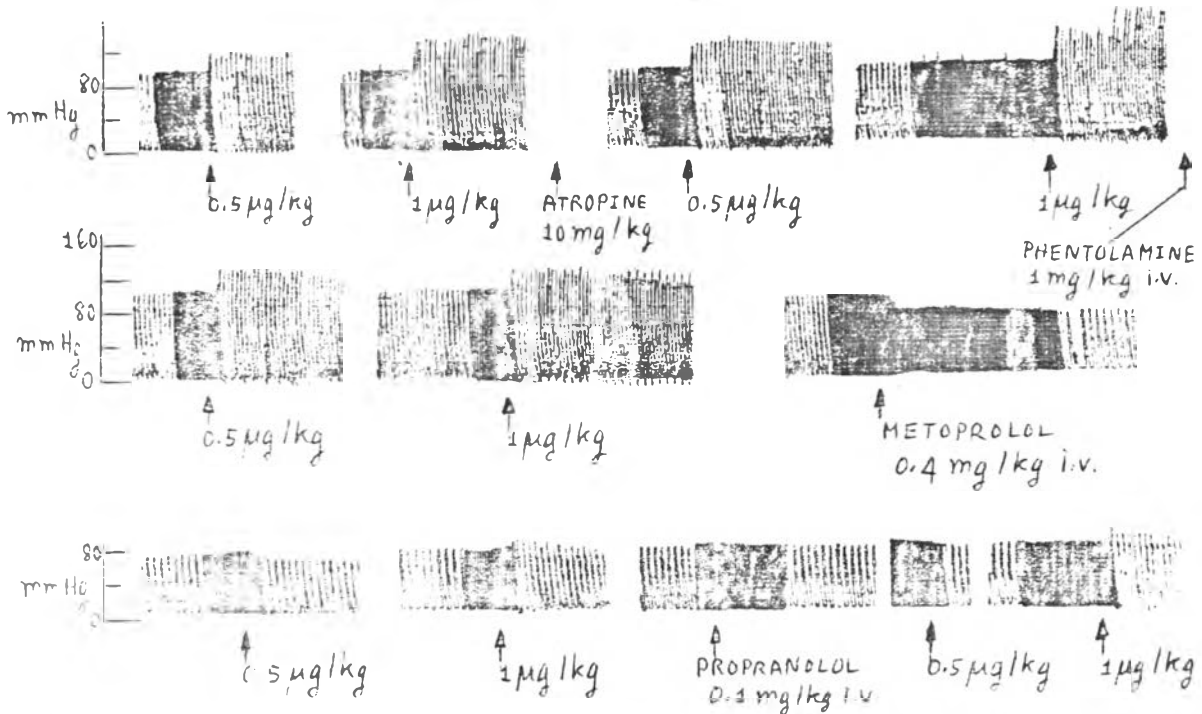


FIG. 15C Effect of isoprenaline on heart rate and left ventricular pressure in the atropinised dog and its effect after pretreatment with phentolamine, metoprolol and propranolol respectively.

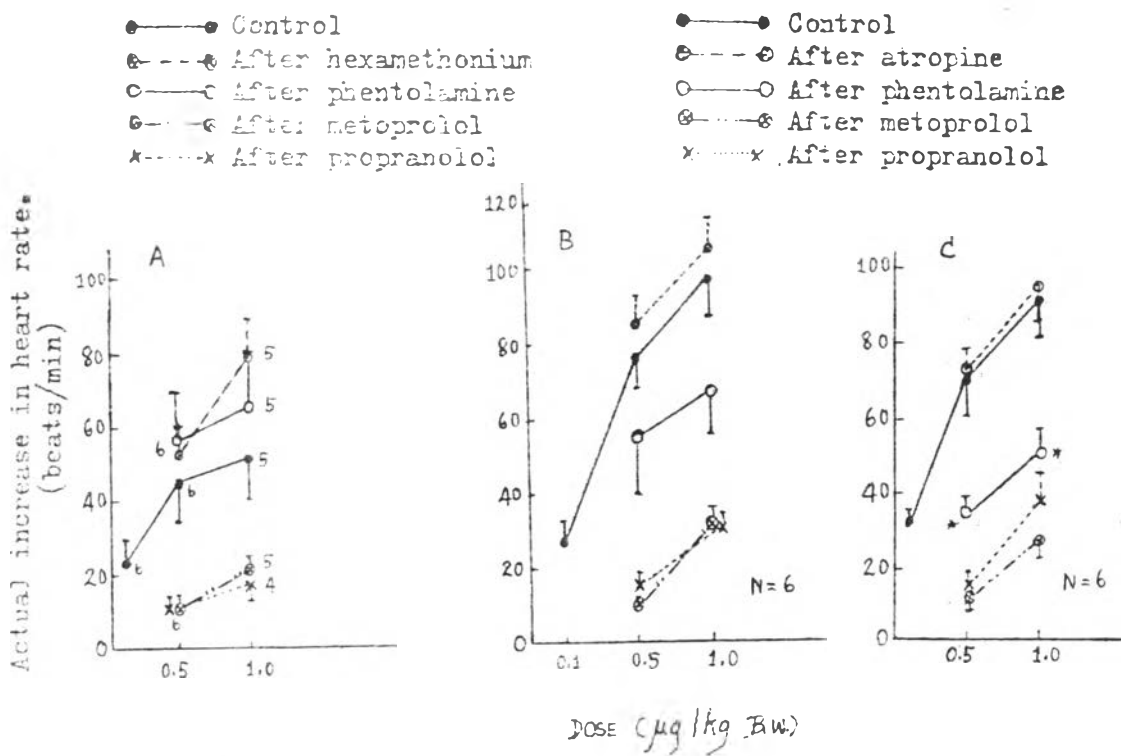


FIG. 16 Chronotropic effect of isoprenaline in the vagal intact dog pretreated with hexamethonium (A), the vagotomized dog pretreated with hexamethonium (B), the atropinized dog (C) and its effect after pretreatment with phentolamine, metoprolol and propranolol respectively.

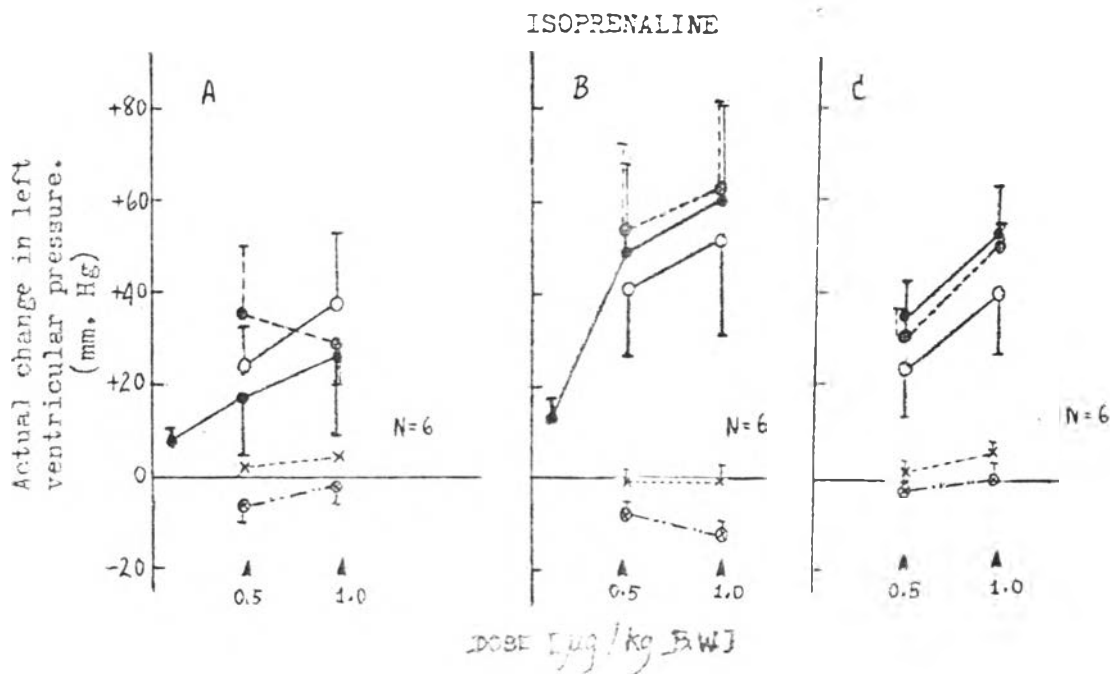


FIG. 17 Left ventricular pressure of isoprenaline in the vagal intact dog pretreated with hexamethonium (A), the vagotomized dog pretreated with hexamethonium (B), the atropinized dog (C) and its effect after pretreatment with phentolamine, metoprolol and propranolol respectively.



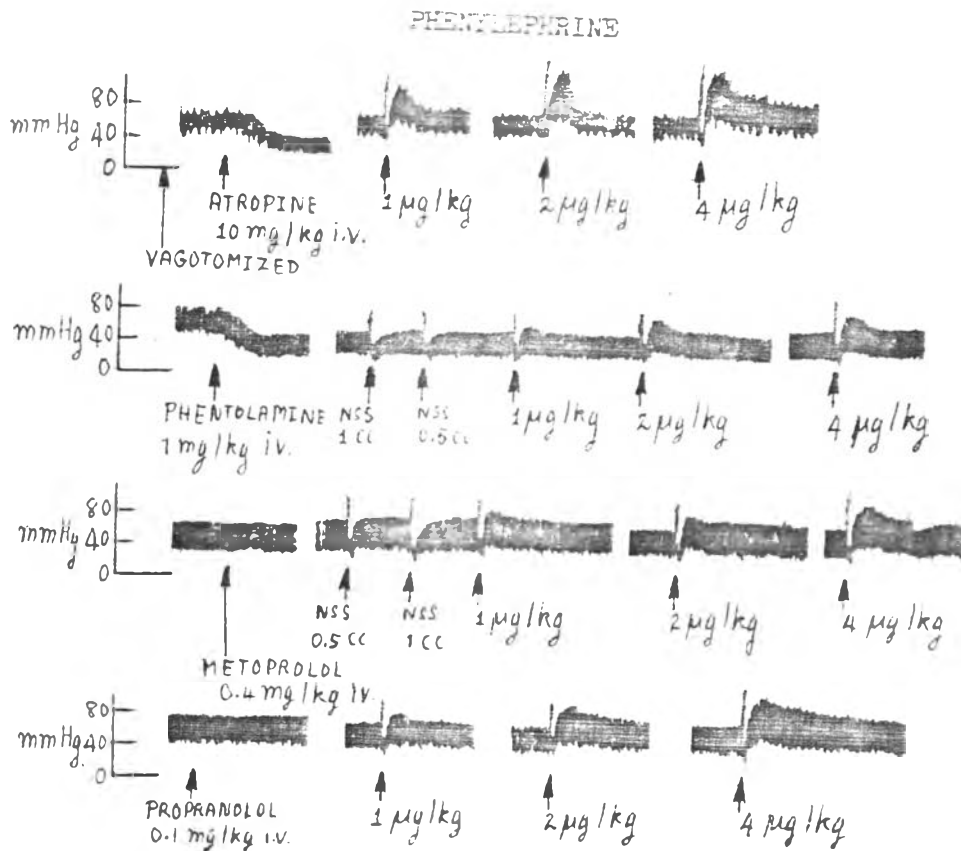


FIG. 18 Effect of phenylephrine on the peripheral resistance in the right hind limb of vagotomized-atropinised dog.

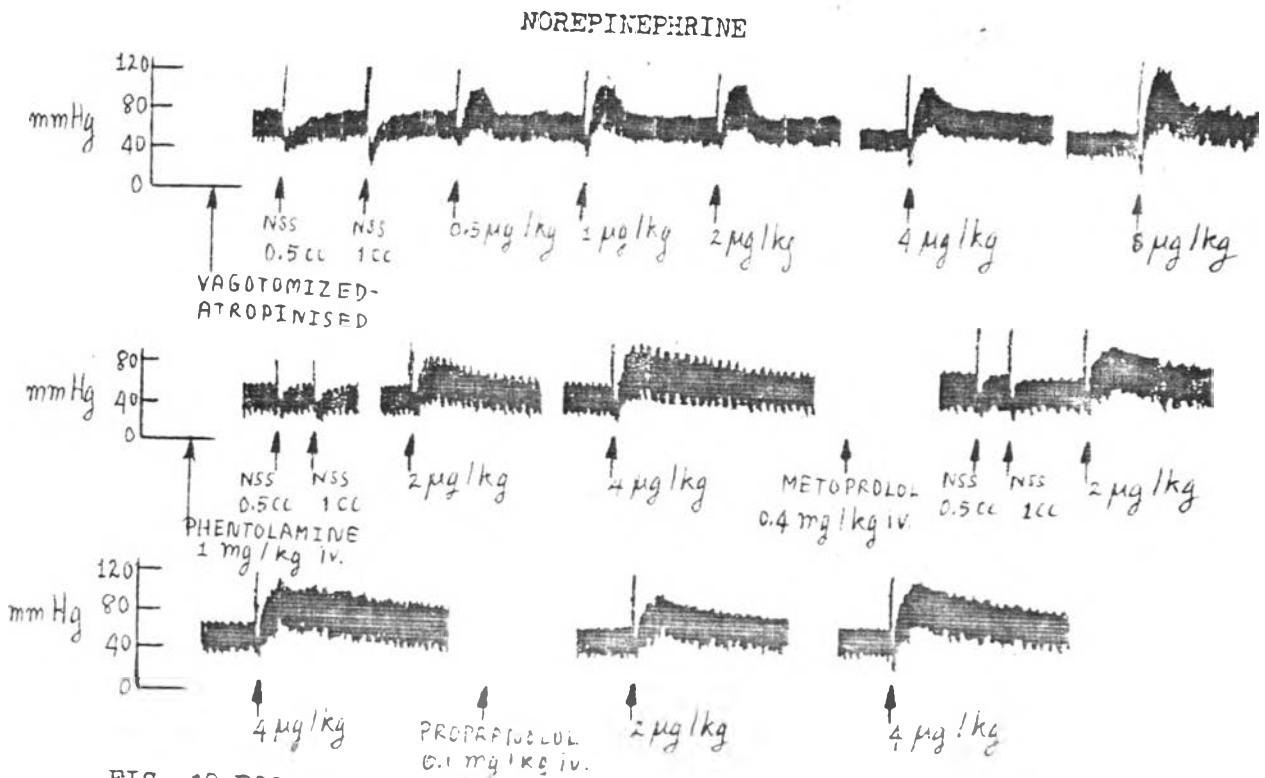


FIG. 19 Effect of norepinephrine on the peripheral resistance in the right hind limb of vagotomized-atropinised dog.

ISOPRENALINE

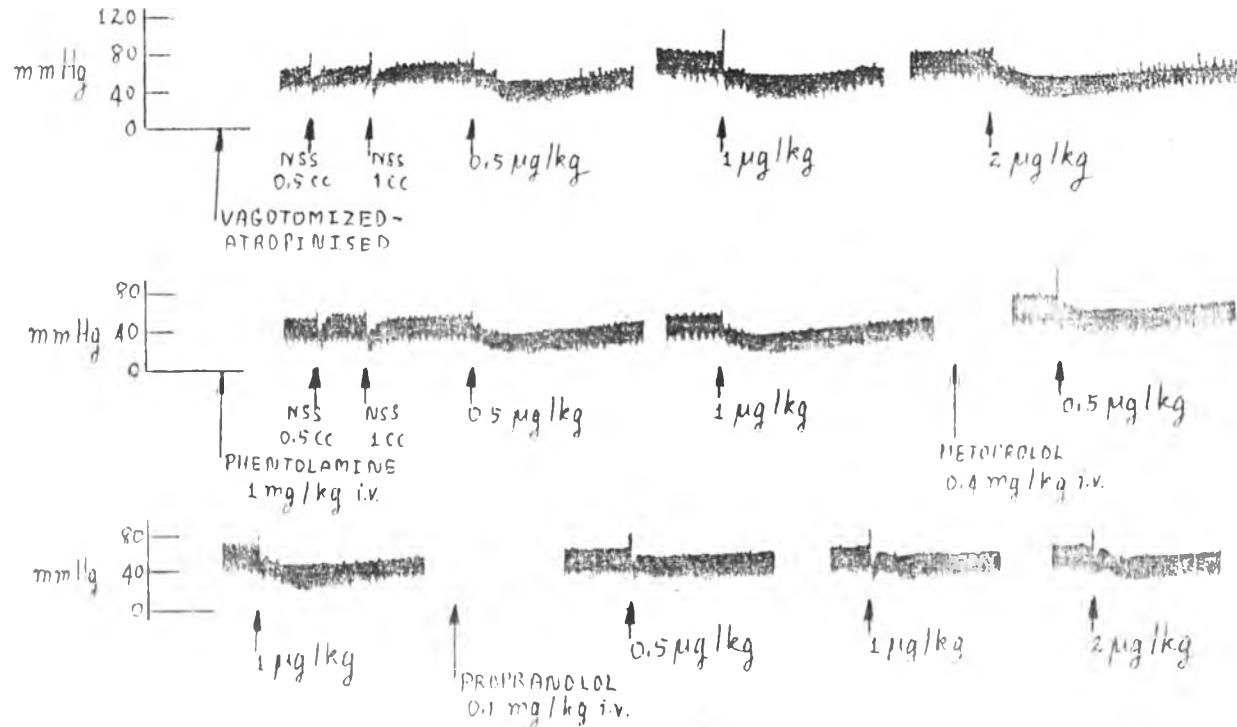


FIG. 20 Effect of isoprenaline on the peripheral resistance in the right hind limb of vagotomized-atropinised dog and its effect after pretreatment with phentolamine, metoprolol and propranolol respectively.

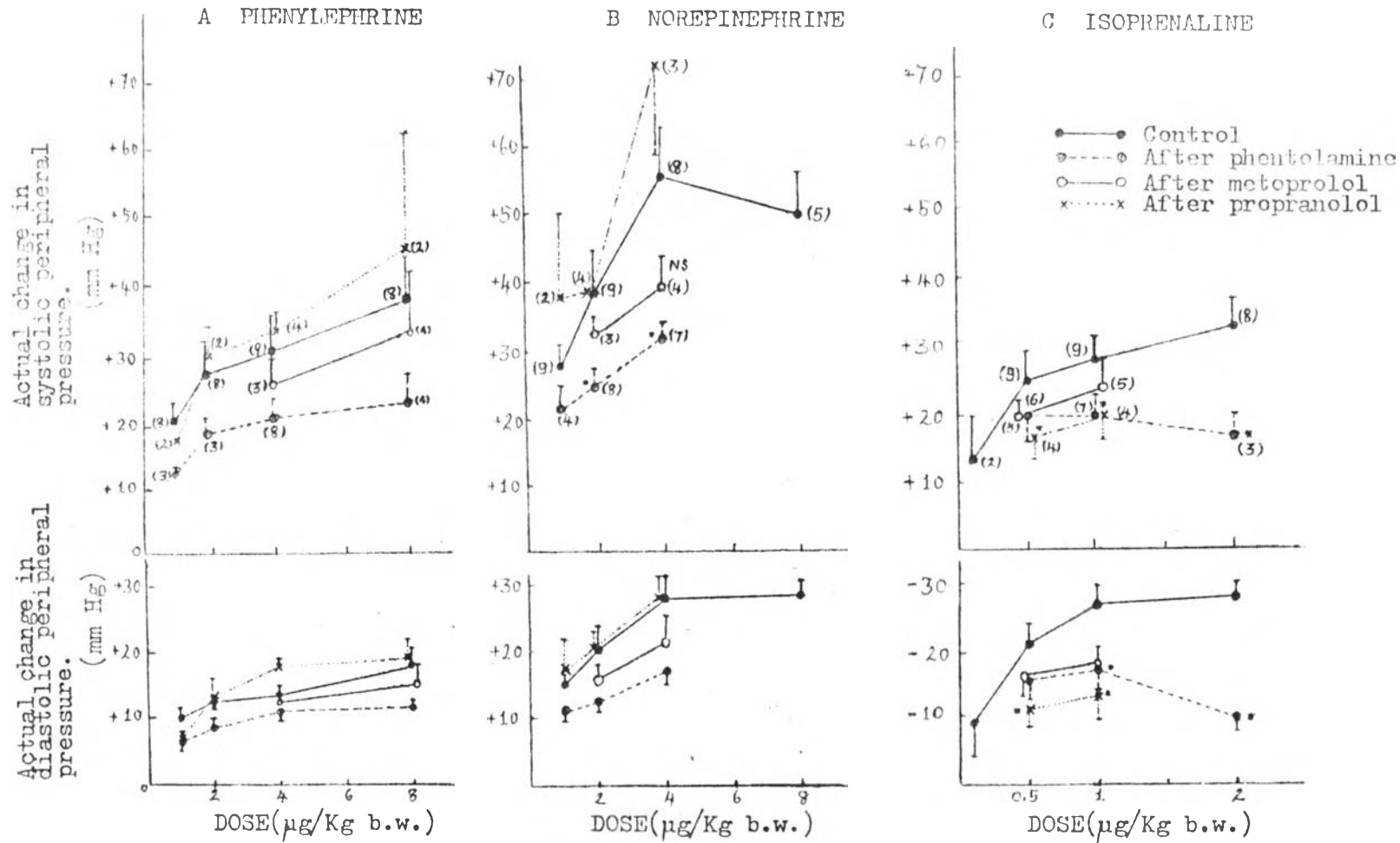


FIG. 21 Peripheral resistance of phenylephrine(A), norepinephrine(B), isoprenaline(C) in the right hind limb of vagotomized-atropinised dog and its effect after pretreatment with phentolamine, metoprolol and propranolol respectively.

\*P < .05  
 \*\*P < .01  
 \*\*\*P < .001  
 NS = None significant

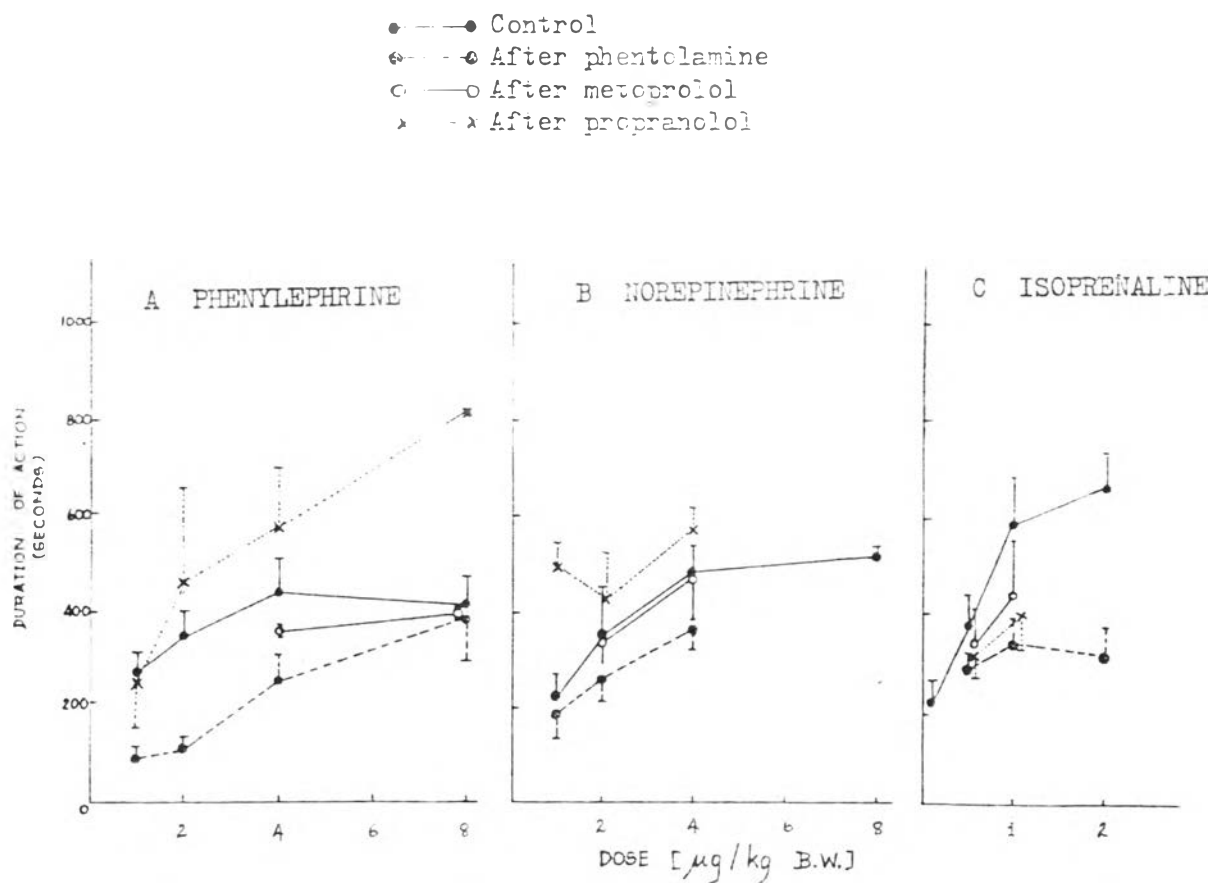


FIG. 22 Effect of pretreatment with phentolamine, metoprolol and propranolol on the duration of action of phenylephrine(A), norepinephrine(B), isoprenaline(C) in the right hind limb of vagotomized-atropinized dog.

\*P < .05

\*\*P < .01

\*\*\*P < .001

NS = None significant

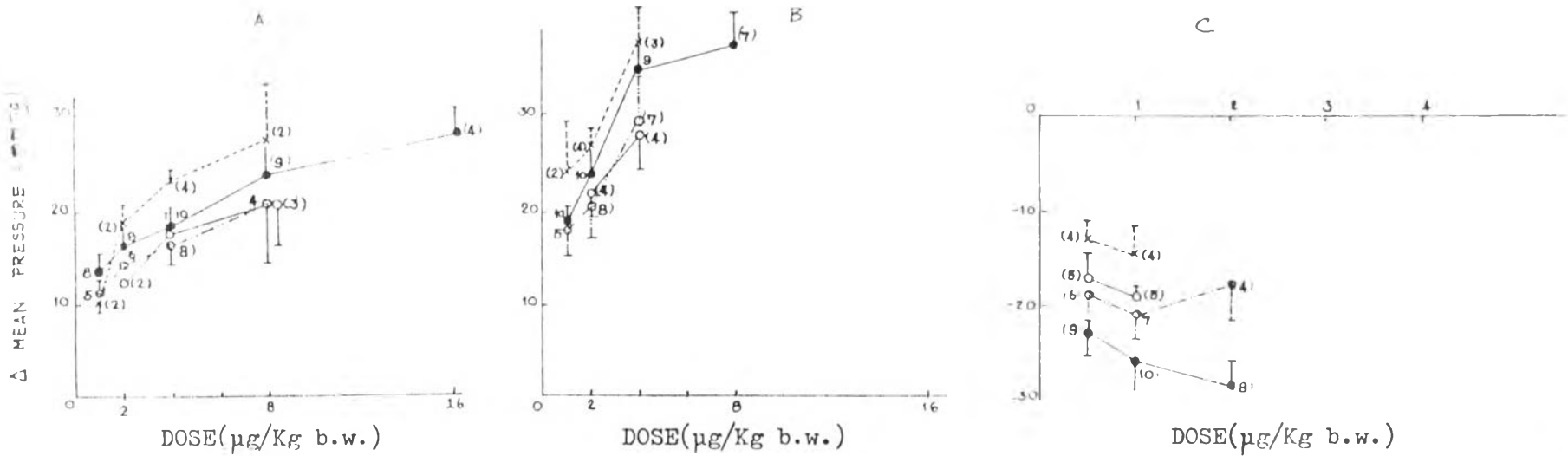


FIG. 23 MEAN PRESSURE OF PHENYLEPHRINE (A), NOREPINEPHRINE (B), ISOPRENALINE (C) IN THE RIGHT HIND LIMB OF VAGOTOMIZED -ATROPINISED DOGS

AND ITS EFFECT AFTER PRETREATMENT WITH PENTOLAMINE, METOPROLOL AND PROPRANOLOL RESPECTIVELY.

- — ● CONTROL
- — ○ AFTER METOPROLOL
- - - ● AFTER PENTOLAMINE
- x - - x AFTER PROPRANOLOL

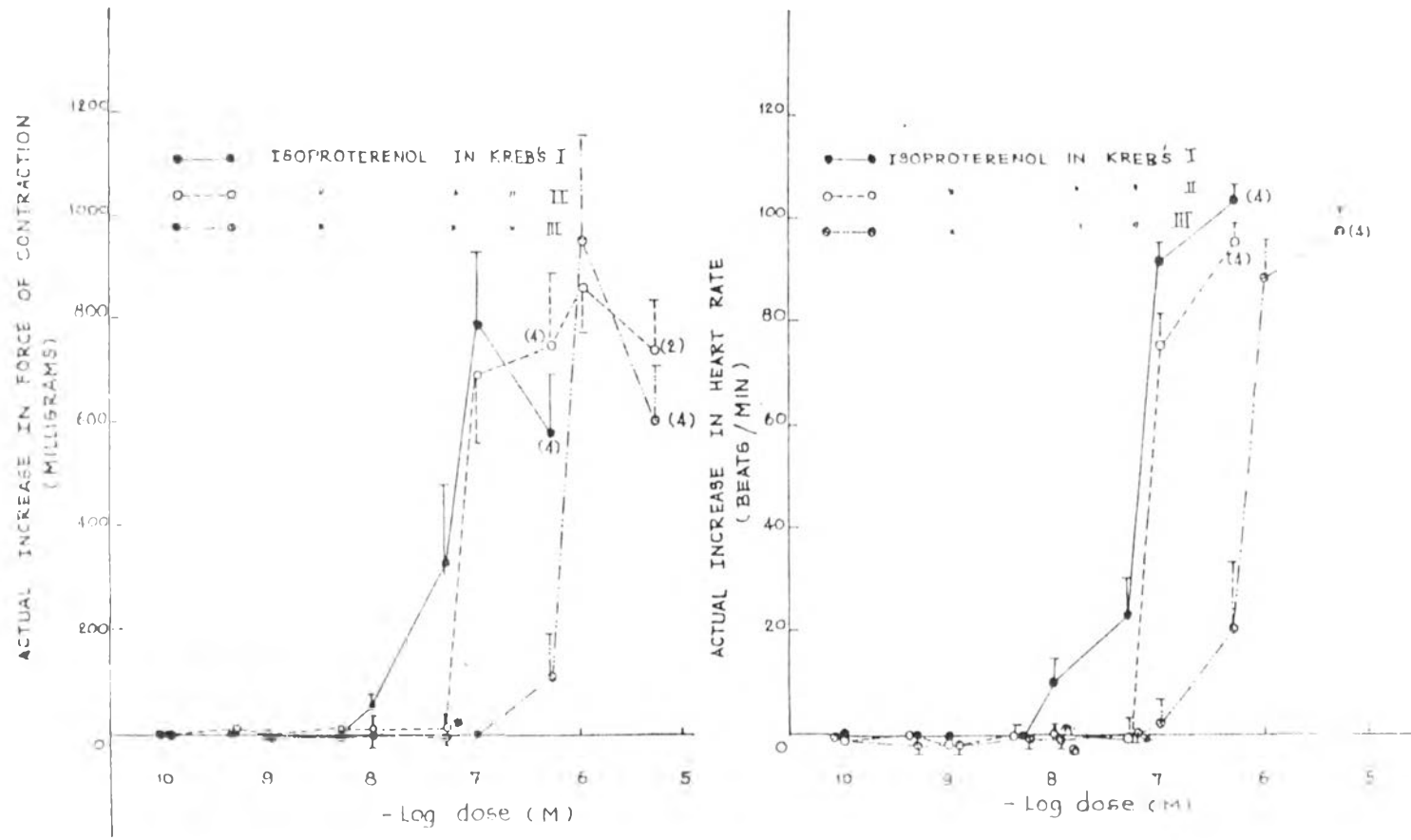


FIG. 24 CUMULATIVE LOG DOSE RESPONSE CURVE OF ISOPRENALINE ON ISOLATED SPONTANEOUSLY BEATING GUINEA PIG RIGHT ATRIA