

Modification of the Hypertensive Effect of Metaraminol

Metaraminol (Aramine) is an agent with well-known potent sympathomimetic properties^{1,2}. However, the precise mechanism of its hypertensive effect is not clear. Recently the ability of metaraminol to reduce catecholamine tissue levels in a number of species was described^{3,4}, suggesting this to be the mechanism of its hypertensive action⁵. Meanwhile, a direct pressor effect of metaraminol on the blood vessels has not been excluded⁶.

Methods. 35 albino rats of either sex, weighing 160–240 g were anaesthetized with 100 mg/kg kemithal i.p. and 750 mg/kg urethane s.c. The systemic arterial pressure was recorded by the method of CONDON⁷. Substances were injected into the jugular vein through a small polyethylene catheter of 0.5 mm diameter.

Results. To the first group of 8 rats 0.2 γ adrenaline (1), 0.2 γ noradrenaline (2) or 15 γ metaraminol (3) were injected and the pressor responses were recorded (Figure 1A). After that, 10 mg/kg bretylium were given to the same animals (between A and B). Adrenaline, noradrenaline and metaraminol repeated 20 min after bretylium provoked an increased pressor response (Figure 1B). Similar results were obtained in a second group of 8 rats, where, instead of bretylium, guanethidine was given.

In the next group (of 12 rats), following the administration of 0.2 γ adrenaline (1), 0.2 γ noradrenaline (2) or 15 γ metaraminol (3), an adrenergic blockade was produced by the injection of dibenamine or dibenzylamine, both of them in a dose of 10 mg/kg. There was a partial blockade of metaraminol pressor effect, as well as of adrenaline and noradrenaline effects, produced by pretreatment with dibenamine. However, the blockade of the pressor responses to these drugs following pretreatment with dibenzylamine was complete (Figure 2).

Similar results were observed in another group (of 7 rats) pretreated both with 10 mg/kg bretylium (between A and B) and with the same dose of dibenzylamine (between B and C, Figure 3).

The inhibition of metaraminol, adrenaline or noradrenaline pressor effects by dibenzylamine in animals in which the hypertensive action had been previously potentiated with bretylium was similar to those in which such a pretreatment had not been done.

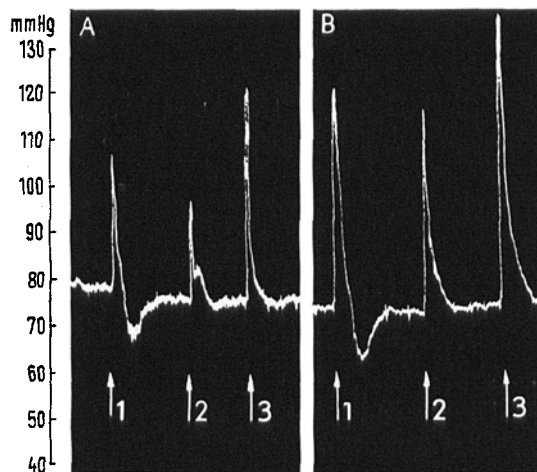


Fig. 1

Discussion. It is well known that chemical sympathectomy, produced in our experiments by bretylium or guanethidine, leads to the hypersensitivity of effector cells to the injected adrenaline and noradrenaline. The pressor response to administered metaraminol was also potentiated in our experiments. One of the possible explanations for these results is that metaraminol is capable of overcoming the action of bretylium and releasing the endogenous catecholamine stores to produce a hypertensive effect.

The administration of adrenergic blocking agents inhibited the pressor response of metaraminol as well as

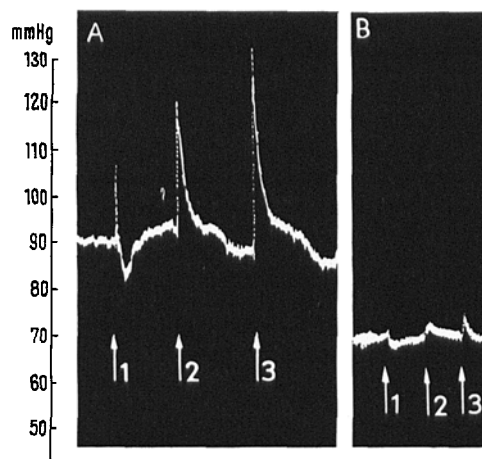


Fig. 2

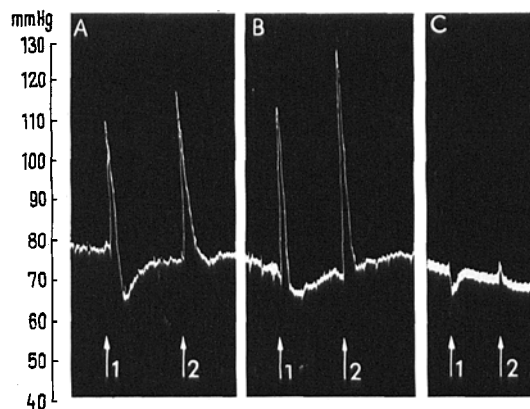


Fig. 3

- ¹ M. H. WEIL, *Am. J. Med. Sci.* **230**, 357 (1955).
- ² Council on Drugs, American Medical Association; *J. Am. med. Assoc.* **163**, 1482 (1957).
- ³ S. UDENFRIEND and P. ZALTZMAN-NIRENBERG, *J. Pharmacol. exp. Therap.* **138**, 194 (1962).
- ⁴ G. L. GESSA, E. COSTA, R. KUNTZMAN, and B. B. BRODIE, *Life Sci.* No. 8, 353 (1962).
- ⁵ D. C. HARRISON, C. A. CHIDSEY, and E. BRAUNWALD, *Ann. int. Med.* **59**, 297 (1963).
- ⁶ J. H. BURN and M. J. RAND, *Brit. Med. J.* **1**, 394 (1959).
- ⁷ N. E. CONDON, *Brit. J. Pharmacol.* **6**, 19 (1951).

that of adrenaline or noradrenaline. The most likely reason for such results is that adrenaline and noradrenaline, released following an injection of metaraminol, are unable to act on the blocked adrenergic receptors.

Zusammenfassung. Bretylium und Guanethidin potenzieren den Pressoreffekt von Metaraminol, Adrenalin und Noradrenalin, während Dibenzylin die Wirkung dieser Amine auf den Blutdruck der Ratten hemmt. Dies be-

stätigt die Vorstellung, dass Metaraminol eine Hypertension überwiegend indirekt durch Befreiung von endogenen Katecholamindepots auslöst.

D. STOJANOVA, E. GLAVAŠ,
T. TRAJKOV, and B. NIKODIJEVIČ

Department of Pharmacology, Medical Faculty,
University of Skopje (Yugoslavia), July 24, 1964.

Protection contre l'épilation par la cystamine après irradiation locale chez le rat

SMOLIAR¹ a étudié l'effet radioprotecteur de la cystéamine chez le rat en fonction du temps séparant l'injection du protecteur du début de l'irradiation totale aux rayons X; son test était la mortalité. Il a montré que l'effet de la cystéamine faible après 2 min, atteint un maximum 45 min après l'injection en passant par un plateau entre 10 et 30 min, pour retomber ensuite fortement après 60 min. LELIEVRE et BETZ² dosant les groupements thiols et disulfures libres et fixés sur des protéines dans le sang et les tissus après injection de cystamine, ont trouvé que ces groupements se fixent rapidement sur les protéines mais que la quantité fixée diminue rapidement, tandis que les groupements thiols et disulfures libres augmentent progressivement jusqu'à atteindre un maximum dans le sang entre 30 et 45 min. Cette réapparition de groupements soufrés libres dans le sang pourrait peut-être être mise en corrélation avec l'évolution du pouvoir protecteur après injection de cystéamine trouvée par SMOLIAR¹. Etant donné l'importance de ces observations au point de vue de l'étude de la protection par la cystamine et la cystéamine nous avons recherché l'action protectrice de la cystamine en fonction du temps en utilisant comme test l'effet épilatoire des rayons X après irradiation locale; ceci d'autant plus que BACQ et HERVE³ ainsi que GRAYEVSKY et al.⁴ n'ont pas trouvé chez la souris les mêmes modifications du degré de protection lorsqu'on fait varier le temps entre l'injection et l'irradiation, de même que BETZ et al.⁵ après injection de cystamine chez le rat, ces différents auteurs ayant tous utilisé la mortalité comme critère.

Techniques. Les expériences ont été faites sur des rats albinos Wistar pesant environ 300 g. Les rats sont épilés sur leur face ventrale au moyen d'une pâte épilatoire contenant de thioglycolate de calcium. On obtient ainsi une surface glabre. Si les poils étaient en phase de croissance au moment de l'épilation, ils repoussent dans les 8 jours. Ces animaux sont éliminés.

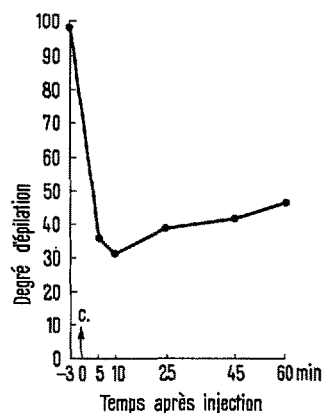
Seuls sont gardés pour les expériences des animaux chez lesquels les poils repoussent en même temps sur toute la plage dénudée après une période de latence. On peut être alors certain que tous les poils se trouvent exactement dans la même phase de croissance à savoir au début de la phase anagène VI selon la terminologie de CHASE⁶. Par l'épilation on a éliminé les poils en phase de repos qui restent implantés dans les follicules pileux durant plusieurs cycles pilaires successifs.

Les rats sont attachés en décubitus dorsal et irradiés à 6 endroits différents sur des champs de 1 cm de diamètre situés sur la ligne ventrale médiane. Une irradiation est

faite immédiatement avant l'injection intrapéritonéale de 146 mg/kg⁷ de cystamine (2HCl). Les cinq autres champs sont irradiés respectivement 5, 10, 25, 45 et 60 min après l'injection de cystamine.

L'ordre des champs irradiés est tiré au sort. Après les irradiations, les poils sont colorés en noir au moyen d'une teinture capillaire suivant la technique de BORUM⁸. Ceci permet de mieux apprécier le moment et le degré d'épilation et de repousse des poils par contraste avec les zones non irradiées. L'irradiation de six champs différents chez un même animal a l'avantage que celui-ci fournit son propre contrôle.

L'expérience a porté sur 50 rats, elle comportait donc 300 irradiations. Les rats ont reçu des doses variant entre 600 et 1000 R, la dose d'irradiation étant naturellement



Degré d'épilation (ordonnée) exprimée en unités arbitraires en fonction du délai entre l'injection i.p. de cystamine et l'irradiation locale (abscisse). Le temps est compté à partir de l'injection de cystamine (temps 0).

¹ V. SMOLIAR, C.R. Soc. Biol. 156, 1202 (1962).

² P. LELIEVRE et E. BETZ, C.R. Soc. Biol. 153, 181 (1959).

³ Z. BACQ et A. HERVE, Bull. Acad. Méd. Belg. VI série 17, 13 (1952).

⁴ E. GRAYEVSKY, I. SHAPIRO, M. KONSTANTINOVA et N. BARAKINA, in *The Initial Effects of Ionizing Radiations on Cells* (Ed. R. HARRIS; Academic Press, London 1961).

⁵ E. BETZ, J. MEWISSEN et P. LELIEVRE, Int. J. Rad. Biol. 4, 231 (1961-62).

⁶ H. CHASE, Physiol. Rev. 34, 113 (1954).

⁷ 146 mg de cystamine (2HCl) Labaz correspondent à 100 mg de cystamine base.

⁸ K. BORUM, Acta path. microbiol. scand. 34, 521 (1954).