

ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΤΗΣ 18ΗΣ ΜΑΪΟΥ 1978

ΠΡΟΕΔΡΙΑ ΜΙΧΑΗΛ ΣΤΑΣΙΝΟΠΟΥΛΟΥ

ΙΑΤΡΙΚΗ.— 'Αντινατριουρητική δράσις προσταγλανδινών. Μελέται επί του κυνός και του ανθρώπου, υπό Γ. Μερικά, Ε. Μερικά, Ντ. Μαγιοπούλου - Συμβουλίδου, Θ. Καραμπάση και Θ. Μουντοκαλάκη\*.  
'Ανεκοινώθη υπό του 'Ακαδημαϊκού κ. Γ. Μερικά.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Πειραματικά έργασια επί του κυνός έχουν δείξει, ότι ή ένδονεφρική έγχυσις προσταγλανδινών συνεπάγεται ηύξημένην νεφρικήν απέκκρισιν νατρίου (Johnson et al. 1967, Vander 1968, Martinez - Maldonado et al. 1972). 'Η νατριουρητική αύτη δράσις τών έξωγενών προσταγλανδινών έπεβεβαιώθη και δι' ένδοφλεβίου χορηγήσεως αυτών επί υπερτασικών άσθενών (Carr 1970, Lee et al. 1971). 'Εν τούτοις, νεώτερα έργασια, βασιζόμενα επί της χρήσεως αναστολέων της συνθετάσης τών προσταγλανδινών, ώδήγησαν εις την υπόθεσιν, ότι αι φυσικαι προσταγλανδιναι δυνατόν, εις την πραγματικότητα, να άσκοον αντινατριουρητική δράσιν. Ούτως, ή αναστολή συνθέσεως τών προσταγλανδινών δι' ένδονεφρικής έγχύσεως ίνδομεθακίνης (Gill et al. 1975) ή ένδοφλεβίου έγχύσεως μεκλοφенаμάτης ή του νέου ανταγωνιστικού αναστολέως RO 20 - 572 (Kirschenbaum και Stein 1976) εύρέθη, ότι προκαλεί αύξησιν της απέκκρίσεως νατρίου επί του κυνός.

'Η παρούσα έργασία έσχεδιάσθη με σκοπόν την διερεύνησιν της δράσεως τών νεφρικών προσταγλανδινών επί της νεφρικής απέκκρίσεως νατρίου, υπό συνθήκας ένδοφλεβίου έγχύσεως χλωρονατριούχου διαλύματος.

'Η προσέγγισις του προβλήματος έπεδιώχθη: α) δι' ένδοφλεβίου έγχύσεως συνθετικής προσταγλανδίνης A<sub>2</sub> επί του κυνός· και β) δι' από του στόματος χορηγήσεως του αναστολέως της συνθετάσης τών προσταγλανδινών, ίνδομεθακίνης, επί του ανθρώπου.

\* G. MERIKAS - E. MERIKAS - N. MAJOPOULOU - SIBOULIDOU - TH. KARAMPAPIS - TH. MOUNTOKALAKIS, Antinatriuretic action of prostglandines. Studies in dog and man.

## ΥΛΙΚΟΝ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

## α) Πειράματα ἐπὶ τοῦ κυνός.

Ἐχορησιμοποιήθησαν 10 κύνες ἀμφοτέρων τῶν φύλων, σωματικοῦ βάρους 10-22 χγρ. Τὰ πειραματόζωα παρέμενον ἐν νηστεία ἀπὸ τῆς προηγουμένης τοῦ πειράματος ἑσπέρας, ἀλλὰ ἐλάμβανον ἐλευθέρως ὕδωρ. Τὴν πρωΐαν τοῦ πειράματος, ἕκαστον πειραματόζωον ὑπεβάλλετο εἰς νάρκωσιν δι' ἐνδοφλεβίου χορηγήσεως πεντοβαρβιτάλης καὶ ἐν συνεχείᾳ ἐτίθετο ὑπὸ τεχνητὸν πνευμονικὸν ἀερισμὸν μέσῳ τραχειοσωλήνος. Συμπληρωματικαὶ δόσεις πεντοβαρβιτάλης ἐχορηγοῦντο κατὰ τὴν διάρκειαν τοῦ πειράματος πρὸς διατήρησιν ἐπαρκοῦς βαθμοῦ ναρκώσεως. Καθετῆρες ἐκ πολυεθυλενίου ἐτοποθετοῦντο: εἰς ἀμφοτέρους τοὺς οὐρητήρας, μέσῳ μέσης κοιλιακῆς τομῆς πρὸς συλλογὴν τῶν οὔρων· εἰς τὴν μίαν βραχιόνιον ἀρτηρίαν πρὸς σύνδεσιν μετὰ πιεσομέτρου καὶ παρακολούθησιν τῆς ἀρτηριακῆς πίεσεως· καὶ εἰς τὰς σφραγιτίδας καὶ τὰς μηριαίας φλέβας πρὸς συλλογὴν δειγμάτων αἵματος καὶ πρὸς ἐνδοφλεβίον ἔγχυσιν τῶν χρησιμοποιηθέντων διαλυμάτων.

Εἰς πέντε ἐκ τῶν πειραματοζώων ἐχορηγήθη ἐνδοφλεβίως διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 ‰, ὑπὸ σταθερὸν ρυθμὸν ἔγχυσεως 2 ml/min., ἀπὸ μιᾶς ὥρας πρὸ τῆς ἐνάρξεως τῶν περιόδων καθάρσεως καὶ μέχρι τέλους τοῦ πειράματος. Εἰς τὰ λοιπὰ πειραματόζωα ἀντὶ τοῦ χλωριονατριούχου διαλύματος ἐχορηγήθη διάλυμα γλυκόζης 5%, ὑπὸ τὸν αὐτὸν ρυθμὸν ἔγχυσεως καὶ ἐπὶ ἀντίστοιχον χρονικὸν διάστημα. Ἡ κάθαρσις τοῦ παρα-αμινοϊππουρικοῦ νατρίου ἐχορησιμοποιήθη πρὸς ἐκτίμησιν τῆς νεφρικῆς ροῆς τοῦ αἵματος (RBF) καὶ ἡ κάθαρσις τῆς ἰνουλίνης πρὸς μέτρησιν τοῦ ρυθμοῦ σπειραματικῆς διηθήσεως (GFR) εἰς ἕκαστον τῶν δύο νεφρῶν. Αἱ περίοδοι συλλογῆς τῶν οὔρων (περίοδοι καθάρσεως) διήρκουν ἐπὶ 5' - 10' λεπτά. Εἰς τὸ μέσον τούτων ἐλαμβάνοντο δείγματα αἵματος καὶ ἐσημειοῦτο ἡ ἀρτηριακὴ πίεσις.

Μετὰ τὴν συμπλήρωσιν τριῶν περιόδων καθάρσεως (περιόδων ἐλέγχου) ἐχορηγεῖτο ἐνδοφλεβίως συνθετικὴ προσταγλανδίνη  $A_2$  ὑπὸ σταθερὰν ἔγχυσιν, ἐντὸς χλωριονατριούχου διαλύματος 9 ‰. Μετὰ τὴν παρέλευσιν 30' λεπτῶν ἐξισορροπήσεως, ἐπραγματοποιοῦντο 3-9 πειραματικαὶ περίοδοι καθάρσεως. Αἱ χρησιμοποιούμεναι δόσεις προσταγλανδίνης  $A_2$  ἐκυμαίνοντο ἀπὸ 0,05 - 0,26 μg/kg/min, εἰς τρόπον ὥστε νὰ ἀποφευχθῇ πτώσις τῆς ἀρτηριακῆς πίεσεως ὑπερβαίνουσα τὰ 25% τῆς τιμῆς ἐλέγχου. Αἱ χημικαὶ μέθοδοι προσδιορισμοῦ τοῦ παρα-αμινοϊππουρικοῦ καὶ τῆς ἰνουλίνης ἔχουν περιγραφεῖ ἀλλαχοῦ (Dontas et al. 1968).

Ο προσδιορισμός του νατρίου ἐγένετο διὰ φλογοφωτομέτρου. Ἡ στατιστικὴ δοκιμασία Student κατὰ ζεύγη (paired t-test) ἐχορηγοποιήθη πρὸς στατιστικὴν ἀνάλυσιν τῶν ἀποτελεσμάτων τῶν ληφθέντων ἐξ ἑκατέρου τῶν δύο νεφρῶν. Αἱ συγκρίσεις ἐγένοντο μεταξὺ τῶν πειραματικῶν περιόδων καὶ τῶν μέσων τιμῶν ἐλέγχου.

### β) Μελέτη ἐπὶ τοῦ ἀνθρώπου.

Ἐμελετήθησαν 11 ὑγιᾶ ἄτομα, 6 ἄνδρες καὶ 5 γυναῖκες, ἡλικίας 17 - 45 ἐτῶν. Ἀπαντὰ τὰ ἄτομα προσεφέρθησαν ἐθελοντικῶς διὰ τὴν μελέτην, μετὰ τὴν ἐνημέρωσίν των ἐπὶ τοῦ εἴδους καὶ τοῦ σκοποῦ τῆς ἐργασίας. Ἡ δίαιτά των ἦτο ἐλευθέρη, ἐκ δὲ τῶν γυναικῶν οὐδεμία ἐλάμβανεν ἀπὸ τοῦ στόματος ἀντισυλληπτικά. Αἱ γυναῖκες ἐμελετήθησαν κατὰ τὸ πρῶτον ἡμῶν τοῦ ἐμμηνου κύκλου. Μετὰ 2 διαδοχικὰς ἡμέρας ἐλέγχου, ἐχορηγεῖτο ἐνδοφλεβίως διάλυμα χλωροϊούχου νατρίου 9 %<sub>100</sub>, ὑπὸ σταθερὸν ρυθμὸν ἐγχύσεως 20 ml/min, μεταξὺ 7ης καὶ 9ης πρωινῆς ὥρας. Ἀπὸ τῆς ἐπομένης ἡμέρας χορηγήσεως τοῦ χλωρονατριούχου διαλύματος καὶ ἐπὶ 5 ἡμέρας, ἐχορηγεῖτο ἀπὸ τοῦ στόματος ἰνδομεθακίνη, εἰς ἡμερησίαν δόσιν 150 mg.

Τὴν πέμπτην ἡμέραν τῆς χορηγήσεως τοῦ φαρμάκου ἐπανελαμβάνετο, ὑπὸ τὸν αὐτὸν ρυθμὸν ἐγχύσεως κατὰ τὸ αὐτὸ χρονικὸ διάστημα, ἡ ἐγχυσις τοῦ χλωρονατριούχου διαλύματος. Κατὰ τὰς δύο ἡμέρας ἐλέγχου, τὴν τετάρτην ἡμέραν τῆς χορηγήσεως τῆς ἰνδομεθακίνης καὶ ἑκάστην τῶν δύο ἡμερῶν, κατὰ τὰς ὁποίας ἐχορηγεῖτο τὸ χλωρονατριούχον διάλυμα, συνελέγοντο τὰ οὔρα 12 ὥρων (7ης - 9ης π. μ.), ἄνευ καθητηριασμοῦ τῆς κύστεως καὶ ἐλαμβάνοντο δείγματα αἵματος, 4 ὥρας μετὰ τὴν ἐναοξίν τῆς συλλογῆς τῶν οὔρων. Ὑπελογίζοντο ἡ κάθαρσις τῆς ἐνδογενοῦς κρεατινίνης (Ccr), ὡς μέτρον τοῦ ρυθμοῦ πειραματικῆς διηθήσεως, ἡ νεφρική ἀπέκκρισις νατρίου ( $U_{NaV}$ ) καὶ ἡ ἐπαναρρόφισις ἐλευθέρου ὕδατος ( $T_{H_2O}$ ) καὶ ἐμετρεῖτο ἡ ἀρτηριακὴ πίεσις.

Ο προσδιορισμὸς τῆς κρεατινίνης τοῦ ὄρου καὶ τῶν οὔρων ἐγένετο διὰ τῆς μεθόδου τοῦ Hare (1950), τὸ νάτριον προσδιορίζετο φλογοφωτομετρικῶς καὶ ἡ ὠσμωτικότης τοῦ ὄρου καὶ τῶν οὔρων δι' ὠσμωμέτρον. Ἡ ἐπαναρρόφισις ἐλευθέρου ὕδατος ὑπελογίζετο ἐπὶ τῇ βάσει τοῦ τύπου:  $T_{H_2O}^C = \text{Cosm} - V$ , ἔνθα  $\text{Cosm} = \text{ὠσμωτικὴ κάθαρσις}$  καὶ  $V = \text{διούρησις}$ . Ἐκ τῆς συστολικῆς (SBP) καὶ τῆς διαστολικῆς ἀρτηριακῆς πίεσεως (DBP) ὑπελογίζετο ἡ μέση ἀρτηριακὴ πίεσις (MBP), ἦτοι:  $\text{MBP} = (\text{SBP} + 2 \text{DBP}) / 3$ . Ἡ στατιστικὴ ἀνάλυσις ἐγένετο διὰ τῆς δοκιμασίας Student (unpaired t-test). Ὡς τιμὴ ἐλέγχου ἐλαμβάνετο ὁ μέσος ὕρος τῶν δύο περιόδων ἐλέγχου.



## Α Π Ο Τ Ε Λ Ε Σ Μ Α Τ Α

## α) Πειράματα επί του κυνός.

Τὰ ἀποτελέσματα παρατίθενται συγκεντρωτικῶς εἰς τὸν πίνακα 1. Αἱ μέσαι τιμαὶ τῆς RBF, τοῦ GFR, τοῦ ρυθμοῦ διουρήσεως καὶ τῆς νεφρικῆς ἀπεκκρίσεως νατρίου ἐκφράζονται ἀνὰ νεφρὸν καὶ ἔχουν ὑπολογισθεῖ ἐκ τῶν τιμῶν τῶν

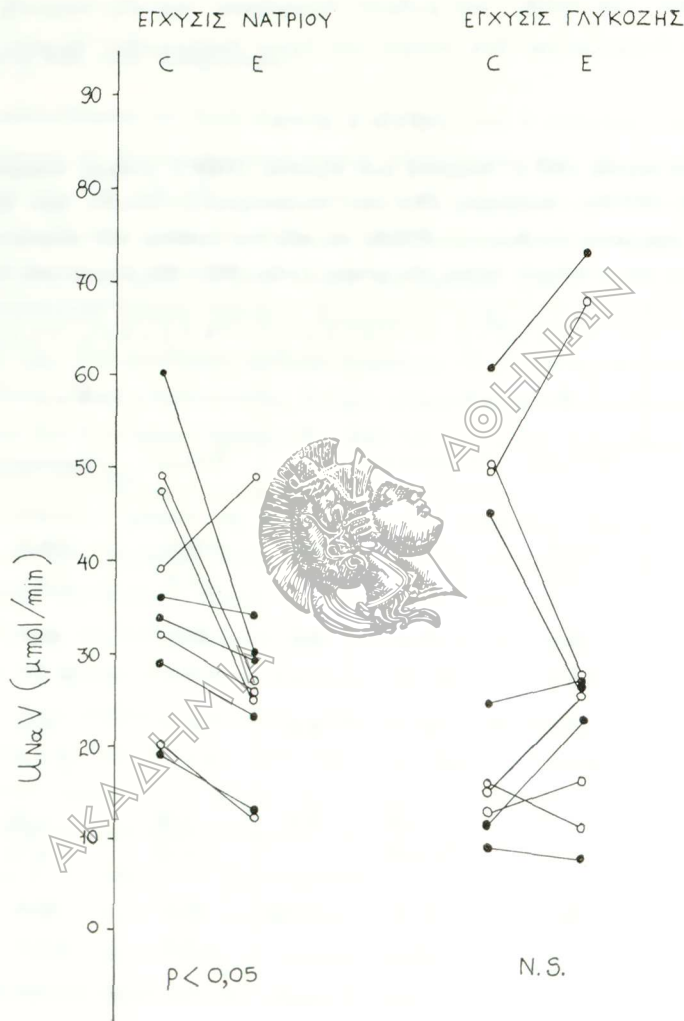
Π Ι Ν Α Κ Ε 1

Ἀρτηριακὴ πίεσις (BP), νεφρική ροὴ αἵματος (RBF), ρυθμὸς σπειραματικῆς διηθήσεως (GFR), διούρησις (V) καὶ νατριούρησις ( $U_{NaV}$ ) πρὸ (περίοδος ἐλέγχου) καὶ μετὰ τὴν ἔγχυσις  $PGA_2$  εἰς τὰς δύο ομάδας τῶν πειραματοζῶων (Μέση τιμὴ καὶ σταθερὸν λάθος τῆς μέσης τιμῆς.  $M\Sigma$  = Μὴ σημαντικὴ διαφορά).

	Ἐγχυσις νατρίου			Ἐγχυσις γλυκόζης		
	Περίοδος			Περίοδος		
	Ἐλέγχου	Πειραματικῆ	P	Ἐλέγχου	Πειραματικῆ	P
BP (mm Hg)	110,9 ± 8,2	101,2 ± 11,0	MΣ	118,5 ± 1,9	109,9 ± 4,1	MΣ
RBF (ml/min)	75,2 ± 8,0	67,5 ± 7,3	MΣ	57,4 ± 4,0	55,8 ± 5,0	MΣ
GFR (ml/min)	23,5 ± 2,9	21,7 ± 1,7	MΣ	18,7 ± 1,3	18,0 ± 1,6	MΣ
V (ml/min)	1,13 ± 0,09	1,08 ± 0,03	MΣ	1,08 ± 0,16	1,20 ± 0,14	MΣ
$U_{NaV}$ ( $\mu\text{mol}/\text{min}$ )	36,8 ± 4,1	25,9 ± 2,6	< 0,05	30,2 ± 6,2	29,9 ± 7,2	MΣ

ληφθέντων ἐξ ἐκάστου τῶν δύο νεφρῶν. Ἐκ τοῦ πίνακος καθίσταται ἐμφανές, ὅτι ἡ ἐνδοφλέβιος ἔγχυσις τῆς προσταγλανδίνης δὲν ὠδήγησεν εἰς σημαντικὰς μεταβολὰς τῆς RBF, τοῦ GFR ἢ τῆς διουρήσεως τόσον εἰς τὴν ομάδα τῶν ὑποβληθέντων εἰς ἔγχυσις χλωριονατριούχου διαλύματος πειραματοζῶων, ὅσον καὶ εἰς τὴν ομάδα τῶν πειραματοζῶων, εἰς τὰ ὁποῖα ἀντὶ τοῦ χλωριονατριούχου διαλύματος ἔχορηγήθη διάλυμα γλυκόζης. Εἰς τὰ ὑποβληθέντα εἰς ἔγχυσις χλωριο-

νατριούχου διαλύματος πειραματόζωα, ή ενδοφλέβιος χορήγησις προσταγλανδίνης  $A_2$  συνωδεύθη υπό στατιστικῶς σημαντικῆς ἐλαττώσεως τῆς νατριουρήσεως ( $p < 0,05$ ), ἐνῶ εἰς τὰ λοιπὰ πειραματόζωα, αἱ μεταβολαὶ τῆς νεφρικῆς ἀπεκκρί-



Σχ. 1. Μεταβολαὶ τῆς νεφρικῆς ἀπεκκρίσεως νατρίου μετὰ τὴν ἔγχυσιν  $PGA_2$  εἰς τὰς δύο ομάδας τῶν πειραματοζώων. Τιμαὶ ἐξ ἑκατέρου τῶν δύο νεφρῶν.

σεως νατρίου μετὰ τὴν ἔγχυσιν τῆς προσταγλανδίνης ἐποϊκίλλον ἀπὸ πειραματόζωον εἰς πειραματόζωον καὶ εἰς τὴν σύνολον ομάδα, ἡ μέση πειραματικὴ τιμὴ, δὲν διέφερε σημαντικῶς ἐκ τῆς μέσης τιμῆς ἐλέγχου (σχῆμα 1).

## β) Μελέτη επί του ανθρώπου.

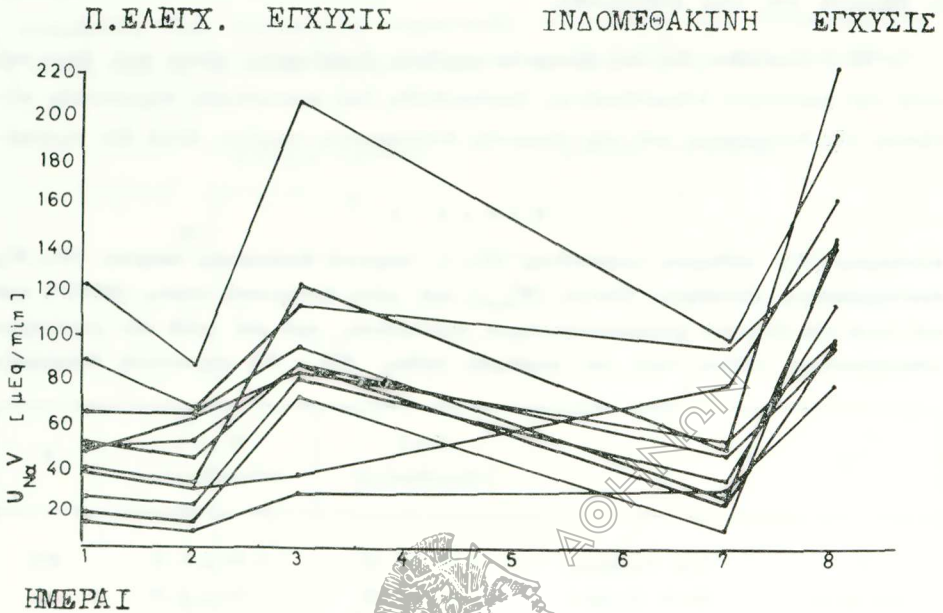
Ἡ ἔνδοφλέβιος ἔγχυσις χλωριονατριούχου διαλύματος, τὸσον πρὸ, ὅσον καὶ μετὰ τὴν χορήγησιν ἰνδομεθακίνης, ἠκολουθήθη ὑπὸ στατιστικῶς σημαντικῆς αὐξήσεως τῆς διουρήσεως καὶ τῆς νεφρικῆς ἀπεκκρίσεως νατρίου, ἀλλὰ δὲν προεκά-

## Π Ι Ν Α Κ Σ

Διούρησις (V), κάθαρσις κρεατινίνης ( $C_{Cr}$ ), νεφρική ἀπέκκρισις νατρίου ( $U_{NaV}$ ), ἐπαναρρόφησις ἐλευθέρου ὕδατος ( $T_{H_2O}^C$ ) καὶ μέση ἀρτηριακὴ πίεσις (MBP) πρὸ καὶ μετὰ τὴν ἔγχυσιν χλωριονατριούχου διαλύματος, πρὸ καὶ μετὰ τὴν χορήγησιν ἰνδομεθακίνης (Μέση τιμὴ καὶ σταθερὸν λάθος. ΜΣ = Μὴ σημαντικὴ διαφορά).

		Πρὸ ἰνδομεθακίνης	Μετὰ ἰνδομεθακίνης	P
V (ml/min)	Πρὸ ἐγχύσεως	0,74 ± 0,10	0,83 ± 0,13	ΜΣ
	Μετὰ ἔγχυσιν	1,69 ± 0,25	1,94 ± 0,18	
	P	< 0,01	ΜΣ	
$C_{Cr}$ (ml/min)	Πρὸ ἐγχύσεως	134,5 ± 9,9	139,2 ± 8,7	ΜΣ
	Μετὰ ἔγχυσιν	127,6 ± 12,6	147,5 ± 14,6	
	P	ΜΣ	ΜΣ	
$U_{NaV}$ (μmol/min)	Πρὸ ἐγχύσεως	52,5 ± 8,3	54,0 ± 8,7	ΜΣ
	Μετὰ ἔγχυσιν	97,0 ± 14,3	139,0 ± 13,2	
	P	< 0,05	< 0,001	
$T_{H_2O}^C$ (ml/min)	Πρὸ ἐγχύσεως	0,91 ± 0,19	0,90 ± 0,17	ΜΣ
	Μετὰ ἔγχυσιν	0,97 ± 0,30	1,31 ± 0,26	
	P	ΜΣ	ΜΣ	
MBP (mm Hg)	Πρὸ ἐγχύσεως	91,7 ± 2,2	93,6 ± 2,7	ΜΣ
	Μετὰ ἔγχυσιν	94,5 ± 2,1	96,7 ± 2,0	
	P	ΜΣ	ΜΣ	

λεσε σημαντικὴν μεταβολὴν τῆς  $C_{Cr}$ , τῆς  $T_{H_2O}^C$  ἢ τῆς μέσης ἀρτηριακῆς πίεσεως (Πίναξ 2). Ἡ χορήγησις τῆς ἰνδομεθακίνης δὲν προεκάλεσε σημαντικὴν μεταβολὴν τῶν πρὸ τῆς ἐγχύσεως ἢ τῶν μετὰ τὴν ἔγχυσιν τιμῶν τῆς διουρήσεως, τῆς  $C_{Cr}$  τῆς  $T_{H_2O}^C$  ἢ τῆς μέσης ἀρτηριακῆς πίεσεως.



Σχ. 2. Μεταβολαι τής νεφρικῆς ἀπεκκρίσεως νατρίου κατά τήν μελέτην ἐπί τοῦ ἀνθρώπου.

Ἐν τούτοις, ἡ μέση τιμὴ τῆς προκληθείσης ὑπὸ τῆς ἐγχύσεως χλωριονατριούχου διαλύματος νατριουρήσεως ἠξήθη σημαντικῶς ( $p < 0,005$ ) μετὰ τὴν χορήγησιν τῆς ἰνδομεθακίνης (σχῆμα 2).

#### ΣΥΖΗΤΗΣΙΣ

Τὰ ἀποτελέσματα τῆς πειραματικῆς μελέτης ἐπὶ τοῦ κυνὸς ὑποδηλοῦν, ὅτι ὑπὸ συνθήκας ἐνδοφλεβίου ἐγχύσεως χλωριονατριούχου διαλύματος, ἡ ἐνδοφλεβίος χορήγησις προσταγλανδίνης  $A_2$  συνεπάγεται ἐλάττωσιν τῆς νεφρικῆς ἀπεκκρίσεως νατρίου. Ἀνάλογος ἔμμεσος ἔνδειξις περὶ τῆς ἀντινατριουρητικῆς δράσεως τῶν φυσικῶν προσταγλανδινῶν, ὑπὸ συνθήκας ἐνδοφλεβίου ἐγχύσεως χλωριούχου νατρίου, παρέχεται καὶ ἐκ τοῦ δευτέρου τμήματος τῆς ἐργασίας, ἥτοι ἐκ τῆς μελέτης ἐπὶ τοῦ ἀνθρώπου. Πράγματι, ἡ ἀπὸ τοῦ στόματος χορήγησις τοῦ ἀναστολέως τῆς συνθετάσης τῶν προσταγλανδινῶν, ἰνδομεθακίνης, ἐδείχθη ὅτι ὀδηγεῖ εἰς περαιτέρω αὔξησιν τῆς νατριουρήσεως, ἡ ὁποία προκαλεῖται ὑπὸ τῆς ἐνδοφλεβίου ἐγχύσεως χλωριονατριούχου διαλύματος. Δοθέντος δὲ ὅτι ἡ ἀναστολὴ τῆς συνθέσεως προσταγλανδινῶν ἠκολουθήθη ὑπὸ ἠῦξημένης νατριουρήσεως εἶναι



δυνατόν νὰ ἐξαχθῆ τὸ συμπέρασμα, ὅτι αἱ φυσικαὶ προσταγλανδῖναι, αἱ ὁποῖαι συντίθενται εἰς τὸ νεφρὸν ἀσκοῦν, ὑπὸ συνθήκας ἐγχύσεως χλωριονατριούχου διαλύματος, ἀντινατριουρητικὴν δράσιν.

Τὰ ὡς ἄνω εὐρήματα ἔρχονται εἰς ἀντίθεσιν πρὸς τὴν κλασσικὴν ἄποψιν, ὅτι αἱ προσταγλανδῖναι ἀποτελοῦν νατριουρητικούς παράγοντας. Ἡ ἄποψις αὕτη εἶχε προκύψει ἐξ εὐρημάτων βασισθέντων ἐπὶ τῆς ἐνδονεφρικής ἐγχύσεως προσταγλανδινῶν ἐπὶ τοῦ κυνός. Ἡ νατριούρησις, τὴν ὁποίαν προκαλεῖ ἡ ἐν λόγω ἐνδονεφρική χορήγησις προσταγλανδινῶν συνδυάζεται πάντοτε πρὸς τὴν αὔξησιν τῆς νεφρικής ροῆς αἵματος (Johnston et al. 1967, Vander 1968, Martinez - Maldonado et al. 1972). Τοῦτο ἰσχύει καὶ προκειμένου περὶ τῆς νατριουρήσεως, ἡ ὁποία ἔχει ἀναφερθεῖ ἐπὶ ἐνδοφλεβίου ἐγχύσεως μὴ προκαλουσῶν ὑπότασιν δόσεων προσταγλανδίνης  $A_1$  ἐπὶ ὑπερτασικῶν ἀσθενῶν (Carr 1970, Lee et al. 1971).

Κατὰ συνέπειαν, ἡ νατριουρητικὴ αὐτὴ δράσις τῶν ἐξωγενῶν προσταγλανδινῶν δυνατόν νὰ εἶναι ἐπακόλουθος τῆς αἰξήσεως τῆς νεφρικής ροῆς αἵματος, τὴν ὁποίαν συνεπάγεται ἡ χορήγησις των. Ἀνάλογον νατριουρητικὴν δράσιν διαθέτουν καὶ ἄλλαι ἀγγειοδιασταλτικαὶ οὐσίαι, ὡς, ἐπιπαραδείγματι, ἡ ἀκετυλοχολίνη (Martinez - Maldonado et al. 1972).

Ἡ ὑπόθεσις, ὅτι ἡ νατριουρητικὴ δράσις τῶν ἐξωγενῶν χορηγουμένων προσταγλανδινῶν συνδέεται πρὸς τὴν αὔξησιν τῆς νεφρικής ροῆς αἵματος, τὴν ὁποίαν προκαλοῦν αὗται, ἐνισχύεται καὶ ὑπὸ πειραματικῶν δεδομένων, συμφώνως πρὸς τὰ ὁποῖα ἡ ἐνδοφλεβίως — καὶ ὄχι ἐνδονεφρική — χορήγησις προσταγλανδίνης  $E_1$  ἐπὶ τοῦ κυνός, ἡ ὁποία δὲν προκαλεῖ μεταβολὴν τῆς νεφρικής ροῆς αἵματος, δὲν ὀδηγεῖ εἰς σημαντικὴν μεταβολὴν τῆς νεφρικής ἀπεκκρίσεως νατρίου (Berl καὶ Schrier 1973). Τὰ δεδομένα ταῦτα εἶναι σύμφωνα καὶ πρὸς τὰ εὐρήματα τῆς παρουσίας ἐργασίας, τὰ ὁποῖα προέκυψαν ἐκ τῆς ἐνδοφλεβίου χορηγήσεως τῆς προσταγλανδίνης  $A_2$  εἰς τὴν ομάδα τῶν πειραματοζῶων, τὰ ὁποῖα εἶχον ὑποβληθεῖ εἰς ἐγχυσιν γλυκόζης, ἀντὶ ἐγχύσεως χλωριονατριούχου ὁροῦ.

Ἐπὶ τῇ βάσει τῶν μέχρι σήμερον ὑπαρχουσῶν βιβλιογραφικῶν πληροφοριῶν, ἔχει ἐκφρασθεῖ ἡ ἄποψις, ὅτι αἱ προσταγλανδῖναι δυνατόν νὰ ἐπηρεάζουν τὴν νεφρικήν ἀπέκκρισιν νατρίου κατὰ δύο διαφορετικούς μηχανισμούς: α) ἐμμέσως, διὰ δράσεως ἐπὶ τῆς νεφρικής ροῆς αἵματος καὶ β) ἀμέσως, διὰ δράσεως ἐπὶ τῆς μεταφορᾶς νατρίου κατὰ τὸ ἐπιθήλιον τοῦ ἄνω νεφρικοῦ σωληναρίου (Anderson et al. 1976). Τὸ ἐνδεχόμενον τῆς ἀπ' εὐθείας δράσεως τῶν προσταγλανδινῶν ἐπὶ τῆς μεταφορᾶς νατρίου ἐνισχύουν πειραματικὰ δεδομένα, συμφώνως πρὸς τὰ ὁποῖα, ἡ προσταγλανδίνη  $E_1$ , ἐφαρμοζομένη τοπικῶς, αὐξάνει



τὴν ἐνεργητικὴν μεταφορὰν νατρίου διὰ τοῦ ἐπιθηλίου τῆς οὐροδόχου κύστεως (Lipson καὶ Sharp 1971) ἢ τοῦ δέρματος (Fassina et al. 1968) ἀμφιβίων.

Ἡ διαπιστωθεῖσα εἰς τὴν παροῦσαν ἐργασίαν ἀντινατριουρητικὴ δρᾶσις τῶν προσταγλανδινῶν εἶναι σύμφωνος πρὸς τὰ συμπεράσματα ἄλλων ἐρευνητικῶν ἐργασιῶν, εἰς τὰς ὁποίας ἐχρησιμοποιήθησαν ἀναστολεῖς τῆς συνθέσεως τῶν προσταγλανδινῶν (Gill et al. 1975, Kirschenbaum καὶ Stein 1976).

Ἀξίζει νὰ σημειωθῇ τὸ γεγονός, ὅτι εἰς τὴν παροῦσαν ἐργασίαν, ἐνδείξεις περὶ τῆς ἀντινατριουρητικῆς δρᾶσεως τῶν προσταγλανδινῶν προέκυψαν μόνον ὑπὸ συνθήκας ἐγχύσεως χλωριούχου νατρίου. Οὕτως, εἰς τὰ πειράματα ἐπὶ τοῦ κυνός, ἀντινατριουρητικὴ δρᾶσις τῆς ἐξωγενοῦς προσταγλανδίνης  $A_2$  παρετηρήθη μόνον εἰς τὴν ὁμάδα τῶν πειραματοζώων, τὰ ὁποῖα ἐπεβλήθησαν εἰς ἐνδοφλέβιον ἔγχυσιν χλωριονατριούχου ὁροῦ. Ἐπὶ πλέον, εἰς τὴν μελέτην ἐπὶ τοῦ ἀνθρώπου, διεπιστώθη, ὅτι ἡ ἀναστολὴ τῆς συνθέσεως προσταγλανδινῶν ὠδήγησεν εἰς ἠϋξημένην ἀπέκκρισιν νατρίου, μόνον ὅταν τὰ μελετηθέντα ἄτομα ὑπεβλήθησαν εἰς ἔγχυσιν χλωριούχου νατρίου. Κατὰ συνέπειαν, ἡ ἀντινατριουρητικὴ δρᾶσις τῶν προσταγλανδινῶν φαίνεται ὅτι εἶναι εἰδικὴ διὰ τὴν συνθήκην τῆς φορτίσεως διὰ νατρίου.

Ἐξ ἄλλου, τὸ γεγονός, ὅτι ἡ αὔξησις τῆς μετὰ ἔγχυσιν χλωριούχου νατρίου νατριουρήσεως, τὴν ὁποίαν προεκάλεσεν ἡ χορήγησις τῆς ἰνδομεθακίνης, δὲν συνωδεύθη ὑπὸ σημαντικῆς μεταβολῆς τῆς διουρήσεως ἢ τῆς ἐπαναρροφήσεως ἐλευθέρου ὕδατος ὑποδηλοῦν, ὅτι ἡ αὔξησις αὕτη τῆς νατριουρήσεως ἦτο ἀποτελεσματικὴ ἐλαττώσεως τῆς ἐπαναρροφήσεως νατρίου εἰς σημεῖον τοῦ νεφρῶνος κείμενον περιφερικώτερον τοῦ ἐγγύς σωληναρίου. Τοῦτο εἶναι συμβατὸν πρὸς τὰς προγενεστέρως ἐνδείξεις, σύμφωνως πρὸς τὰς ὁποίας, αἱ προσταγλανδῖναι ἀσκοῦν τὴν ἐνδονεφρικήν των δρᾶσιν εἰς τὴν θέσιν συνθέσεώς των, εἰς τὴν μυελώδη μοῖραν τοῦ νεφροῦ (McGiff καὶ Itskovitz 1973).

Ἀπὸ πολλῶν ἐτῶν εἶναι γνωστόν, ὅτι ἡ φόρτισις διὰ νατρίου ὀδηγεῖ εἰς ἀναστολὴν τῆς ἐπαναρροφήσεως νατρίου κατὰ τὸ ἐγγύς σωληνάριον καί, ὡς ἐκ τούτου, εἰς νατριούρησιν (Dirks et al. 1965). Ἐν τούτοις, τὸ ποσὸν τοῦ νατρίου, τὸ ὁποῖον ἀποβάλλεται τελικῶς εἰς τὰ οὖρα εἶναι μικρότερον τοῦ ἀναμενομένου ἐκ τῆς ἠλαττωμένης ἐπαναρροφήσεως νατρίου κατὰ τὸ ἐγγύς σωληνάριον. Τοῦτο ὠδήγησεν εἰς τὴν ἄποψιν, ὅτι ὑπὸ τὰς συνθήκας αὐτάς, ἐκτὸς ἐλαττώσεως τῆς ἐπαναρροφήσεως νατρίου κατὰ τὸ ἐγγύς σωληνάριον, ἐπέρχεται καὶ αὔξησις τῆς ἐπαναρροφήσεως νατρίου κατὰ τὸν ἄνω νεφρῶνα (Buchalew et al. 1970, Bennett 1973, Martinez - Maldonato et al. 1974).

Ἐπὶ τῇ βάσει τῶν εὐρημάτων τῆς παρούσης ἐργασίας, ἡ αὐξησης αὐτῆ τῆς ἐπαναρροφήσεως νατρίου κατὰ τὰ τελικὰ τμήματα τοῦ νεφρικοῦ σωληναρίου εἶναι δυνατὸν νὰ θεωρηθῇ ὡς ἀποτέλεσμα τοπικῆς δρᾶσεως τῶν νεφρικῶν προσταγλανδινῶν.

## S U M M A R Y

The intravenous infusion of  $PGA_2$  decreased urinary sodium excretion in saline infused dogs. Furthermore, the oral administration of the inhibitor of prostaglandin synthesis, indomethacin, resulted in a significant increase of the natriuresis induced by saline infusion in healthy volunteers. It is suggested that under conditions of salt loading, prostaglandins may act as antinatriuretic factor.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- R. J. Anderson - T. Berl - K. T. McDonald and R. W. Schrier, Prostaglandins: effect on blood pressure, renal blood flow, sodium and water excretion. *Kidney Intern.* 10, 205, 1976.
- C. M. Bennett, Effect of extracellular volume expansion upon sodium reabsorption in the distal nephron of dogs. *J. Clin. Invest.* 52, 2548, 1973.
- T. Berl and R. W. Schrier, Mechanism of effect of prostaglandin  $E_1$  on renal water excretion. *J. Clin. Invest.* 52, 463, 1973.
- V. M. Jr. Buckalew - B. R. Walker - T. B. Puschett and M. Goldberg, Effects on increased sodium delivery on distal tubular sodium reabsorption with and without volume expansion in man. *J. Clin. Invest.* 49, 2336, 1970.
- A. A. Carr, Hemodynamic and renal effects of a prostaglandin,  $PGA_1$  in subjects with essential hypertension. *Am. J. Med. Sci.* 259, 21, 1970.
- J. H. Dirks - W. J. Cirksena and R. W. Berliner, The effect of saline infusion on sodium reabsorption by the proximal tubule of the dog. *J. Clin. Invest.* 44, 1160, 1965.
- A. Dontas - P. Papanayotou - S. Marketos and N. Papanicolaou, The effect of bacteriuria on renal functional patterns in old age. *Clin. Sci.* 34, 73, 1968.
- G. Fassina - F. Carpenedo and R. Santi, Effect of prostaglandin  $E_1$  on isolated short circuited frog skin. *J. Physiol.* 200, 83, 1969.
- J. R. Gill - R. W. Alexander - P. Y. Halushka - J. J. Pisano and H. R. Keiser, Indomethacin inhibits distal sodium reabsorption in the dog. *Clin. Res.* 23, 431, 1975.

- R. S. Hare, Endogenous creatinine in serum and urine. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 74, 148, 1950.
- H. H. Johnston - J. P. Herzog and D. P. Lauler, Effect of prostaglandin  $E_1$  on renal hemodynamics, sodium and water excretion. *Am. J. Physiol.* 213, 939, 1976.
- M. A. Kirschenbaum and J. H. Stein, The effect of inhibition of prostaglandin synthesis on urinary sodium excretion in the conscious dog. *J. Clin. Invest.* 57, 517, 1976.
- J. B. Lee - J. C. McGiff - H. Kannegiesser - Y. Y. Aykent and T. F. Frawley, Prostaglandin  $A_1$ : antihypertensive and renal effects. Studies in patients with essential hypertension. *Ann. Int. Med.* 74, 703, 1971.
- L. C. Lipson and G. W. Sharp, Effect of prostaglandin  $E_1$  on sodium transport and osmotic water flow in toad bladder. *Am. J. Physiol.* 220, 1046, 1971.
- M. Martinez-Maldonado - N. Tsaparas - G. Eknoyan and W. N. Suki, Renal actions of prostaglandins: comparison with acetylcholine and volume expansion. *Am. J. Physiol.* 222, 1147, 1972.
- M. Martinez-Maldonado - G. Eknoyan and W. N. Suki, Influence of volume expansion on renal diluting capacity in the rat. *Clin. Sci. & Mol. Med.* 46, 331, 1974.
- J. C. McGiff and H. D. Itskovitz, Prostaglandins and the kidney. *Circul. Res.* 33, 479, 1973.
- A. J. Vander, Direct effects of prostaglandin on renal function and renin release in anesthetized dog. *Am. J. Physiol.* 214, 218, 1968.
-