

**ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ.**— 'Επίδρασις τῆς παπαβερίνης ἐπὶ τῆς θερμοκρασίας τοῦ σώματος καὶ ἀνταγωνιστικὴ ἐνέργεια αὐτῆς πρὸς τὴν ἀμφεταμίνην, ὑπὸ Γεωργ. Λογαρᾶ, Σπυρ. Μακρῆ καὶ Βασιλικῆς Μήρτσου\*.  
\*Ανεκοινώθη ὑπὸ τοῦ Ἀκαδημαϊκοῦ κ. Γ. Ἰωακείμογλου.

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Κατὰ τὴν διεξαγωγὴν ἔρεύνης ἀφορώσης εἰς τὴν ἐνέργειαν τῆς παπαβερίνης ἐπὶ τοῦ κεντρικοῦ νευρικοῦ συστήματος (1) διεπιστώσαμεν ὅτι αὕτη, ἐν ἀντιθέσει πρὸς τὴν ἐπικρατοῦσαν ἀποψιν, ἔχει σαφῆ καταστατικὴν ἐνέργειαν ἐπ' αὐτοῦ. Τοῦτο μᾶς ἀθησεις νὰ ἔρευνήσωμεν, κατὰ πόσον ἡ ἐνέργεια αὕτη ἔξασκεῖται καὶ ἐπὶ τῆς θερμοκρασίας τοῦ σώματος ἥτις ρυθμίζεται ἀπὸ τὸν ὑποθάλαμον. Πρὸς τοῦτο ἡρευνήσαμεν ἐπὶ κονίκλων τὴν ἐπίδρασιν τῆς παπαβερίνης ἐπὶ τῆς θερμοκρασίας τοῦ σώματος. Ἐκ τῶν ἀποτελεσμάτων τῶν πειραμάτων μας, τὰ δόποια περιγράφομεν περαιτέρω, προκύπτει ὅτι ἡ παπαβερίνη προκαλεῖ μεγάλην πτῶσιν τῆς θερμοκρασίας τοῦ σώματος. Περαιτέρω ἔξητάσαμεν, ἐὰν ἡ παπαβερίνη ἀνταγωνίζεται τὴν ὑπὸ τῆς ἀμφεταμίνης προκαλουμένην αὔξησιν τῆς θερμοκρασίας τοῦ σώματος.

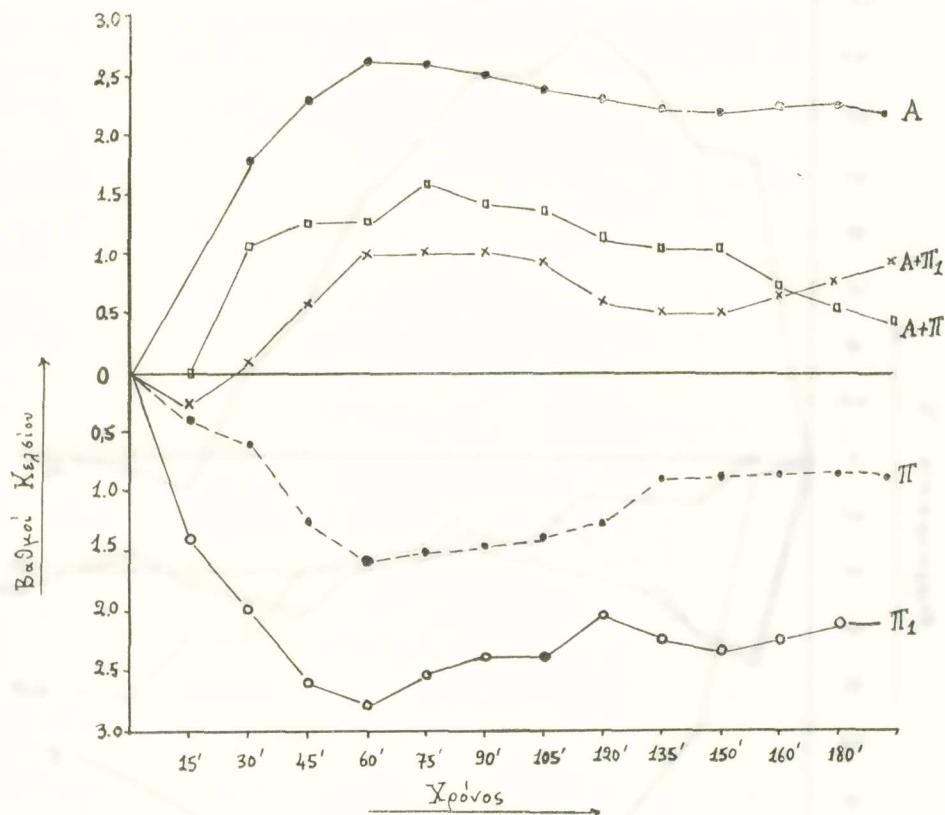
**ΜΕΘΟΔΟΣ - ΤΕΧΝΙΚΗ :** 'Εχρησιμοποιήθησαν κόνικλοι βάρους 1500 - 2000 γρ., οἱ δόποιοι διετηροῦντο, ὅσον ἥτο τοῦτο δυνατόν, ὑπὸ σταθεράς συνθήκας, οἷαι περιγράφονται ὑπὸ τῆς Ἀμερικανικῆς Φαρμακοποιίας U.S.P. XVII. Πρὸς προσδιορισμὸν τῆς θερμοκρασίας εἰς τὸ δρθὸν ἔχρησιμοποιεῖτο τὸ ἡλεκτρικὸν θερμόμετρον τοῦ οἴκου ELLAB τῆς Κοπεγχάγης. 'Η θερμοκρασία τοῦ δρθοῦ ἐλαμβάνετο ἀνὰ χρονικὰ διαστήματα 15 λεπτῶν. 'Η χορήγησις τῆς παπαβερίνης ἐγίνετο ἐνδοπεριτοναϊκῶς εἰς δόσιν 40, 60 καὶ 80 χιλ. ἀνὰ χιλιόγραμμον βάρους σώματος. 'Η χορήγησις τῆς ἀμφεταμίνης ἐγίνετο ἐνδοφλεβίως ἐν τέταρτον μετὰ τὴν χορήγησιν τῆς παπαβερίνης εἰς δόσιν 10 ἢ 15 χιλ./χ.β.σ.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** 'Εκ τῶν ἀποτελεσμάτων, τὰ δόποια παρουσιάζονται ὑπὸ μορφὴν καμπυλῶν, προκύπτουν τὰ ἔξης: 'Η παπαβερίνη προκαλεῖ μεγάλην ἐλάττωσιν τῆς θερμοκρασίας τοῦ σώματος, ἥτις γίνεται ἀκόμη μεγαλυτέρα δι' αὐξήσεως τῆς δόσεως αὐτῆς. 'Η ἐλάττωσις τῆς θερμοκρασίας τοῦ σώματος κυμαίνεται ἀπὸ 1,5° ὕσεις 3° C. 'Ο βαθμὸς τῆς ἐλαττώσεως τῆς θερμοκρασίας ἔξαρτᾶται ἐκ τῆς δόσεως. 'Ακόμη καὶ κατόπιν δόσεως 20 χιλ./χ.β.σ. παπαβερίνης ἐνδοπεριτοναϊκῶς παρατηρεῖται σημαντικὴ πτῶσις τῆς θερμοκρασίας. Κατόπιν δόσεως 60 χιλ. χ.β.σ. παπαβερίνης ἡ πτῶσις εἶναι μεγαλυτέρα ἔξικνουμένη μέχρι 3°C. 'Η παπαβερίνη ἀνταγωνίζεται τὴν αὔξησιν

\* G. LOGARAS, S. MACRIS and V. MIRTSOU, Action of papaverine on body temperature and antagonism to the action of phenylisopropylamine.

τῆς θερμοκρασίας τοῦ σώματος τὴν προκαλουμένην ὑπὸ τῆς ἀμφεταμίνης. Ο βαθμὸς τοῦ ἀνταγωνισμοῦ εἶναι συνάρτησις τῆς δόσεως τῶν δύο φαρμάκων (Βλ. Εἰκ. 1-4).

Ἡ προκύπτουσα καμπύλη θερμοκρασίας ἐκ τοῦ συνδυασμοῦ τῶν δύο φαρμάκων δὲν συμπίπτει μὲ τὴν καμπύλην ἔξουδετερώσεως (ἀλγεβρικὸν ἀθροισμα τῶν δύο καμπυλῶν ἐκ τῆς κεχωρισμένης χορηγήσεως). Ως γνωστόν, ἡ ἐνέργεια τῆς ἀμφετα-



Εἰκ. 1. — Αὕξησις ἢ ἐλάττωσις τῆς θερμοκρασίας τοῦ σώματος εἰς κυνίκους.

A — • — = 10 χιλ. ἀμφεταμίνης ἐνδοφλεβίως.

Π — -• - = 60 χιλ. παπαβερίνης ἐνδοπεριτοναϊκῶς.

Π₁ — o — = 80 χιλ. παπαβερίνης ἐνδοπεριτοναϊκῶς.

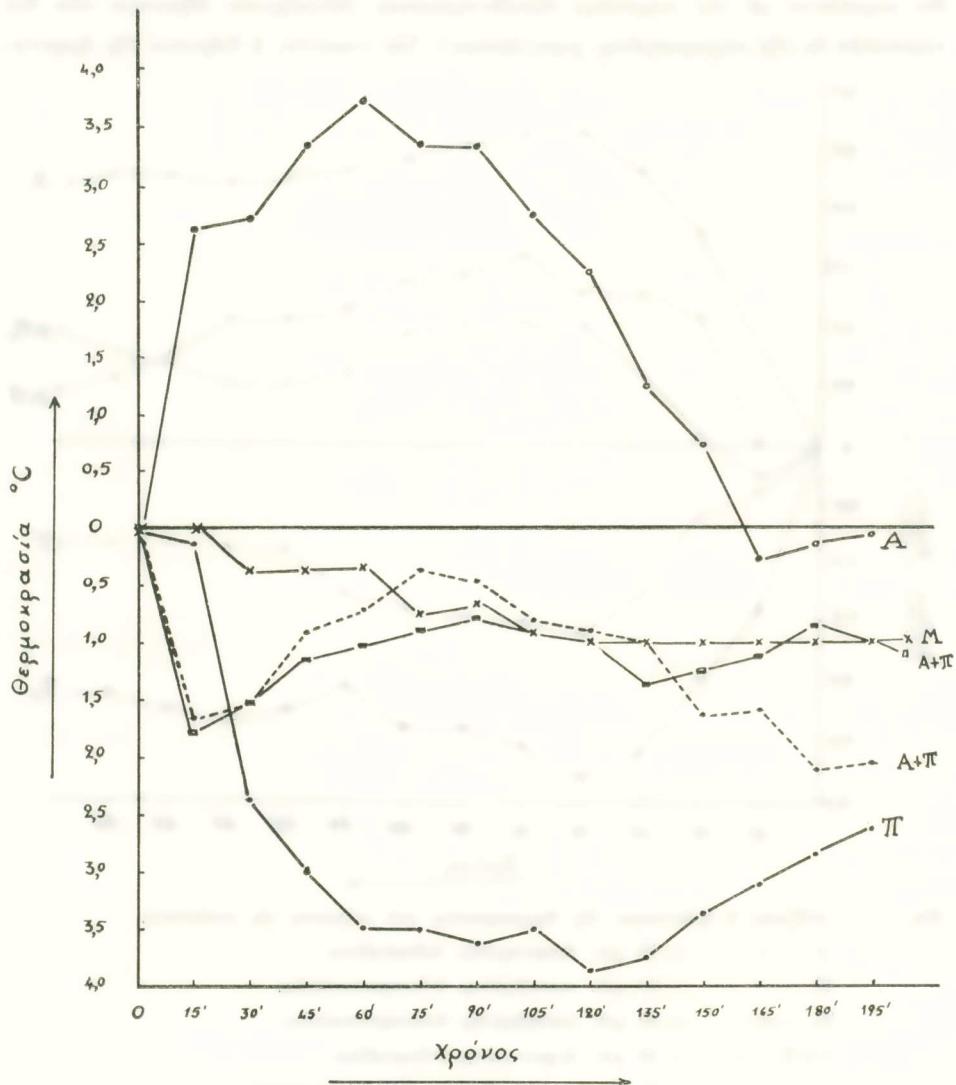
A+Π — □ — = 10 χιλ. ἀμφεταμίνης ἐνδοφλεβίως  
+ 60 χιλ. παπαβερίνης ἐνδοπεριτοναϊκῶς

A+Π₁ — x — = 10 χιλ. ἀμφεταμίνης ἐνδοφλεβίως  
+ 80 χιλ. παπαβερίνης ἐνδοπεριτοναϊκῶς.

μίνης εἶναι μεικτῆς φύσεως, καὶ κεντρικῆς καὶ περιφερικῆς. Πρόκειται κυρίως περὶ συμπαθητικομιμητικῆς ἐνέργειας, καὶ πρέπει νὰ ἀποδοθῇ εἰς τὴν ἐλευθέρωσιν κατεχολαμινῶν.

Δι' ἐγχύσεως νοραδρεναλίνης, ἀδρεναλίνης καὶ ισοπροπυλνοραδρεναλίνης εἰς πειραματόζωα παρατηρεῖται αὔξησις τῆς θερμοκρασίας τοῦ σώματος.

\* Ήμεῖς παρετηρήσαμεν αὔξησιν τῆς θερμοκρασίας τοῦ σώματος εἰς κονίκλους



Εικ. 2. — Αὔξησις ἢ ἐλάττωσις τῆς θερμοκρασίας τοῦ σώματος εἰς κονίκλους.

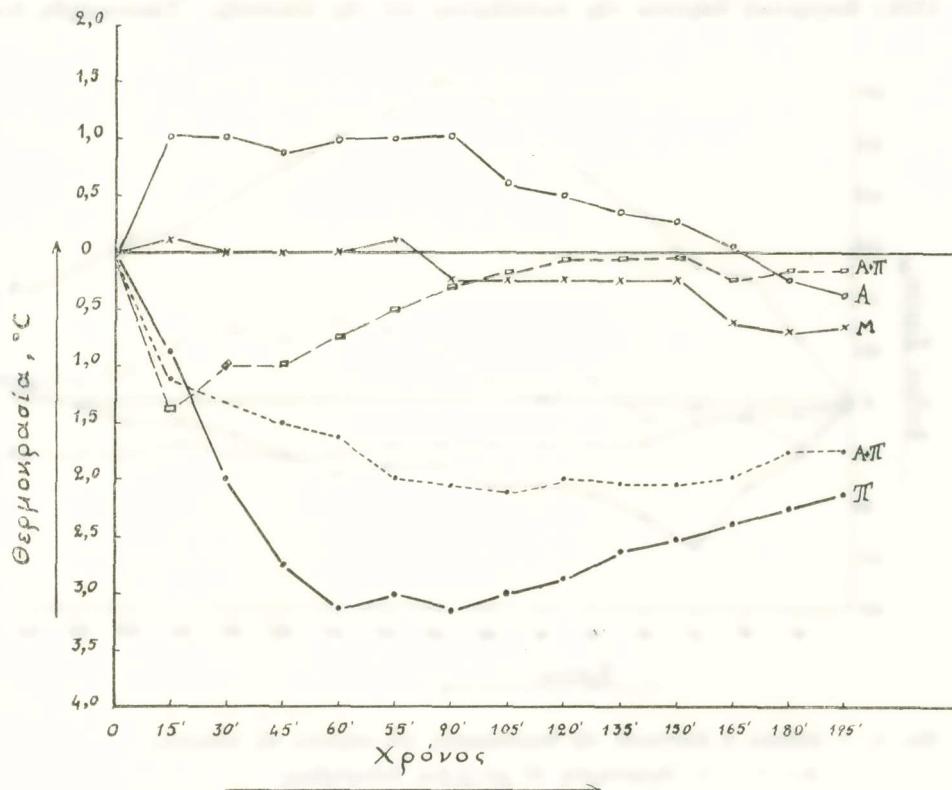
Α —○— = 15 χιλ. ἀμφεταμίνης ἐνδοφλεβίως.

ΠΙ — ● — = 80 χιλ. παπαβερίνης ἐνδοπεριτοναϊκῶς.

Α+ΠΙ — □ — = 15 χιλ. ἀμφεταμίνης ἐνδοφλεβίως καὶ 80 χιλ. ὄνδροχλωρικῆς πα-  
παβερίνης ἐνδοπεριτοναϊκῶς.

κατόπιν χορηγήσεως τριμεθυλ-φαινεθυλαμίνης. Παρομοία ενέργεια περιεγράφη καὶ διὰ τὴν φαινεθυλαμίνην ἐπὶ ἐπιμύων.

Βέβαιον εἶναι ὅτι ἡ ἀμφεταμίνη καὶ ἡ τριμεθυλ-φαινεθυλαμίνη δὲν παρουσιάζουν τὴν εἰς δύο φάσεις ενέργειαν τῆς ρεσερπίνης.<sup>4</sup> Η ρεσερπίνη, ἥτις εἶναι τὸ φάρμα-



Εἰκ. 3. — Αὔξησις ἡ ἐλάττωσις τῆς θερμοκρασίας τοῦ σώματος εἰς κονίκλους.

A—o— = Κατόπιν χορηγήσεως 10 χιλ. θευκής ἀμφεταμίνης ἐνδοφλεβίως.

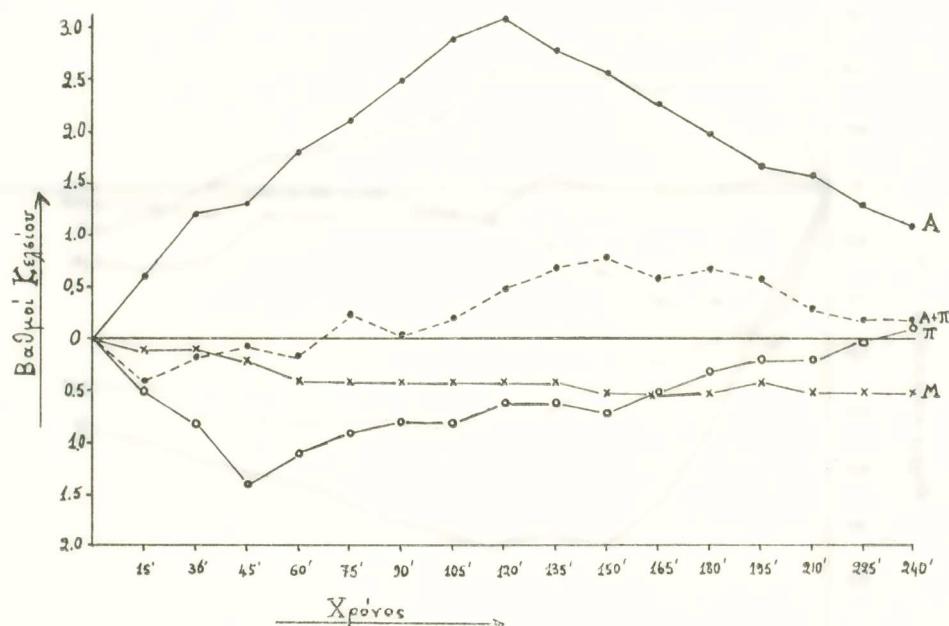
Π—•— = Κατόπιν δόσεως 60 χιλ. ὑδροχλωρικῆς παπαβερίνης ἐνδοπεριτοναϊκῶς.

A+Π —— • —— = Κατόπιν δόσεως 10 χιλ. θευκής ἀμφεταμίνης ἐνδοφλεβίως καὶ 60 χιλ. ὑδροχλωρικῆς παπαβερίνης ἐνδοπεριτοναϊκῶς.

M—x— = Μάρτυς.

κον τὸ ὄποιον κατ’ ἔξοχὴν προκαλεῖ ἐλευθέρωσιν κατεχολαμινῶν καὶ σεροτονίνης, ἀμέσως μετὰ τὴν χορήγησίν της προκαλεῖ αὔξησιν τῆς θερμοκρασίας τοῦ σώματος. Βραδύτερον δὲ εἰς δευτέραν φάσιν προκαλεῖ πτώσιν τῆς θερμοκρασίας τοῦ σώματος λόγῳ ἔξαντλήσεως τῶν ἀποθεμάτων τῶν κατεχολαμινῶν.

Ἐν τούτοις, ὡς δεικνύουν ἡμέτερα ἀποτελέσματα, ἡ ἀμφεταμίνη δὲν εὐαισθητοποιεῖ τὸ πειραματόζωον ἔναντι τῆς παπαβερίνης, ἐνῷ εὐαισθητοποίησις ἔχει περιγραφῆ διὰ τὴν D - τουβοκουραρίνην (Cheymol J. καὶ Levassort C. 1955). Εἴναι περίεργον ὅτι ἡ παπαβερίνη προκαλεῖ πτώσιν τῆς θερμοκρασίας καὶ μάλιστα τόσον ἐκεσσημασμένην. Ἀπὸ μακροῦ ἔχει περιγραφῆ (Macht 1917, Mercier καὶ Delphaut 1934) διεγερτική ἐνέργεια τῆς παπαβερίνης ἐπὶ τῆς ἀναπνοῆς. Ὅπεστηρίχθη ὅτι



Εἰκ. 4. — Αὔξησις ἢ ἐλάττωσις τῆς θερμοκρασίας τοῦ σώματος εἰς κονίκλους.

A—•— = 'Αμφεταμίνη 10 χιλ./χ.β.σ. ἐνδοφλεβίως.

Π—○— = Παπαβερίνη 30 χιλ./χ.β.σ. ἐνδοπεριτοναϊκῶς.

A+Π - - • - - = 'Αμφεταμίνη 10 χιλ./χ.β.σ. καὶ ἐνδοπεριτοναϊκῶς παπαβερίνη 30 χιλ./χ.β.σ.

M — x — = Μάρτυς.

αὕτη εἶναι κεντρικῆς φύσεως. Ἐν τούτοις διὰ νεωτέρων πειραμάτων (R. Nims, J. Severinghaus καὶ J. Comroe 1953) ἀπεδείχθη ὅτι εἶναι ἀντανακλαστικῆς φύσεως διὰ τῶν χημειοϋποδοχέων τοῦ καρωτιδικοῦ σωματιδίου καὶ ἀορτικοῦ σωματίου, δι' τοῦτο ἐνεργείας ἐπὶ τοῦ κέντρου τῆς ἀναπνοῆς. Εἰς τὰ πειράματα ταῦτα ἡ παπαβερίνη ἐνιέτο ἐνδοφλεβίως προκαλοῦσα χαρακτηριστικὴν πολύπνοιαν. Εἰς τὰ ἡμέτερα πειράματα, εἰς τὰ ὅποια ἐχορηγεῖτο ἐνδοπεριτοναϊκῶς, δὲν παρετηρεῖτο πολύπνοια.

Κατά ποιον μηχανισμὸν προκαλεῖ ἡ παπαβερίνη ἐλάττωσιν τῆς θερμοκρασίας, δὲν εἶναι σαφές. Τὸ πιθανώτερον εἶναι ὅτι τοῦτο ὀφείλεται εἰς ηύξημένην ἀποβολὴν θερμότητος, ἥτοι δρᾶ αὐτῇ κατὰ παρόμοιον τρόπον μὲ τὰ ἀντιπυρετικὰ φάρμακα. Ἐν τῇ προστῇ ἡμῖν βιβλιογραφίᾳ δὲν ἀνεύρομέν τι σχετικόν, ὅσον ἀφορᾷ εἰς τὴν ἐπίδρασιν τῆς παπαβερίνης εἰς τὴν θερμοκρασίαν τοῦ σώματος.

Ἡ ἀνταγωνιστικὴ ἐνέργεια τῆς παπαβερίνης πρὸς τὴν ἀμφεταμίνην ὀφείλεται πιθανῶς εἰς τὴν προκαλουμένην ὑπὸ τῆς παπαβερίνης ἀγγειοδιαστολὴν καὶ τὴν κατασταλτικὴν ἐνέργειαν αὐτῆς ἐπὶ τοῦ κεντρικοῦ νευρικοῦ συστήματος, ἐνεργείας ἀντιθέτους πρὸς ἐκείνας αἴτινες συμβάλλουν εἰς τὴν αὔξησιν τῆς θερμοκρασίας τοῦ σώματος ὑπὸ τῆς ἀμφεταμίνης.

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Γ. ΛΟΓΑΡΑ καὶ ΣΠ. ΜΑΚΡΗ : 'Ἐπιστημονικὴ Ἐπετηρίς τῆς Ἱατρικῆς Σχολῆς τοῦ Ἀριστοτελείου Πανεπιστημίου Τόμος 4ος, 1965 σελ. 165 - 182.
- 2) MACHT, D.I. : J. Pharmacol. 9, 197, 1917.
- 3) MERCIER F. καὶ DELPHAUT, J. : Compt. rend. Soc. de biol. 116, 1039, 1934.
- 4) NIMS, R.G., SEVERINGHAUS, J.W., καὶ COMROE, J.H. : J. Pharmacol. 109, 58, 1953.
- 5) CHEYMIOL, J. καὶ LEVASSORT, C. : C. R. Soc. Biol. 149, 475, 1955.

#### S U M M A R Y

Papaverine given intraperitoneally to rabbits and in a dose of 40, 60 and 80 mg/Kg of body weight produces a fall of body temperature amounting to 1.5 - 3° C. Papaverine administered in the same dose as above after phenylisopropylamine administration antagonizes the action of phenylisopropylamine.