

## Effet des Analgésiques non narcotiques sur l'hypotension due à la Bradykinine

L'antagonisme de quelques analgésiques non narcotiques aux actions respiratoires et broncho-constrictrices de la bradykinine chez le lapin et le cobaye a déjà été constaté<sup>1-3</sup>. Deux auteurs seulement<sup>4-7</sup> ont mentionné l'antagonisme assez particulier de ces drogues chez le lapin vis-à-vis de la chute de la tension artérielle due à la bradykinine.

62 lapins des 2 sexes ont été anesthésiés au pentobarbital sodique (nembutal), par voie intra-veineuse à 50 mg/kg. La tension artérielle fut mesurée au manomètre de mercure relié à l'artère carotide, tandis que la respiration fut enregistrée avec un tambour de Marey.

Les injections i.v. furent administrées dans la veine jugulaire cannulée et les intra-artérielles dans l'extrémité centrale de la même carotide où était mesurée la tension. Des vérifications préalables nous ayant démontré l'absence de tachyphylaxie aux actions de la bradykinine dans les doses de 5 µg/kg i.v. et 0,5 µg/kg i.c., nous avons entrepris les essais.

10 min après 2 injections contrôle de bradykinine, par les deux voies choisies, l'analgésique était administré par voie intra-veineuse, suivi de deux nouvelles doses de bradykinine. Celles-ci ont été parfois répétées aux 30 et 60 min.

L'effet immédiat des injections intra-veineuses de la dose employée de bradykinine consiste dans une chute tensionnelle, de 10 à 20 sec de durée et qui atteint  $55,3 \pm 4,8\%$  de la tension initiale, suivie d'une remontée partielle rapide et d'une nouvelle chute, qui rarement dépasse la première. La durée de la remontée au niveau initial est variable d'un animal à l'autre, mais constante chez le même animal, à des doses répétées: les 50% du niveau initial sont atteints en  $363 \pm 28$  sec.

Tableau I. Action de quelques analgésiques sur la durée de remontée de la tension artérielle après 5 µg/kg de Bradykinine i.v.

Produit	Doses mg/kg	Remontée de la tension à 50%		Temps ± E.S. sec	Durée %
		Temps	E.S.		
Contrôles (62) <sup>a</sup>		363,0 ± 28	100		
Phénylbutazone (2)	2,5	153,0 ± 36	42,14		
Phénylbutazone (2)	5	60,0 ± 19	16,58 <sup>b</sup>		
Phénylbutazone (2)	20	48,5 ± 5	13,36 <sup>b</sup>		
Methanesulfonate de noramidopyrine (3)	5	293,0 ± 80,2	80,71		
Methanesulfonate de noramidopyrine (3)	20	171,0 ± 45	47,10		
Methanesulfonate de noramidopyrine (3)	50	104,0 ± 69	28,73		
Methanesulfonate de noramidopyrine (2)	100	110,0 ± 58	30,30		
Antipyrine (2)	5	180,0 ± 20	49,58		
Antipyrine (2)	50	68,0 ± 34	18,87 <sup>b</sup>		
Pyramidon (2)	2,5	335,0 ± 85	41,78		
Pyramidon (2)	5	237,0 ± 84	65,28		
Pyramidon (2)	20	91,0 ± 41	25,06 <sup>b</sup>		
Pyramidon (2)	50	61,0 ± 18	33,88 <sup>c</sup>		
Aspirine (3)	5	52,0 ± 15	14,49 <sup>c</sup>		
Aspirine (2)	20	101,0 ± 19	27,82 <sup>b</sup>		
Indométhacine (2)	10	63,0 ± 19	17,49 <sup>b</sup>		

<sup>a</sup> Nombre d'animaux entre parenthèses. Résultats calculés avec le test *t* de Student. <sup>b</sup>  $P < 0,1$ . <sup>c</sup>  $P < 0,05$ .

Les injections intra-carotidiennes produisent une chute de la tension qui retourne rapidement au niveau initial. Injectée par les deux voies, la bradykinine détermine une stimulation respiratoire.

Il découle du Tableau I que les vitesses de remontée de la tension artérielle à 50% de sa valeur initiale après bradykinine i.v. sont nettement augmentées lorsque le lapin est traité au préalable avec l'un quelconque des analgésiques utilisés.

Le petit nombre d'animaux que nous avons pu utiliser pour chaque dose ne permet pas d'attribuer une signification statistique au niveau de  $P = 0,05$ , à l'un des analgésiques, le méthano-sulfonate de noramidopyrine, malgré des effets nets, lorsque évalués en pourcentage. Ceci est aussi valable pour les autres analgésiques non narcotiques, lorsque administrés en petites doses.

La chute initiale ne varie nullement avec les analgésiques, ce qui est en désaccord avec LECONTE<sup>4</sup>, TROQUET et DRESSE<sup>5</sup>, et LECONTE, TROQUET et CESSON-TOSSION<sup>6</sup> qui observèrent une diminution de cette chute et même son inversion lorsque la phénylbutazone à 100 mg/kg est administrée au lapin. Cette différence possiblement serait due aux fortes doses de bradykinine que nous avons utilisées.

Nous n'avons pu vérifier une diminution des altérations respiratoires aux injections de bradykinine lorsque celles-ci étaient précédées des analgésiques, au contraire de GJURIS, HEICKE et WESTERMANN<sup>3,8</sup>.

La chute de tension due aux injections i.c. de bradykinine n'est pas altérée par les analgésiques non narcotiques.

La cyproheptadine (1 mg/kg) l'hydrocortisone, (10 mg/kg), la morphine (2 mg/kg) et le dexamethasone (1,5

Tableau II. Action de quelques analgésiques sur la durée de remontée de la tension artérielle après 5 µg/kg de Bradykinine i.v. chez des lapins traités à la Phentolamine

Produit	Doses mg/kg	Remontée de la tension à 50%		Temps ± E.S. sec	Durée %
		Temps	E.S.		
Contrôles (62) <sup>a</sup>		363 ± 28	100		
Aspirine (2)	50	55 ± 24	15,20 <sup>b</sup>		
Phénylbutazone (2)	50	77 ± 27	21,30 <sup>b</sup>		
Indométhacine (2)	10	87 ± 7,5	23,70 <sup>b</sup>		
Methanesulfonate de noramidopyrine (2)	50	153 ± 79	42,28		

<sup>a</sup> Nombre d'animaux entre parenthèses. Résultats calculés avec le test *t* de Student. <sup>b</sup>  $P < 0,1$ .

<sup>1</sup> H. O. J. COLLIER, J. A. HOLGATE, M. SCHACHTER et P. G. SHORTLEY, Brit. J. Pharmac. 15, 290 (1960).

<sup>2</sup> H. O. J. COLLIER, Proc. 1st int. Pharmac. Meeting, Stockholm (1961), vol. 9.

<sup>3</sup> V. GJURIS, B. HEICKE et E. WESTERMANN, Arch. exp. Path. Pharmak. 247, 429 (1964).

<sup>4</sup> J. LECONTE, C. r. Soc. Biol. 154, 2389 (1960).

<sup>5</sup> J. LECONTE, J. TROQUET et A. DRESSE, Archs. int. Physiol. Biochim. 69, 89 (1961).

<sup>6</sup> J. LECONTE, J. TROQUET et A. CESSON-FOSSION, Archs. int. Pharmacodyn. 147, 518 (1964).

<sup>7</sup> K. TÜRKER et B. K. KIRAN, Arzneimittel-Forsch. 14, 1318 (1964).

<sup>8</sup> V. GJURIS, B. HEICKE et E. WESTERMANN, Arch. exp. Path. Pharmak. 248, 540 (1964).

mg/kg) administrés par voie intraveineuse n'altèrent ni la vitesse de récupération, ni l'intensité de la chute initiale de la tension artérielle.

La phentolamine,  $\alpha$ -adrenolytique, n'empêche nullement l'action des analgésiques vis-à-vis de la vitesse de récupération de la tension artérielle (Tableau II).

Nous sommes apparemment donc en présence d'une action propre des analgésiques non narcotiques, indépendante d'une stimulation de la surrénaïle et qui n'est pas partagée par d'autres drogues, fréquemment invoquées, comme la morphine, la cyproheptadine, l'hydrocortisone et la dexamethasone.

La plus puissante des drogues s'est révélée l'Indométhacine, suivie de l'acide acetyl-salicylique et de la phénylbutazone, ce qui correspond aux résultats de COLLIER et SHORLEY<sup>9</sup> qui étudièrent la broncho constriction chez le cobaye et partiellement à ceux de NORTHOVER et SUBRAMANIAN<sup>10</sup> qui étudièrent l'hypotension due à la kallidréine chez le chien.

Nos résultats ne permettent pas de conclure sur le mécanisme du phénomène observé, mais nous croyons pouvoir écarter une importante participation de la surrénaïle: le blocage des  $\alpha$ -récepteurs par la phentolamine n'empêche nullement l'action préventive des analgésiques et d'autre part, cette action se poursuit pendant plus de

60 min, ce qui serait assez difficile à comprendre s'il s'agissait d'une simple libération d'adrénaline provoquée par les drogues en question.

*Summary.* Hypotension, induced by intravenous injections of bradykinin in the rabbit, was studied after non-toxic doses of non-narcotic analgesics and other drugs. Non-narcotic analgesics accelerated the speed of return to 50% normal blood pressure, whereas morphine, cyproheptadine, dexamethasone and hydrocortisone had no effect. Phentolamine-treated animals reacted similarly. This acceleration appears to be due to a specific antagonism of the non-narcotic analgesics and not to a liberation of adrenalin.

B. VARGAFTIG

*Laboratoires Endocrin, Egragny-sur-Epte (Oise, France), le 10 novembre 1965.*

<sup>9</sup> H. O. J. COLLIER et P. G. SHORLEY, Brit. J. Pharmac. 15, 601 (1960).

<sup>10</sup> B. J. NORTHOVER et G. SUBRAMANIAN, Brit. J. Pharmac. 17, 107 (1961).

## Zur Wirkung des Calciums auf die Myofibrillen-ATPase des Herzmuskels

Die Myofibrillen-ATPase des *Skelettmuskels* wird – ebenso wie die Spannungsentwicklung von Faserpräparaten – durch den «Erschlaffungsfaktor» oder durch EDTA gehemmt. Diese Hemmung kann durch Calcium aufgehoben werden (MARSH<sup>1</sup>, BENDAL<sup>2</sup>, BRIGGS und PORTZEH<sup>3</sup> u.a.). Die Myofibrillen-ATPase aus *Herzmuskel* wird dagegen nach Untersuchungen von FINKEL und GERGERLY<sup>4</sup> durch entsprechende EDTA-Konzentrationen nicht gehemmt. Die Autoren folgerten hieraus, dass ein wesentlicher Unterschied zwischen dem Erschlaffungsmechanismus des Herz- und Skelettmuskels bestehen müsse. PARKER und BERGER<sup>5</sup> fanden im Gegensatz hierzu, dass die Erschlaffungsfaktorsysteme von Herz- und Skelettmuskeln austauschbar sind und dass die Mg<sup>++</sup>-aktivierte Myofibrillen-ATPase aus Herz- und Skelettmuskel sowohl durch den Erschlaffungsfaktor als auch durch EDTA gehemmt wird. Da Calcium-Ionen aber nur die Myofibrillen-ATPase der Skelettmuskulatur und nicht die der Herzmuskel reaktivierten, nehmen diese Autoren an, dass nur dem Erschlaffungsfaktorsystem von Herzmuskel und Skelettmuskel der gleiche Mechanismus zugrunde liegt, während die Calcium-Ionen verschiedene Funktionen ausüben. Die vorliegenden Untersuchungen zeigen dagegen, dass auch die durch EDTA gehemmte Myofibrillen-ATPase des Herzmuskels durch Calcium unter bestimmten Bedingungen vollständig reaktiviert werden kann.

Frische Hundeherzen wurden im Kühlraum bei 0–4 °C aufgearbeitet. Nach Entfernung des Fett- und Bindegewebes und Zerkleinerung mit der Schere wurde mit dem 3fachen Volumen 0,1 M Trispuffer pH 7,4 2 min im Star-mix homogenisiert und das Homogenat 20 min bei 600 g abzentrifugiert. Die obere lockere Schicht des Niederschlags, die die Myofibrillen enthält, wurde in 0,1 M

Trispuffer suspendiert und zur Entfernung der groben Anteile durch zweischichtige Gaze gepresst; in gleicher Weise wurde noch 5–6 mal gewaschen. Die so erhaltene Myofibrillensuspension wurde mit dem gleichen Volumen Glycerin versetzt und 2 Tage bei 4 °C stehengelassen. Danach wurden die Myofibrillen abzentrifugiert und erneut mit Trispuffer und Glycerin zu gleichen Volumenanteilen suspendiert und im Tiefkühlschrank bei – 20 °C aufgehoben. Vor Gebrauch wurde das Glycerin durch 3-maliges Waschen entfernt und die Myofibrillen in Trispuffer suspendiert.

Die Bestimmung der ATPase-Aktivität erfolgte durch 30 min lange Inkubation bei 25 °C in einem Medium von 5 mM Mg<sup>++</sup>, 3 mM ATP, 50 mM KCl, 2,5 mM K-Oxalat, 50 mM Trispuffer pH 7,0 bzw. 7,4 unter Zusatz der jeweils angegebenen Mengen von EDTA und Ca<sup>++</sup>.

In der Figur ist die Hemmung der Mg<sup>++</sup>-aktivierten Myofibrillen-ATPase durch EDTA und ihre Reaktivierung durch ansteigende Ca<sup>++</sup>-Konzentrationen dargestellt. Bei einem Inkubationsmedium von pH 7,0 wurden 3 verschiedene EDTA-Konzentrationen verwendet: 2 mM EDTA hemmen die Myofibrillen-ATPase über 100%, 1 mM EDTA fast 90% und 0,5 mM EDTA etwa 65%. In Ansätzen mit der niedrigsten EDTA-Konzentration (0,5 mM), in denen eine halbmaximale Hemmung der Myofibrillen-ATPase nur wenig überschritten wird, findet eine vollständige Reaktivierung durch Calciumzugabe statt. Bei der doppelten EDTA-Konzentration (1 mM),

<sup>1</sup> B. B. MARSH, Biochim. biophys. Acta 9, 247 (1952).

<sup>2</sup> J. R. BENDAL, Nature 172, 586 (1953).

<sup>3</sup> F. N. BRIGGS und H. PORTZEH, Biochim. biophys. Acta 24, 482 (1957).

<sup>4</sup> R. M. FINKEL und J. GERGERLY, J. biol. Chem. 236, 1458 (1961).

<sup>5</sup> C. J. PARKER und C. K. BERGER, Biochim. biophys. Acta 74, 730 (1963).