

## Effets d'un inhibiteur bêta-adrénergique, l'aténolol, sur l'activité efférente du nerf rénal chez le lapin<sup>1</sup>

### Effects of a beta-adrenergic blocking drug, atenolol, on efferent renal nerve activity in rabbits<sup>1</sup>

A. Friggi, A. M. Chevalier-Cholat et H. Bodard

Laboratoire de Cardiologie Expérimentale, Centre Cardiovasculaire J. Cantini, avenue Védrières, F-13009 Marseille (France), 8 février 1977

**Summary.** Postganglionic sympathetic nerve activity (renal nerve) decreased significantly during i.v. infusion of a beta-adrenergic blocking drug, atenolol, in anesthetized rabbits. This phenomenon, at least in part reflex in nature, may contribute to the hypotensive effect of atenolol.

De nombreux travaux ont été réalisés pour tenter d'élucider le mécanisme de l'action antihypertensive des bêta-bloqueurs. Dans cette perspective, des études réalisées avec le propranolol ont montré que l'activité nerveuse sympathique était réduite sous l'action de la drogue, aussi bien au niveau préganglionnaire chez le chat<sup>2</sup> et chez le lapin<sup>3</sup>, qu'au niveau postganglionnaire chez le lapin<sup>4</sup>.

Nous nous sommes proposés d'étudier, chez le lapin, l'action éventuelle sur la voie sympathique postganglionnaire de l'aténolol, utilisé comme drogue antihypertensive chez l'homme et dont l'action bêta-bloquante serait cardiosélective avec peu d'effet sur les vaisseaux<sup>5</sup>.

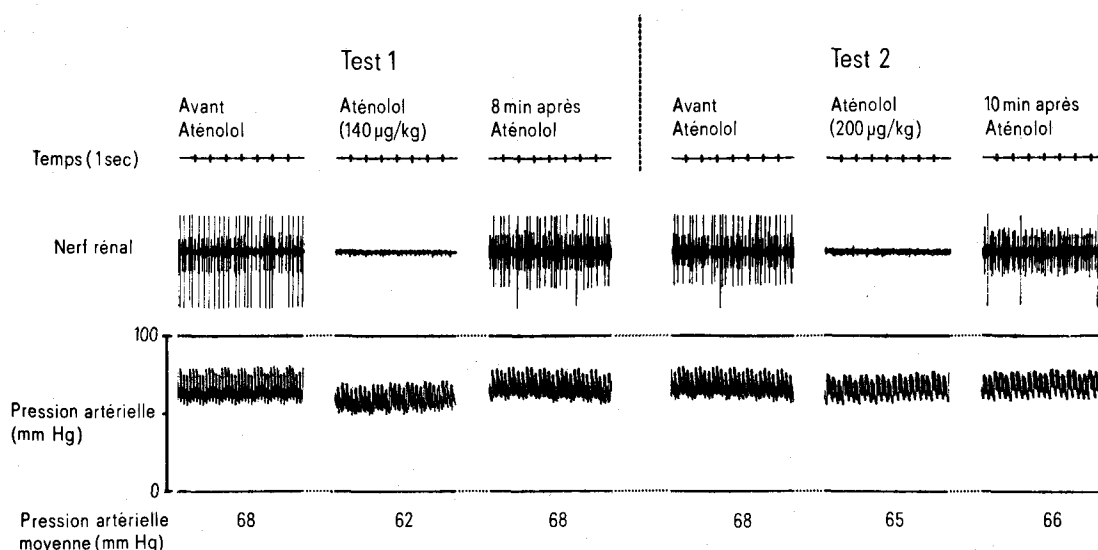
**Méthodes.** Les expériences ont été réalisées chez des lapins néo-zélandais des deux sexes anesthésiés à l'uréthane ou au pentobarbital sodique. La pression artérielle fémorale (systolique et moyenne) était enregistrée sur un inscripteur à jet d'encre. L'activité électrique du bout central du nerf rénal gauche entier était amplifiée et enregistrée directement sur l'inscripteur à jet d'encre. Par ailleurs, cette activité était comptée, pendant des périodes d'au moins 2 min, au moyen d'un compteur digital, et exprimées en influx/sec, en pourcentage de l'activité de base. Des enregistrements sur des préparations multifibres ont également été effectués. L'activité efférente du nerf rénal entier a été enregistrée sur des animaux témoins au cours de réductions de la pression artérielle (entre - 5 et - 15 mm Hg) obtenues par

hémorragie ou par perfusion i.v. d'un vasodilatateur périphérique, le nitroprussiate de sodium (2 mg/kg/h). Cette activité a été comparée à celle enregistrée, aux mêmes niveaux de pression, sous perfusion i.v. d'aténolol (2 mg/kg/h). Les moyennes  $\pm$  SEM ont été calculées et les résultats ont été comparés statistiquement par la méthode d'analyse de variance.

**Résultats.** La dose efficace d'aténolol sur la fréquence cardiaque et la pression artérielle varie, selon les animaux, entre 0,2 et 0,8 mg/kg. Chez les animaux témoins soumis au nitroprussiate de sodium, des baisses comparables de la pression artérielle ont été obtenues après environ 30 min de perfusion (1 mg/kg).

L'activité efférente du nerf rénal entier est peu affectée par l'hémorragie (7 expériences;  $+ 7,9 \pm 6,4\%$ ) et par la vasodilatation induite par le nitroprussiate de sodium (7 expériences;  $+ 14,1 \pm 9,9\%$ ).

Sous aténolol (6 expériences), au maximum d'effet (0,5-0,8 mg/kg), la pression artérielle moyenne diminue



Action de l'aténolol sur l'activité sympathique postganglionnaire enregistrée au niveau du nerf rénal (préparation multifibres) chez un lapin anesthésié au pentobarbital sodique. Les 2 injections d'aténolol (tests 1 et 2) sont successives et séparées de 20 min. Noter l'inhibition complète de la décharge nerveuse et la baisse de la pression artérielle, ainsi que la modification de la distribution spatio-temporelle de la décharge des fibres après arrêt de la perfusion. Pour plus de détails, voir le texte.

- 1 Travail réalisé dans le cadre d'un contrat INSERM, ATP n° 15.75.38.
- 2 H. Schmitt, S. Fenard et H. Schmitt, *J. Pharmac.* 2, 369 (1971).
- 3 P. J. Lewis et G. Haeusler, *Nature* 256, 440 (1975).
- 4 A. M. Chevalier-Cholat, A. Friggi et J. Torresani, soumis pour publication.
- 5 A. M. Barret, J. Carter, J. D. Fitzgerald, R. Hull et D. Le Count, *Br. J. Pharmac. Chemother.* 48, 340 (1973).

( $-14,3 \pm 6,8$  mm Hg;  $p < 0.05$ ) et l'activité efférente du nerf rénal est réduite par rapport à l'activité de base ( $-43,0 \pm 22,1$ ;  $p < 0.05$ ). Cette valeur de l'activité sympathique sous aténolol est significativement différente de celle obtenue à des niveaux de pression comparables par hémorragie ( $p < 0.001$ ) ou par perfusion de nitroprusiate de sodium ( $p < 0.001$ ).

Les variations de la pression artérielle moyenne et de l'activité du nerf rénal étudiées au cours du temps de perfusion d'aténolol (entre 0,2 et 1 mg/kg) font apparaître une corrélation positive significative entre les deux variables ( $r = 0,71$ ;  $p < 0.01$ ;  $n = 20$  mesures au cours des 6 expériences).

Un exemple de réponses obtenues sur préparations multifibres est représenté dans la figure. Au cours de cette expérience, 2 tests successifs ont été réalisés à 20 min d'intervalle. Le premier test montre, après 140  $\mu\text{g/kg}$  d'aténolol (4 min de perfusion), une inhibition de la décharge de 2 fibres sympathiques spontanément actives (potentiels de petite amplitude et potentiels de grande amplitude). 8 min après l'arrêt de la perfusion, on note une remontée de la pression artérielle à son niveau initial. Il subsiste néanmoins une bradycardie, et la distribution spatio-temporelle de la décharge n'est pas la même que dans les conditions de base: une troisième fibre est recrutée (potentiels de moyenne amplitude) et la décharge des 2 précédentes est modifiée. Au cours du deuxième test, la pression artérielle est moins réduite et la dose nécessaire pour entraîner une inhibition complète de la décharge est plus importante.

**Conclusions.** Une réduction de l'activité sympathique postganglionnaire, déjà mise en évidence sous propranolol<sup>4</sup>, s'observe donc également sous l'action de l'aténolol. Une action centrale du propranolol a été invoquée<sup>3</sup> pour expliquer la réduction du tonus sympathique.

Nous avons cependant observé que l'activité baroréceptrice (nerf aortique) était augmentée malgré la baisse de la pression artérielle induite par différents bêta-bloqueurs<sup>4</sup>. La réduction de l'activité efférente sympathique pourrait donc être le résultat d'un effet réflexe d'origine baroréceptrice.

Pour expliquer, au niveau des préparations multifibres, la non récupération qualitative de la décharge initiale après l'arrêt de la perfusion d'aténolol, on pourrait concevoir que la bradycardie persistante, résultant de l'action bêta-bloquante de la drogue au niveau du cœur, pourrait conduire à une modification de la distribution spatiotemporelle des influx barorécepteurs et de leur intégration par les centres supérieurs.

Cette étude montre par ailleurs qu'il existe une corrélation entre la baisse de la pression artérielle moyenne et la réduction de l'activité sympathique sous aténolol. Il semble donc que l'action bêta-bloquante de cette drogue ne soit pas essentiellement cardiosélective mais puisse se manifester au niveau vasculaire, par l'intermédiaire du système nerveux.

Les résultats obtenus au cours de traitements à long terme par l'aténolol chez des patients hypertendus<sup>6</sup> font apparaître que les effets cardiaques de la drogue ne peuvent à eux seuls expliquer les effets antihypertenseurs. En accord avec ces données, nous pouvons suggérer que la réaction vasculaire aux effets de l'aténolol doit contribuer, pour une large part, à l'action antihypertensive observée, non seulement au cours de traitements à long terme, mais aussi en expérimentation aiguë.

- 6 A. Amery, L. Billiet, A. Boel, R. Fagard, T. Reybrouck et J. Willems, *Am. Heart J.* 91, 634 (1976).

## Effect of propylene glycol and ethanol on <sup>3</sup>H-noradrenaline efflux from an isolated blood vessel

J. Schrold and O. A. Nedergaard<sup>1</sup>

*Department of Pharmacology, Odense University, J. B. Winslowsvej 19, DK-5000 Odense C (Denmark), 30 March 1977*

**Summary.** Propylene glycol (14 mM), but not ethanol (17 mM), enhanced the late phase of passive <sup>3</sup>H-efflux from rabbit isolated aortic rings preloaded with <sup>3</sup>H-(+)-noradrenaline. We conclude that, with regard to <sup>3</sup>H-noradrenaline release studies, propylene glycol is unsuitable for aiding the dissolution of e.g. corticosterone in physiological salt solution, while ethanol can be used for this purpose.

Corticosterone is often used as an inhibitor of extra-neuronal uptake (uptake-2)<sup>2</sup> when the release of <sup>3</sup>H-noradrenaline (<sup>3</sup>H-NA) from adrenergic neurones is studied<sup>3</sup>. Since corticosterone is insoluble in water<sup>4</sup>, its dissolution is often aided by the addition of small amounts of either propylene glycol<sup>5,6</sup> or ethanol<sup>7</sup> to the physiological salt solution (PSS). The aim of the present study was to examine if these 2 solvents, using concentrations in which they are used for this purpose, had any effect on the passive <sup>3</sup>H-efflux from rabbit isolated aorta preloaded with <sup>3</sup>H-NA.

**Methods.** The general method described previously was used<sup>8</sup>. Rabbit aortic rings were placed in isolated tissue baths filled with 2.00 ml PSS maintained at 37°C. The rings were incubated with <sup>3</sup>H-NA<sup>9</sup> ( $10^{-6}$  M; 8.9 Ci/mmol; > 90% pure as determined by column chromatography) for 45 min. Thereafter the wash out of tritium took place by automatically emptying and refilling the bath with 1.75 ml PSS every 2 min for 210 min. In other experi-

ments, the PSS used for the wash-out contained either ethanol (17 mM) or propylene glycol (14 mM). The bath fluid (1.75 ml/2 min) containing the <sup>3</sup>H-efflux was collected directly in counting vials every 2 min (up to the 20th min) and every 10 min (2 min sample) thereafter. The <sup>3</sup>H-content in the collected samples and in each ring at the end of the experiment was determined by liquid scintillation spectrometry<sup>10</sup>. The initial content of <sup>3</sup>H-NA in the tissues was obtained from the sum of residual tissue radioactivity and effluent radioactivity and was expressed as 100%. The percentage of radioactivity remaining in the tissue at any time was calculated by subtracting the cumulative radioactivity recovered in the effluent from the initial tissue content. The experimental efflux data were plotted semilogarithmically as tissue desaturation against time. Each of the resultant curves were multiphasic exponential and may be considered to originate from more than a single exponential process<sup>11</sup>. Visual inspection of the curves indicated that the ex-