

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΜΗ ΜΕΛΩΝ

ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ.—'Επίδρασις τῶν κουμαρινικῶν φαρμάκων ἐπὶ τῆς ἀνταλλαγῆς τῆς χολεστερόλης, ὑπὸ Ν. Τσαμπούλα, Ἰ. Κρικέλη, Γ. Ἀναστοπούλου καὶ Γ. Λαζανᾶ*. Ἀνεκοινώθη ὑπὸ τοῦ κ. Γεωργ. Ἰωακείμογλου.

Ἀφορμὴν διὰ τὴν ἔρευναν τοῦ θέματος τούτου ἔδωκεν ἡ παρατήρησις ὅτι κατὰ τὴν διάρκειαν τῆς διὰ δικουμαρόλης ἀντιπηκτικῆς θεραπείας, εἰς τινὰς περιπτώσεις, τὸ πλάσμα τοῦ ἀσθενοῦς καθίσταται ἐλαφρῶς θολερὸν, δίδον τὴν ἐντύπωσιν τῆς ὑπερλιπαιμίας. Συμβαίνει δηλαδὴ τὸ ἀντίθετον ἀπὸ ὅ,τι παρατηρεῖται μετὰ ἐνδοφλέβιον ἔνεσιν ἡπαρίνης, ἥτις προκαλεῖ τὴν ταχεῖαν διαύγασιν τοῦ κατόπιν γεύματος ὑπερλιπαιμικοῦ πλάσματος, παρατηρηθεῖσαν τὸ πρῶτον ὑπὸ τοῦ Hahn τὸ 1943 (1).

Ἐγενήθη λοιπὸν εἰς ἡμᾶς ἡ σκέψις, ὅτι εἶναι δυνατόν ἡ δικουμαρόλη, χορηγούμενη εἰς θεραπευτικὰς δόσεις, νὰ προκαλῇ διαταραχὴν τῆς ἀνταλλαγῆς τῶν λιπιδίων (λιπῶν καὶ λιποειδῶν) διὰ κινητοποιήσεως αὐτῶν ἢ κατ' ἄλλον τινὰ μηχανισμόν. Πρὸς διαπίστωσιν τοῦ ἐνδεχομένου τούτου ἠρχίσασμεν τὴν μελέτην τῶν μεταβολῶν τῶν λιπιδίων τοῦ αἵματος μετὰ χορήγησιν δικουμαρόλης, τρομεξάνης καὶ G 23350, ἐρευνήσαντες κατ' ἀρχὰς τὰς μεταβολὰς τῆς χολεστερόλης.

ΑΙ ΜΕΛΕΤΗΘΕΙΣΑΙ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ

Αἱ μελετηθεῖσαι περιπτώσεις ἀνῆλθον συνολικῶς εἰς 30, ἐκ τῶν ὁποίων 19 ἀφορῶν εἰς τὴν ἐπίδρασιν τῆς δικουμαρόλης, 10 εἰς τὴν ἐπίδρασιν τῆς τρομεξάνης καὶ 1 εἰς τὴν ἐπίδρασιν τοῦ G 23350.

Ἐπὶ τῶν 19 περιπτώσεων τῆς ὁμάδος δικουμαρόλης, ἐξ ὧν 13 θρομβοεμβολικαί, ἐγένετο παρακολούθησις τῶν δικυμάνσεων τῆς τιμῆς τῆς ὀλικῆς χολεστερόλης τοῦ αἵματος, εἰς 7 δὲ ἐξ αὐτῶν ἐγένοντο καὶ παράλληλοι προσδιορισμοὶ τῆς ἐστεροποιημένης χολεστερόλης.

Ἐπὶ τῶν 10 περιπτώσεων τῆς ὁμάδος τῆς τρομεξάνης, ἐξ ὧν 4 θρομβοεμβολικαί, ἐμελετήθη ἡ ἐπίδρασις τόσον ἐπὶ τῆς ὀλικῆς ὅσον καὶ ἐπὶ τῆς ἐστεροποιημένης χολεστερόλης. Τέλος, εἰς 1 περίπτωσιν προσφάτου ἐμφράγματος τοῦ μυοκαρδίου ἐμελετήθη ἡ ἐπὶ τῆς χολεστερόλης ἐπίδρασις τοῦ νέου ἀντιπηκτικοῦ G 23350.

Οἱ προσδιορισμοὶ τῆς τε ὀλικῆς καὶ τῆς ἐστεροποιημένης χολεστερόλης ἐγένοντο διὰ τῆς μεθόδου Bloor ἡλεκτροφωτομετρικῶς καθ' ἡμέραν ἢ ἀνὰ διήμερον ἢ τριήμερον.

Ἡ διάρκεια τῆς παρατηρήσεως ἐκάστης περιπτώσεως ἐκυμάνθη μεταξὺ 6 καὶ

* N. TSAMBOULAS, J. CRIKELIS, G. ANASTASOPOULOS and G. LASANAS, The effect of coumarin derivatives on the cholesterol metabolism.

57 ἡμερῶν. Εἰς 14 περιπτώσεις ἡ χορήγησις τῶν ἀνωτέρω ἀντιπηκτικῶν ἦτο παρατεταμένη (7 ἕως 51 ἡμερῶν), εἰς 2 περιπτώσεις ἐχορηγήθη ἐφ' ἅπαξ δόσις δικουμαρόλης (400 καὶ 300 χλστγρ), εἰς 3 ἐχορηγήθη δικουμαρόλη ἐπὶ δύο διαδοχικὰς ἡμέρας (500 καὶ 300 χλστγρ.), εἰς 3 τρομεξάνη ἐπὶ 12 ἕως 21 ἡμέρας, εἰς 7 περιπτώσεις ἐχορηγήθη ἐφ' ἅπαξ δόσις 900 χλστγρ. τρομεξάνης καὶ εἰς 1 ἐγένετο θεραπεία διὰ G 23350 διαρκείας 15 ἡμερῶν.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Γενικῶς παρατηρήθη ὅτι τὰ μελετηθέντα κουμαρινικὰ παράγωγα, χορηγούμενα εἰς θεραπευτικὰς δόσεις, προκαλοῦν εἰς σημαντικὸν ποσοστὸν περιπτώσεων ἀξιόλογον αὐξήσιν τῆς τιμῆς τῆς ὀλικῆς χολεστερόλης ἢ τῶν ἐστέρων αὐτῆς ἢ καὶ ἀμφοτέρων. Τὰ διαπιστωθέντα ἀποτελέσματα ἀναλυτικῶς ἔχουν ὡς κάτωθι:

Α'. δὸς δικουμαρόλης. — Αἱ 19 μελετηθεῖσαι περιπτώσεις παρουσίασαν ἅπασαι αὐξήσιν τῆς τιμῆς τῆς ὀλικῆς χολεστερόλης, ἥτις, ὑπολογιζομένη μετὰξὺ ἀρχικῆς (προ-θεραπευτικῆς) καὶ μεγίστης τιμῆς, κυμαίνεται μετὰξὺ 2,7 καὶ 84 % (πίν. I). Αἱ μεταβολαὶ αὗται κατανέμονται ὡς ἐξῆς:

Αὐξήσις	κατὰ	2 - 10 %	εἰς	περιπτώσεις	4
»	»	11 - 20 »	»	»	5
»	»	21 - 30 »	»	»	4
»	»	31 - 50 »	»	»	3
»	»	51 - 84 »	»	»	3
					19

Τὰ ποσοστὰ ταῦτα ἀφοροῦν βεβαίως εἰς τὴν μεγίστην παρατηρηθεῖσαν αὐξήσιν, ἀλλ' ἐν τούτοις διεπιστώθη γενικὴ τάσις αὐξήσεως εἰς σημεῖον, ὥστε νὰ δικαιουῖται τις νὰ παραβλέψῃ τὸ πλαίσιον τεχνικοῦ λάθους τῆς χρησιμοποιηθείσης μεθόδου, δεδομένου ὅτι αἱ εὐρεθεῖσαι τιμαὶ τῆς ὀλικῆς χολεστερόλης σχεδὸν οὐδέποτε ἦσαν κατώτεροι τῆς ἀρχικῆς τιμῆς. Ἐκ τῶν 19 περιπτώσεων αἱ 10 (52,6 %) παρουσίασαν τοιαύτην αὐξήσιν (κατὰ 21 - 84 %), ὥστε νὰ μὴ ἐμπίπτουν εἰς τὰ πλαίσια τοῦ τεχνικοῦ σφάλματος.

Ἰδιαίτερώς χαρακτηριστικὴ ὑπῆρξεν ἡ παρατηρηθεῖσα μεταβολὴ εἰς 3 περιπτώσεις (1, 7 καὶ 9), ἐξ ὧν εἰς τὴν πρώτην ἡ τιμὴ ἀνῆλθεν ἀπὸ 244 εἰς 450 χλστγρ. %, εἰς τὴν δευτέραν ἀπὸ 167 εἰς 284 καὶ εἰς τὴν τρίτην ἀπὸ 167 εἰς 300 χλστγρ. %. Εἰς τὸ σχῆμα 1 δίδομεν τὴν καμπύλην τῶν μέσων τιμῶν ὀλικῆς χολεστερόλης ἐπὶ 2 περιπτώσεων (1 καὶ 6), εἰς αἷς ἐχορηγήθη δικουμαρόλη ἐπὶ 10 διαδοχικὰς ἡμέρας.

Ἡ παρατηρηθεῖσα αὐξήσις χρονολογικῶς δὲν ἐνεφανίσθη ὁμοίως εἰς ὅλας τὰς περιπτώσεις. Εἰς μερικὰς αὕτη ἦτο ἄμεσος, σύγχρονος τ.ἔ. μὲ τὴν πτώσιν τῆς τιμῆς

ΠΙΝΑΞ Ι.

*Επίδρασις τῶν κουμαρινικῶν ἀντιπηπτικῶν ἐπὶ τῆς ὀλικῆς χολεστερόλης τοῦ αἵματος.

Α'. Δικουμαρόλη*

Α/Α	Συνολική δόσις γραμ. *Αρχικαί τιμαί	Τιμαί ὀλικῆς χολεστερόλης (χλστγρ. ‰)																					
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
1	1,8 244	340	...	399	...	417	...	437	...	437	...	437	385	...	450	...	415	...	363
2	0,8 356			375		375		375						304									
3	0,8 330			350		375		290						305									
4	0,8 338			355		363		275															
5	2,0 385		385			385		410		375		450		410	450		477		437		375		437
6	1,5 174			195		229		234		259		235		229			250		259		284		259
7	2,6 167			235		235		215		220		215		215		208		190		195		259	284
8	1,6 208			215		215		215		208		220		190		195		220		208		190	250
9	1,0 167			200		300		229		259		208		229		259		259					
10	1,2 90		90				100		97		90		86		94		104						
11	1,9 174			174		174		178		200		200		150		140		160		152		150	160
12	1,1 114					97		105		118		97		83		86		90		75			
13	0,8 235		215		288		234		261		310		290		266		259		284		266		259
14	1,0 266		275		235		244		200		200		195					300		330		290	
15	1,0 235			244		250		266		229		208		195			184						
16	1,6 184		208		220		229	215			244				235		235		229			235	
17	0,6 259	244		244	244		250		250		250	250		266					235				229
18	0,4 215			266		255		244		235													
19	3,0 195			215		220		208		190													
Β'. Τρομεξάνη																							
20	6,6 147		184	208		200		229															
21	6,6 229				229					275				340									
22	4,9 320							363				244					363				375		
23	0,9 184	211	205		205				177														
24	0,9 211	173	211	218	217																		
25	0,9 174	217	231	244	244																		
26	0,9 129	144	131	117	131																		
27	0,9 250	322	333	306	254				296														
28	0,9 137	127	155	166					193														
29	1,3 322	296		316		306																	
Γ'. G 23350																							
30	0,08 306	275		282	288	344	333	355	355		433		472	366		428							

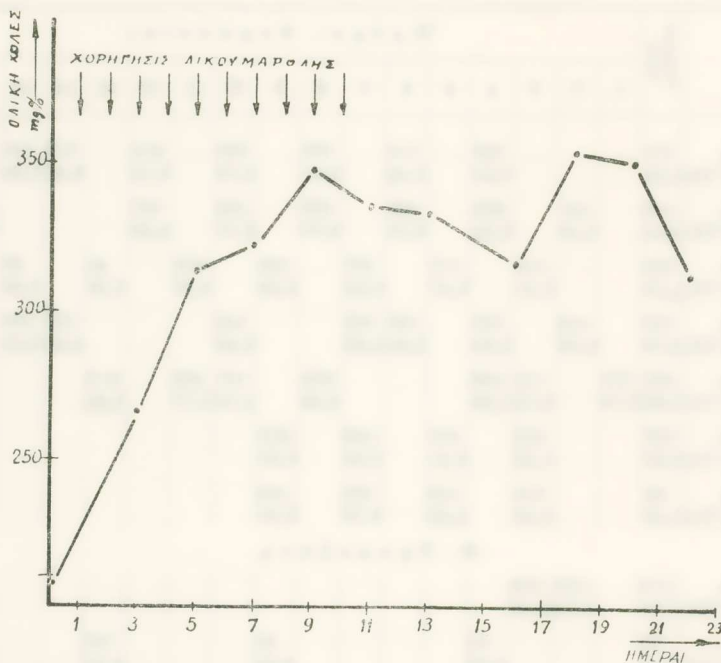
ΠΙΝΑΞ II.

Ἐπίδρασις ἐπὶ τῶν ἐστέρων χολεστερόλης

Α'. Διζουμαρόλη

Α/Α		Ἀρχικαὶ τιμαί	Ἡ μέ ρ α ι θ ε ρ α π ε ί α ς																
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
1/13	Ἐστ.	117	129	...	114	...	165	...	225	...	212	...	212	155	...	165
	Ἐσ/Ὁλ	0,50				0,56		0,48		0,62		0,72		0,73		0,80	0,60		0,58
2/14	Ἐστ.	142		181		235		181		155		155		187				238	
	Ἐσ/Ὁλ	0,53		0,66		0,96		0,74		0,77		0,77		0,96				0,79	
3/15	Ἐστ.	133			114		117		137		125		104		45		65		
	Ἐσ/Ὁλ	0,72			0,47		0,47		0,52		0,55		0,49		0,23		0,35		
4/16	Ἐστ.	133		142		133		150	133			145				155	160		145
	Ἐσ/Ὁλ	0,72		0,68		0,60		0,65	0,62			0,60				0,66	0,68		0,63
5/17	Ἐστ.	161	181		175	199				245		187	192		212				150
	Ἐσ/Ὁλ	0,62	0,74		0,72	0,82				0,98		0,75	0,77		0,80				0,64
6/18	Ἐστ.	129			122		157		192		205								
	Ἐσ/Ὁλ	0,60			0,46		0,61		0,82		0,87								
7/19	Ἐστ.	89			104		142		165		165								
	Ἐσ/Ὁλ	0,46			0,48		0,65		0,79		0,87								
Β'. Τ ρ ο μ ε ξ ά ν η																			
8/20	Ἐστ.	114			133	100													
	Ἐσ/Ὁλ	0,78			0,72	0,48													
9/21	Ἐστ.	83					70				97				129				
	Ἐσ/Ὁλ	0,36					0,39				0,35				0,37				
10/22	Ἐστ.	112							133				117				129		
	Ἐσ/Ὁλ	0,35							0,36				0,48				0,35		
11/23	Ἐστ.	97	167	105		67		80											
	Ἐσ/Ὁλ	0,50	0,79	0,51		0,32		0,45											
12/24	Ἐστ.	103	156	114	109	100													
	Ἐσ/Ὁλ	0,51	0,90	0,54	0,50	0,46													
13/25	Ἐστ.	91	190	127	156	135													
	Ἐσ/Ὁλ	0,52	0,85	0,55	0,64	0,55													
14/26	Ἐστ.	52	130	64	64	67													
	Ἐσ/Ὁλ	0,40	0,90	0,49	0,55	0,51													
15/27	Ἐστ.	120	229	220	208	105		130											
	Ἐσ/Ὁλ	0,48	0,71	0,66	0,68	0,41		0,43											
16/28	Ἐστ.	81	127	94	80			147											
	Ἐσ/Ὁλ	0,59	1,00	0,61	0,48			0,76											
17/29	Ἐστ.	208	290		122		200												
	Ἐσ/Ὁλ	0,64	0,98		0,38		0,65												
Γ'. G 23350																			
18 30	Ἐστ.	200	275		282	288	235	215	244	275		275		300	340		215		
	Ἐσ/Ὁλ	0,65	1,0		1,0	1,0	0,68	0,64	0,68	0,77		0,63		0,63	0,93		0,50		

τῆς προθρομβίνης, ἐνῶ εἰς ἄλλας ἐνεφανίσθη μετὰ τὴν ἐπὶ 7 ἢ 10 ἡ καὶ περισσοτέρας ἡμέρας συνέχισιν τῆς διὰ δικουμαρόλης θεραπείας. Εἰς 3 περιπτώσεις, καθ' ἃς ἐχορηγήθη δικουμαρόλη ἐπὶ διήμερον, ἡ αὐξήσις τῆς χολεστερόλης δὲν ὑπῆρξε μὲν μεγάλη



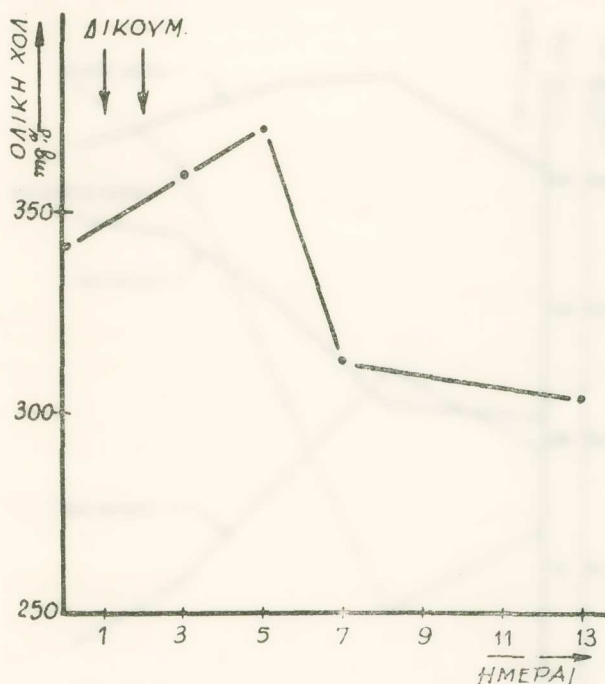
Σχ. 1. — Ἐπίδρασις δεκαήμερου θεραπευτικῆς χορηγήσεως δικουμαρόλης ἐπὶ τῆς ὀλικῆς χολεστερόλης τοῦ αἵματος εἰς 2 περιπτώσεις (1 καὶ 6).

ἀλλ' ἐνεφανίσθη ἀπὸ τῆς 3^{ης} ἡμέρας, φθάσασα τὸ μέγιστον σημεῖον αὐτῆς τὴν 5^{ην} ἡμέραν, μεθ' ὃ κατῆλθε κάτω τοῦ ἀρχικοῦ ἐπιπέδου (Σχ. 2).

Ἡ ἐπὶ τῶν ἐστέρων χολεστερόλης ἐπίδρασις τῆς δικουμαρόλης ὑπῆρξε περισσότερον ἐκδηλος (πίν. II). Αἱ 7 περιπτώσεις, εἰς ἃς ἐμελετήθη ἡ ἐπίδρασις αὕτη, παρουσίασαν ἅπασαι αὐξήσιν τῆς τιμῆς τῆς ἐστεροποιημένης χολεστερόλης. Εἰς 1 περίπτωσιν ἡ τιμὴ αὕτη ἠϋξήθη κατὰ 3% (διαφορὰ ἀρχικῆς καὶ μεγίστης τιμῆς), εἰς 1 κατὰ 21%, εἰς 1 κατὰ 52%, εἰς 3 κατὰ 61-69% καὶ εἰς 1 κατὰ 98%. Ἡ αὐξήσις αὕτη δὲν εἶναι παράλληλος πρὸς τὴν αὐξήσιν τῆς τιμῆς τῆς ὀλικῆς χολεστερόλης, γεγονός ἀποδεικνύον παράλληλον ἐλάττωσιν τῆς ἐλευθέρως χολεστερόλης. Τοῦτο καταφαίνεται καλλίτερον ἐκ τῆς αὐξήσεως τῆς σχέσεως Ἐστεροποιημένης: Ὀλικῆς χολεστερόλης (πίν. II), ἥτις παρατηρήθη εἰς 5 ἐκ τῶν 7 περιπτώσεων καὶ εἰς 2 περιπτώσεις προσήγγισε τὴν μονάδα, γεγονός σημαῖνον ὅτι σχεδὸν ἅπασα ἡ ἐν τῷ αἵματι κυκλοφοροῦσα χολεστερόλη εὑρίσκετο ὑπὸ ἐστεροποιημένην μορφήν. Εἰς τὸ Σχ. 3 ἐμ-

φαίνονται αί καμπύλαι τῶν μεταβολῶν τῆς χολεστερόλης ἐπὶ 2 περιπτώσεων (18 καὶ 19) κατόπιν χορηγήσεως ἐφ' ἅπαξ δόσεως δικουμαρόλης.

Β'. ὁμὰς τρομεξάνης. — Σαφῆς μὲν αὐξήσις τῆς τιμῆς τῆς ὀλικῆς χολεστερόλης



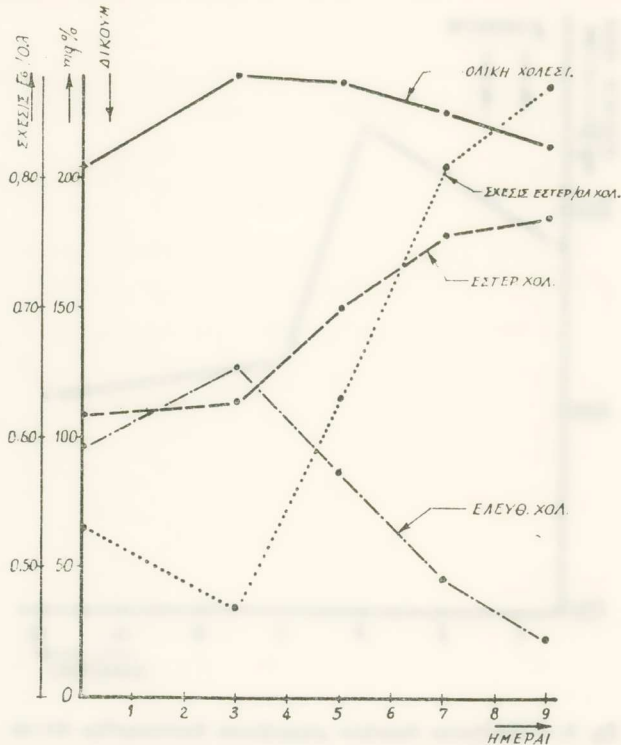
Σχ. 2.— Ἐπίδρασις διημέρου χορηγήσεως δικουμαρόλης ἐπὶ τῆς ὀλικῆς χολεστερόλης τοῦ αἵματος εἰς 3 περιπτώσεις (2, 3, καὶ 4).

μετὰ χορήγησιν τρομεξάνης παρατηρήθη εἰς 7 ἐκ τῶν 10 περιπτώσεων, κυμανθεῖσα μεταξύ 15 καὶ 54⁰/₀, ἐνῶ 2 περιπτώσεις παρουσίασαν μικρὰν αὐξήσιν (κατὰ 3,3⁰/₀ καὶ 11,5⁰/₀) καὶ 1 περίπτωσις παρουσίασεν ἐλάττωσιν κατὰ 8,1⁰/₀ (πίν. I).

Καταφανεστέρα ὑπῆρξε καὶ ἐνταυθὰ ἡ ἐπίδρασις τῆς τρομεξάνης ἐπὶ τῆς τιμῆς τῆς ἐστεροποιημένης χολεστερόλης τοῦ αἵματος, ἥτις ηὐξήθη εἰς ἀπάσας τὰς περιπτώσεις κατὰ 17 ἕως 150⁰/₀ (πίν. II). Ἡ μεταβολὴ αὕτη ὑπῆρξεν ἐπίσης ἀνεξάρτητος τῆς τιμῆς τῆς ὀλικῆς χολεστερόλης, τοῦτο δὲ καταφαίνεται ἐκ τῆς σημαντικῆς αὐξήσεως τῆς σχέσεως Ἐστεροποιημένης: Ὀλικῆς χολεστερόλης, ἥτις εἰς 2 περιπτώσεις ἔφθασε τὴν μονάδα, εἰς 2 περιπτώσεις 0,90, εἰς μίαν 0,85 καὶ εἰς ἄλλην 0,79, ἐνῶ εἰς τὰς ὑπολοίπους 4 ἐνεφάνισε μικρὰν αὐξήσιν. Ἡ ἐπὶ τῆς χολεστερόλης ἐπίδρασις ἐφ' ἅπαξ δόσεως 900 χλστγ. τρομεξάνης εἰς 6 περιπτώσεις καταφαίνεται εἰς τὸ σχῆμα 4. Ἐπὶ ἐφ' ἅπαξ χορηγήσεως τρομεξάνης, ἡ ἐπὶ τῆς ἐστεροποιημένης χολεστε-

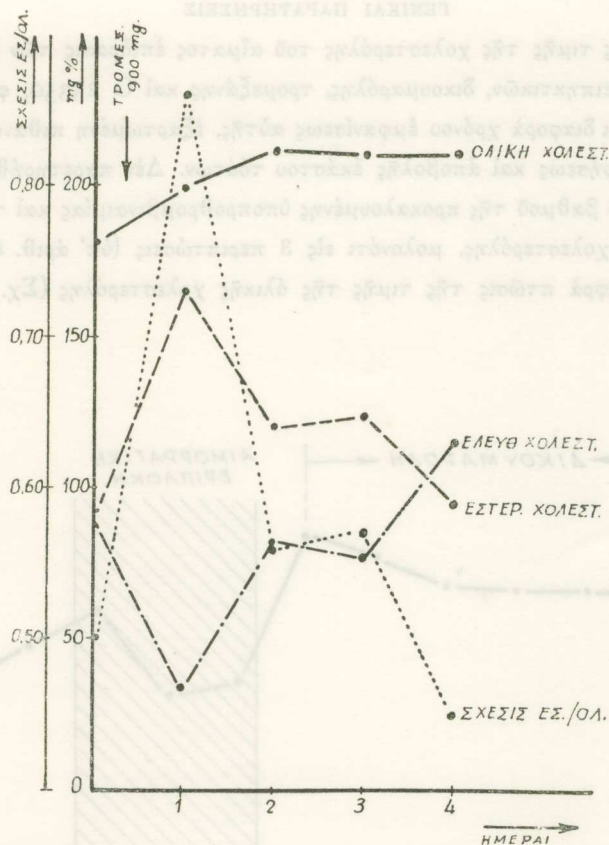
ρόλης επίδρασις ἐμφανίζεται μετὰ 24 ὥρας καὶ διαρκεῖ εἰς τὸ πλεῖστον τῶν περιπτώσεων ἐπὶ 1 ἡμέραν, μεθ' ἧς ἡ τιμὴ ἐπανέρχεται εἰς τὸ ἀρχικὸν ἐπίπεδον ἢ καὶ ὀλίγον κάτωθι αὐτοῦ (σχ. 4).

Γ'. G 23350.—Ἡ ἐπὶ τῆς χολεστερόλης ἐπίδρασις τοῦ G 23350, μελετηθεῖσα



Σχ. 3. — Ἐπίδρασις ἐφ' ἅπαξ δόσεως δικουμαρόλης ἐπὶ τῆς χολεστερόλης εἰς 2 περιπτώσεις (18 καὶ 19).

εἰς μίαν περίπτωσιν, εὐρέθῃ λίαν χαρακτηριστικὴ (πίν. III). Τὸ ἀντιπηκτικὸν ἐχορηγήθη εἰς θεραπευτικὰς δόσεις ἐπὶ 15 ἡμέρας, καθ' ὅς παρετηρήθη αὐξήσις τόσον τῆς ἐστεροποιημένης ὅσον καὶ τῆς ὀλικῆς χολεστερόλης, ἐκ τούτων δὲ ἡ μὲν πρώτη, με δικυμάνσεις τινάς, ἔφθασεν ἀπὸ 200 χλστγρ. εἰς 340 χλστγρ. $\%$, ἡ δὲ ὀλικὴ ἀπὸ 306 εἰς 472 χλστγρ. Ἐνῶ δὲ κατὰ τὰς πρώτας 4 ἡμέρας μετὰ τὴν ἔναρξιν τῆς θεραπείας παρετηρήθη μικρὰ ἐλάττωσις τῆς ὀλικῆς χολεστερόλης ἀπὸ 306 εἰς 275-288 χλστγρ., ἐν τούτοις οἱ ἐστέρες ηὐξήθησαν εἰς τοιοῦτον βαθμόν, ὥστε ἡ σχέσις Ἐστέρων: Ὀλικῆς Χολεστερόλης νὰ διατηρῆται εἰς τὴν μονάδα. Ἀκολούθως ὅμως παρετηρήθη πτώσις τῶν ἐστέρων ἢ δυσανάλογος αὐξήσις τῆς ὀλικῆς χολεστερόλης καὶ ἡ σχέσις αὕτη ἐκυμάνθη ἐντὸς τῶν φυσιολογικῶν ὁρίων, πλην τῆς 13^{ης} ἡμέρας, ὅτε ἀνῆλθεν εἰς 0,93.



Σχ. 4. — Έπίδρασις ἐφ' ἅπαξ δόσεως 900 χλστγρ. τρομεξάνης ἐπὶ τῆς χολεστερόλης τοῦ αἵματος εἰς 6 περιπτώσεις (23 ἕως 28).

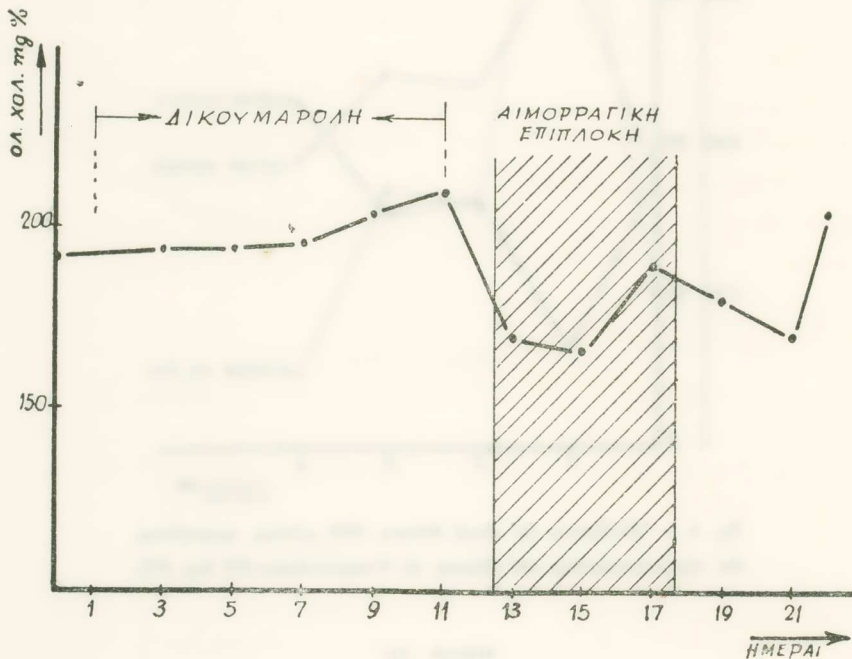
ΠΙΝΑΞ III.

Έπίδρασις τοῦ G 23350 ἐπὶ τῆς χολεστερόλης (μία περίπτωσης).

Ἡ μέραι θεραπείας													
	0	1	3	4	5	6	7	8	10	12	13	15	
Ὅλική χολεστερόλη (χλστγρ. ‰)	306	275	282	288	344	333	355	355	433	472	366	428	
Ἐστέρες χολεστερό- λης (χλγ. ‰)	200	275	282	288	235	215	244	275	275	300	340	215	
Σχέσις ἐστ.: ὀλικῆς χολεστερόλης	0,65	1,0	1,0	1,0	0,68	0,64	0,68	0,77	0,63	0,63	0,93	0,50	

ΓΕΝΙΚΑΙ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ

Ἡ ἐπὶ τῆς τιμῆς τῆς χολεστερόλης τοῦ αἵματος ἐπίδρασις τῶν μελετηθέντων κουμαρινικῶν ἀντιπηκτικῶν, δικουμαρόλης, τρομεξάνης καὶ G 23350, φαίνεται ὁμοία, μολονότι ὑπάρχει διαφορὰ χρόνου ἐμφανίσεως αὐτῆς, ἐξαρτωμένη πιθανῶς ἐκ τῆς ταχύτητος ἀπορροφήσεως καὶ ἀποβολῆς ἐκάστου τούτων. Δὲν παρατηρήθη παραλληλισμὸς μεταξὺ τοῦ βαθμοῦ τῆς προκαλουμένης ὑποπροθρομβιναιμίας καὶ τῆς μεταβολῆς τῶν τιμῶν τῆς χολεστερόλης, μολονότι εἰς 3 περιπτώσεις (ὕπ' ἀριθ. 8, 11 καὶ 14) παρατηρήθη ἐλαφρὰ πτώσις τῆς τιμῆς τῆς ὀλικῆς χολεστερόλης (Σχ. 5) κατὰ τὴν



Σχ. 5. — Πτώσις τῆς τιμῆς τῆς ὀλικῆς χολεστερόλης κατὰ τὴν διάρκειαν αἱμορραγικῆς ἐπιπλοκῆς τῆς διὰ δικουμαρόλης θεραπείας εἰς 2 περιπτώσεις (8 καὶ 11).

διάρκειαν αἱμορραγικῆς ἐπιπλοκῆς τῆς διὰ δικουμαρόλης θεραπείας (εἰς 2 περιπτώσεις αἱματουρία καὶ εἰς 1 μητρορραγία). Εἰς τὰς περιπτώσεις ταύτας, εἰς ἃς δὲν παρηκολούθησαμεν τὰς τιμὰς τῶν ἐπτέρων, ἡ ὀλικὴ χολεστερόλη παρέμεινεν ἀνεπηρέαστος ἐκ τῆς δικουμαρόλης κατὰ τὴν προαιμορραγικὴν περίοδον, ὃ δὲ χρόνος προθρομβίνης εὐρίσκετο ἐντὸς τῶν θεραπευτικῶν ὁρίων.

Ὁ ἀριθμὸς τῶν περιπτώσεων ἡμῶν εἶναι μικρὸς καὶ δὲν μᾶς ἐπιτρέπει ν' ἀποφανθῶμεν ἐπὶ τοῦ κατὰ πόσον αἱ ὑπάρχουσαι ἐκάστοτε νοσολογικαὶ καταστάσεις ἐπηρεάζουν τὴν μετὰ χορήγησιν δικουμαρόλης μεταβολὴν τῶν τιμῶν τῆς χολεστερόλης,

ἀλλ' ἡ πρὸς τὴν κατεύθυνσιν ταύτην ἔρευνα ἡμῶν συνεχίζεται καὶ ἐλπίζομεν νὰ δυνηθῶμεν συντόμως νὰ ἀνακοινώσωμεν τὰ σχετικὰ ἀποτελέσματα.

Ἐξ 9 περιπτώσεων, εἰς ἃς τῆς χορηγήσεως δικουμαρόλης ἢ τρομεξάνης προηγίθη θεραπεία δι' ἡπαρίνης, ἐνεφάνισαν σαφῆ αὔξησιν τῆς χολεστερόλης αἱ 6, μὲ τὴν διαφορὰν ὅτι ἡ αὔξησις αὕτη ἐνεφανίσθη κάπως βραδέως, ἥτοι τὴν 6^{ην} ἡμέραν εἰς 2 περιπτώσεις καὶ εἰς τὰς ὑπολοίπους 4 τὴν 8^{ην}, 10^{ην}, 14^{ην} καὶ 18^{ην} ἡμέραν. Τὸ θέμα ὅμως τοῦ κατὰ πόσον ἡ ἡπαρίνη παρεμποδίζει τὴν ὑπὸ τῆς δικουμαρόλης πρόκλησιν αὐξήσεως τῆς χολεστερόλης τοῦ αἵματος δὲν δύναται νὰ διαλευκανθῇ ἐπὶ τῇ βάσει τῶν ἀνωτέρω στοιχείων καὶ θὰ μᾶς ἀπασχολήσῃ εἰς ἄλλην ἐργασίαν.

Ἡ παρατήρησις ἡμῶν, ὅτι ἡ δικουμαρόλη καὶ ἡ τρομεξάνη, πιθανῶς δὲ καὶ ὅλα τὰ ἐν χρήσει κουμαρινικὰ ἀντιπηκτικά, προκαλοῦν αὔξησιν τῆς τιμῆς τῆς χολεστερόλης τοῦ αἵματος καὶ κυρίως τῶν ἐστέρων αὐτῆς, δὲν ἀναφέρεται εἰς τὴν ἐρευνηθεῖσαν ὑφ' ἡμῶν βιβλιογραφίαν. Ἀντιθέτως μάλιστα, οἱ Kaulla καὶ Pulver (2) παρατήρησαν ἐλάττωσιν τῶν ἐστέρων καὶ ἀντίστοιχον ἐλάττωσιν τῆς ὀλικῆς χολεστερόλης ἐπὶ κονίκλων, ἐνῶ ἡ ἐλευθέρα παρέμενε ἀμετάβλητος, μετὰ χορήγησιν τρομεξάνης εἰς δόσιν 300 χλστγρ. κατὰ χιλιόγρ. βάρους σώματος. Τὸ ἀποτέλεσμα ὅμως τοῦτο δυνατόν νὰ ὀφείλῃται εἰς τὴν μεγάλην δόσιν, ἥτις ἀσκεῖ τοξικὴν ἐπίδρασιν ἐπὶ τοῦ ἥπατος καὶ ἐπὶ πλέον εἰς τὴν διάφορον ἀνταλλαγὴν τῆς χολεστερόλης ἐπὶ τῶν κονίκλων, οἵτινες εἶναι φυτοφάγα ζῷα.

Οἱ Basu καὶ Stewart (3) διεπίστωσαν ἐλάττωσιν τῆς τιμῆς τῆς χολεστερόλης μετὰ χορήγησιν ἡπαρίνης, παρατηρήσαντες ὅτι ἡ τρομεξάνη δὲν ἀσκεῖ ὁμοίαν ἐνέργειαν, ἀλλ' εἰς ὅλας σχεδὸν τὰς περιπτώσεις αὐτῶν ἡ τρομεξάνη ἐχορηγήθη ἐν συνεχείᾳ ἡπαρινοθεραπείας.

Τὴν ἡμετέραν παρατήρησιν ἐνισχύουν τὰ ἀποτελέσματα τῶν Reinis καὶ συνεργατῶν του (4), οἵτινες, προκαλοῦντες πειραματικὴν ἀρτηριοσκληρώσιν ἐπὶ κονίκλων δι' ἀπὸ τοῦ στόματος χορηγήσεως μεγάλων ποσοτήτων χολεστερόλης, παρατήρησαν μεγαλυτέραν αὔξησιν τῆς τιμῆς τῆς χολεστερόλης τοῦ αἵματος καὶ βαρυτέρας ἀθηροσκληρωτικὰς βλάβας εἰς τὴν ὁμάδα, εἰς ἣν ἐχορηγεῖτο παραλλήλως τρομεξάνη κατ' ἀντίθεσιν πρὸς τὴν ὁμάδα ἐλέγχου, εἰς ἣν δὲν ἐχορηγεῖτο τρομεξάνη.

Δὲν ἐδόθη εἰς ἡμᾶς ἡ εὐκαιρία νὰ μελετήσωμεν τὴν ἐπὶ τῆς χολεστερόλης ἐπίδρασιν τῆς μακροχρονίου διὰ κουμαρινικῶν ἀντιπηκτικῶν θεραπείας, ἀλλὰ θεωροῦμεν πιθανόν ὅτι καὶ αὕτη προκαλεῖ εἰς ἀριθμὸν περιπτώσεων διαταραχὴν τοῦ λιπιδικοῦ μεταβολισμοῦ, ἥτις δυνατόν ν' ἀποβαίνει πρόξενος ἀγγειακῆς βλάβης. Εἶναι, ἄλλως τε, γνωστὸν ὅτι τὰ ἀντιπηκτικά ταῦτα ἀσκοῦν ἐπίδρασιν ἐπὶ τῶν ἀγγειακῶν τοιχωμάτων, αὐξάνοντα τὴν διαβατότητα αὐτῶν καὶ γινόμενα πολλάκις πρόξενοι διαπιδυτικῶν αἱμορραγιῶν. Πρὸς τὴν κατεύθυνσιν ταύτην συνεχίζεται ἡ ἔρευνα ἡμῶν.

Ὡς πρὸς τὸν μηχανισμόν, διὰ τοῦ ὁποίου προκαλεῖται ἡ αὐξήσις τῆς χολεστερόλης καὶ κυρίως τῶν ἐστέρων αὐτῆς, οὗτος παραμένει πρὸς τὸ παρὸν ἄγνωστος, δεδομένου ὅτι αἱ σχετικαὶ μὲ τὴν ἀνταλλαγὴν τῆς χολεστερόλης γνώσεις εἶναι εἰσέτι πολὺ περιορισμέναι. Πιθανῶς πρόκειται περὶ ἐπιδράσεως ἐπὶ ἐνζυμικῆς λειτουργίας τοῦ ἥπατος κυττάρου, ἀλλὰ τὸ θέμα τοῦτο χρήζει εὐρυτέρας βιοχημικῆς ἐρεῦνης.

Τέλος φρονοῦμεν ὅτι ἡ παρατήρησις ἡμῶν διανοίγει νέον τομέα εἰς τὴν μελέτην ἀφ' ἐνὸς τῆς ἀνταλλαγῆς τῶν λιπιδῶν καὶ ἀφ' ἑτέρου τῶν ἐνεργειῶν τῶν κουμαρινικῶν ἀντιπηκτικῶν.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Μετὰ χορήγησιν δικουμαρόλης, τρομεξάνης καὶ G 23350 εἰς θεραπευτικὰς δόσεις παρατηρεῖται εἰς τὸ πλεῖστον τῶν περιπτώσεων τάσις αὐξήσεως τῆς τιμῆς τῆς χολεστερόλης τοῦ αἵματος. Ἡ ἐπίδρασις αὕτη εἶναι ἰδιαίτερος καταφανὴς ἐπὶ τῶν ἐστέρων χολεστερόλης, ἡ τιμὴ τῶν ὁποίων αὐξάνεται πολλὰκις σημαντικῶς καὶ εἰς περιπτώσεις, καθ' ἃς ἡ τιμὴ τῆς ὀλικῆς χολεστερόλης παραμένει ἀμετάβλητος ἢ ἐμφανίζει μικρὰν μόνον αὐξήσιν. Εἰς πολλὰς περιπτώσεις ἡ σχέσις Ἑστεροποιημένης: Ὀλικῆς χολεστερόλης φθάνει ἢ ἐγγίζει τὴν μονάδα.

SUMMARY

The study of the effect of coumarin derivates on the blood cholesterol metabolism was based on the observation that blood plasma may occasionally appear slightly cloudy, as seen in hyperlipaemia, following a treatment with Dicoumarol. A number of 30 cases, of which 18 had a thromboembolic syndrome, was treated with Dicoumarol, Tromexan or G 23350, in quantities usually administered for therapeutic purposes. Estimations of total cholesterol and its ester-forms were made.

In all cases a tendency towards increase of cholesterol was noted and in one-third of the cases increase was marked. The effect of coumarin derivates appears to apply chiefly to the ester-form which increased significantly in 17 out of 18 cases. The ratio of esters to total cholesterol showed a marked increase in 13 out of 18 cases, due to relative decrease of free cholesterol.

The increase of cholesterol appears to be unrelated to the degree of hypoprothrombinaemia and occurred at a later stage in cases where Heparin was initially administered. During haemorrhagic incidents which occurred in 3 cases, while under treatment with Dicoumarol, total cholesterol showed a slight decrease.

Further research work is being carried out in order to investigate to what extent the above findings are influenced by various pathological conditions.