

A. Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kürsüsü

HİPER LİPİDEMİLİ HASTALARDA TİBRİC ACİD (Exirel) TEDAVİSİ

Prof. Dr. Güner TOKGÖZ (*)

Dr. Saniye ŞEN(**)

Bu çalışmada lipoprotein metabolizmasında etkili olduğu bildirilen Tibric Acid çeşitli tipteki hiper lipoproteinemilerde kullanıldı. Hastalar altı hafta Placebo ve altı hafta Tibric Acid ile kontrol altında tutuldular.

Tedaviye başlamadan önce, placebo kullanıldıktan sonra ve tedaviden sonra; serum, Kolesterol, Total lipid, Triglicerid, seviyeleri kontrol edildi. Lipoprotein elektroforezi yapıldı. Ayrıca ilacın yan etkilerini kontrol bakımından her hastada Elektrokardiografi, S.G.O.T., S.G.P.T., Timol, Çinkosülfat, Üre, Sedimentasyon, Tam kan sayımı, Trombosit sayımı, Kan proteinleri ve A.K.Ş. tayin edildi. Ancak bir hastadaki baş ağrısı dışında ilacın yan etkisi olarak şikayet ve bulgu tespit edilmedi.

Tibric acidin çeşitli tiplerdeki hiperlipoproteineniler üzerinde etkilerinin değişik olduğu görüldü.

Tibric acid (Exirel) (CP 18.524 : 2 Chlor — 5 (3,5 Dimethyl piperidine — Sulphonyl) Benzoic acid ile yapılan hayvan tecrübelerinde ilacın triglycerid lerini düşürdüğü görülmüştür. Bu etkisinin Chlofibrate (Atromid - S) e Dexine Sodium (Choloxin) in etkisi ne benzediği bildirilmiştir.

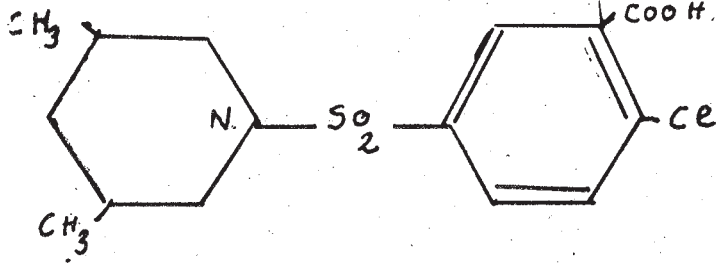
* Dr. Güner TOKGOZ

A. Ü. T. F. öğretim üyesi (İç Hastalıkları Kliniği)

** Dr. Saniye ŞEN

A. Ü. T. F. Asistanı (İç Hastalıkları Kliniği)

Bu çalışmalarımızda bize Tibric Acid'i temin eden Pfizer ilaç firmasına teşekkür ederiz.



İlacın dozunu değişik araştırmacılar 500-1500 mg arasında denemişlerdir. Biz çalışmamızda günlük bir defalık doz olarak 1000 mg. verdik. Ancak altı haftada bu tedavi ile netice alamadığımız dört vakada 1500 mg. la altı hafta daha tedviye devm ettik.

Hastaların Teşhisleri	Vaka sayısı
Hiper Tansiyon	8 vaka
Atherosclerozis	9 vaka
Diabetes Mellitus	2 vaka
Koroner Hastalığı	7 vaka

MATERYAL — METOT:

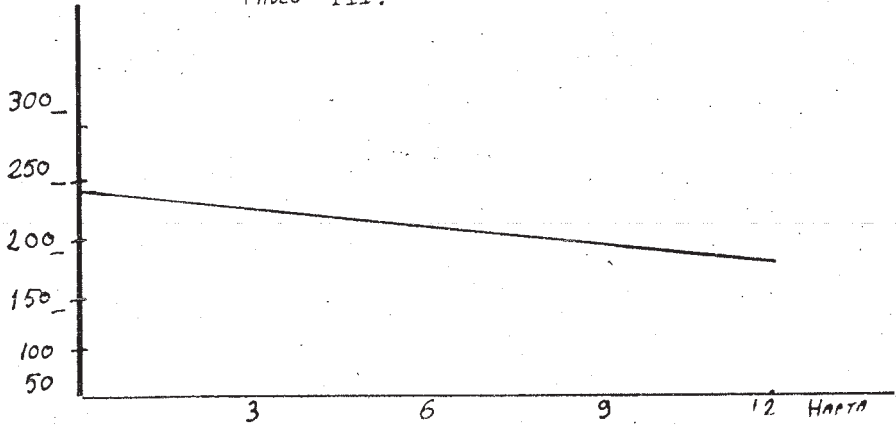
Denemelerimize çeşitli tiplerde hiper lipidemi bulunan 32 hasta ile başladık. Bunlardan iki tanesi renal kolik (eski böbrek taşı) sebebiyle tedaviye devam edemedi. Dört vakamız tetkiklerini tam ve zamanında yapamadıkları için mukayeseye alınmadı. Kesin netice ve tetkikleri bulunan 26 vakamız değerlendirildi. Bunlardan 19 kadın, 7 si erkekti. Yaş ortalamaları 54 (40 - 80) bulundu. Hastalarımızdan iki tanesinde hafif derecede şeker hastalığı mevcuttu. İlaç tedavisi esnasında A.K.Ş. seviyesinde belirgin bir değişme görülmedi. Bunların dışında kalan

TABLO : II.

Hastanın adı	Yaşı	T. Lipid		Kolesterol		Triglycerid		İlacın Dozu
		T. Ö.	T. S.	T. Ö.	T. S.	T. Ö.	T. S.	
M.E.	48	1080	900	300	270	181	96	1000 mg.
F.Ö.	58	1500	960	360	265	200	150	1000 mg.
A.Ç.	76	900	1000	300	240	255	125	1000 mg.
E.S.T.	53	1410	1000	409	300	280	185	1500 mg.
M.Y.	60	1363	630	300	360	165	124	1000 mg.
H.Y.	65	1120	940	542	330	179	158	1000 mg.
Ş.A.	60	1000	720	300	350	225	134	1000 mg.
Y.U.	47	1800	950	300	252	279	460	1500 mg.
H.O.	41	1350	1295	300	307	207	210	1500 mg.
Y.T.	46	910	760	320	248	138	76	1000 mg.
Ş.Ş.	41	950	862 ₁	300	250	219	83	1000 mg.
A.Z.	43	1271	886	426	297	279	89	1000 mg.
A.S.	53	1165	800	265	300	234	110	1500 mg.
M.Ş.	46	1071	650	275	155	193	125	1000 mg.
M.T.	47	1127	850	300	241	179	145	1000 mg.
Ö.Y.	40	1004	625	257	264	207	110	1000 mg.
N.T.	73	1307	950	370	162	386	179	1000 mg.
N.Ş.	56	910	1100	320	275	295	275	1000 mg.
G.T.	43	910	850	354	225	265	207	1000 mg.
A.B.	64	1400	860	410	275	295	215	1000 mg.
G.B.	80	1368	800	270	270	193	145	1000 mg.
F.K.	50	1600	730	460	192	260	154	1000 mg.
M.S.	68	1600	1000	404	290	399	225	1000 mg.
N.K.	52	1370	950	390	300	179	155	1000 mg.
N.I.	49	1555	920	350	226	220	120	1000 mg.
O.G.	56	708	1100	300	171	296	193	1000 mg.
Ortalama :	56	1221	888	341	254	235	171	

hastalarımızın sekonder hiperlipidemi yapabilecek (Nefroz, Hipotiroidi) bir hastalıkları yoktu.

Tablo III.



Hastalara araştırmamızın gayesi anlatıldı. Tedavi müddetince başka herhangi özel bir diyet yapmamalı bildirildi. Hastalar her üç haftada bir kontrole çağırıldı ve fizik muayeneleri yapılarak ilacın yan tesirleri araştırıldı.

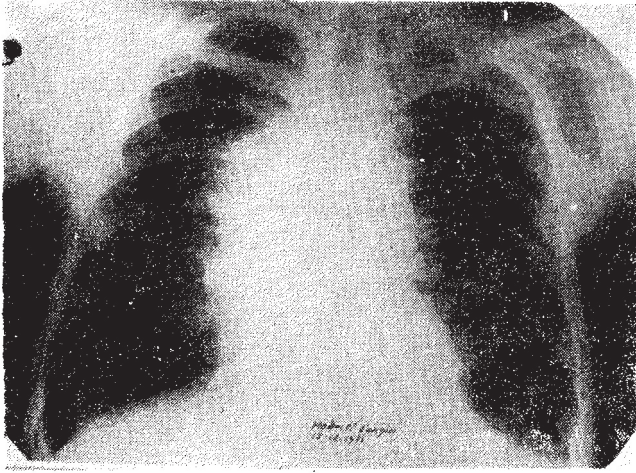
Hastalardan sabahları aç karına alınan kanla çalışıldı. Kolesterol tayinleri Merck Firmasının hazır kitleri «Kot 3312» ile tayin edildi. Total lipid tayinleride aynı firmanın «Kot 3321» kitleri ile yapıldı. Triglycerid tayini Behring Firmasının «Test Combination» kitleri ile yapıldı. Lipid elektroforezi German cihazında separetek sistemi ile yapıldı.

Hastaların teşhisleri Tablo 1. de gösterildi. Vak'alarımızın hepsinde Kolesterol değerleri % 250 mg üzerinde idi. Total lipid seviyeleri çok farklı idi. Tedaviden önce ve tedaviden sonraki seviyeleri tablo 0V de gösterildi.

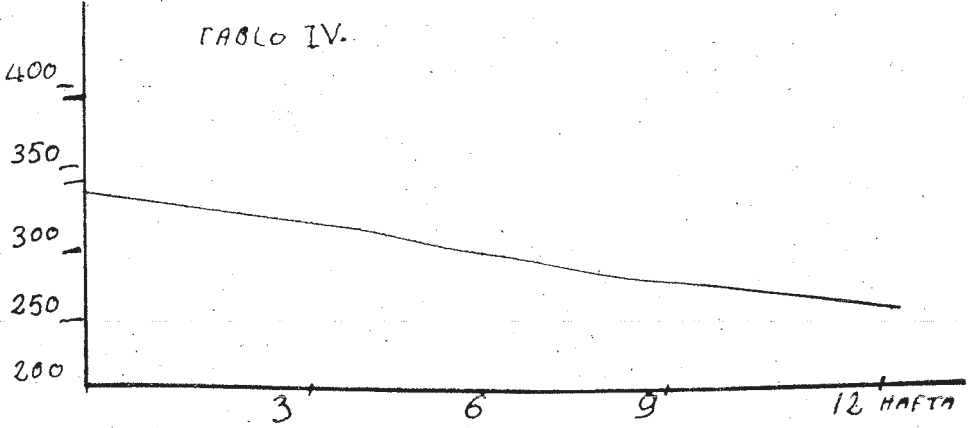
NETİCELER :

Elde edilen neticelerin genel ortalamaları alındığı ve grafiklerin çizildiğinde hem Total lipid hem Kolesterol ve hemde Triglycerid seviyelerinde azalma olduğu görülmektedir. (Tablo II - III)

Ancak hastalar ayrı ayrı tetkik edildiğinde dört vak'a da tedavinin 6. haftası sonunda T. lipid seviyesinde yükselme görülmüştür. Hastaların bir kısmında Placebo dan sonra da Kolesterol ve Triglycerid seviyelerinde kısmen düşme olduğu görülmüştür. Biz bunu hastalara kesin rejimi tavsiye etmemimize rağmen hastaların gıdalarını daha dikkatli kullanmalarına bağladık.



Altı haftalık Tibric Acid tedavisinden sonra 7 vakanın Kolesterd seviyesinde bir düşme olmadığı, hatta bunlardan 3 ünün Kolesterol seviyesinin başlangıç değerinden daha yüksek olduğu görüldü.



Triglycerid seviyeleri dört vak'ada tedaviye cevap vermediğinden bu hastalar ikinci defa 1500 mg. Tibriç Acid ile altı haftalık tedaviye tabi tutulmuşlardır. Bunlardan ikisinde bu devre sonunda Triglycerid seviyeleri düşmüş, diğer ikisinde ise bir cevap alınamamıştır. Bu dört vakanın ikinci kür tedaviden sonra, üçünde T. lipid seviyesi normale indi. Ancak bir tanesinde değişme olmadı. Bu vak'aların Kolesterol seviyelerinin tetkikinde bir tanesinde hafif düşme dışında hiç bir cevap alınmadığı görüldü. Lipid elektroforez bulguları Frederickson'un tasnifine göre gruplandırıldı.

Vakalarımızın 8 tanesinin Tip IV -6, Tip III olduğu tespit edildi. Diğer vakalar «12 adet» Tip II yigösteriyordu.

1000 mg. Tibric Acid ile tedaviye cevap vermeyen dört vak'anın elektroforetik tipleri incelendiğinde, bunlardan üç tanesinin Tip II, bir tanesinin Tip IV olarak mobilite gösterdiği görüldü.

Tedavi neticesinde Tip IV gurubundaki vak'aların çok iyi cevap verdikleri Triglycerid seviyelerinin hepsinde düştüğünü Kolesterol seviyelerinde ise üç vak'ada hiç bir değişiklik olmadığı görüldü.

Tip III gurubundaki vak'alarda Triglycerid seviyelerinde aşıkâr bir düşme olduğu halde Kolesterol değerleri belirli farklılık göstermemektedir. Tip II gurubundaki hastalardan üç tanesi hiç bir tanesi tedaviye cevap vermemiştir.

İlacın yan etkilerine kontrol için her hastada Karaciğer Fonksiyon testleri (Timol, Çinkosülfat), SGOT, S.G.P.T. Kan proteinleri, A.K.Ş Üre, Tam kan sayımı, Trombosit sayımı, Sedimentasyon ve Elektrokardiografi yapıldı. Bu tetkiklerin hiç birinde belirli bir değişiklik görülmedi. Bir hastamızda hafif baş ağrısı dışında yan etki tespit edilmedi. İki hastamızda kilo artması oldu,

İki hastamızda Diabetis Mellitus mevcut olup, hastalar senelerdir diyetle idare ediyorlardı. Bir vak'a eskiden Rastinon kullanmıştı. Bu vak'ada başlangıç A.K.Ş. seviyesi % 230 mg. idi. Tedavi esnasında % 140 mg.'a kadar indi. İkinci hastanın başlangıç A.K.Ş. seviyesi % 140 mg idi. Tedavi süresince bir değişiklik görülmedi. İki hatada renal kolik görüldü. Hastaların eski böbrek taşı hikayesi mevcuttu. İlaça devam edilmedi. Dört vak'amız sair nedenlerle kontrollerini tamamlayamadıklarından tetkikleri yarım kalan bu vak'alar değerlendirmeye dahil edilmedi.

MÜNAKAŞA :

Kan Lipoproteinleri üzerinde etkili olduğu bildirilen Tibric asid çeşitli hiperlipoproteinemili vakalarda kullanıldı. Daha önce yapılmış olan fermakolojik çalışmalarda tibric asidin

1500 mg. çıkıldı. İlacın dozunun artırıldığında vakalarda iki-etki şekli araştırılmış olup karaciğerde o glicerophosp hatc dehydrogenase iktivitesini arttırmak suretiyle trigiliserid seviyesini azalttığı bildirilmiştir.

İnsan plazmasında ilacın yarı ömrünün çok kısa «35 — dakika» olduğu gösterilmiştir. İlaç enzim aktivitesini bir defa uyardıktan sonra bu etkisinin uzun zaman devam ettiği bildirilmektedir. Buna göre kanda daimi belli bir seviyede kalması gerekli değildir. Tibric asidin bu etki şekli Troid hormonlarının Lipoproteinler üzerindeki etkisine benzetilmektedir. Bu sebeble ilacın günlük bir defalık doz halinde verilmesi tavsiye edilmektedir.

Sirtori ve arkadaşları ise bu görüşe katılmamaktadırlar. Bu araştırmacılar ilacın etkisinin yalnız o glicerophoshate dehydrogenase enzimi yoluyla olmadığı daha farklı etkilerinin de olabileceğini iddia etmektedirler. Kendi vakalarında ilacı Fraksiyone dozlar şeklinde kullandıklarında daha iyi netice aldıklarını ifade etmektedirler.

Bielmann ve arkadaşları da ilacın düşük dozlarda (1000 mg. altında) etki göstermediğini ancak yüksek dozlarda etkili olabileceğini bildirmişlerdir.

Biz vakalarımızda günlük tek doz halinde 1000 mg. ile başladık. 26 vakadan 22 sinde Triglicerid seviyelerinde düşme görüldü. Bu dozla 4 vaka tedaviye cevap vermedi. Bundanda 1500 mg'a çıkıldığında iki vakanın Trigliceridlerinde düşme oldu, diğer ikisi hiç cevap vermedi. Elektroforetik gruplara hem Tip III hem Tip IV grubunda tedaviye iyi cevap alındı.

SONUÇ

Lipoprotein düşürücü etkisi olduğu bildirilen Tibric acid «Exirel» 2 vakadan denendi hastalar değişik tiplerde hiperlipidemileri kapsiyordu. İlaç günlük bir defalık doz olarak 100 mg. verildi. Ancak bu dozlar tedaviye cevap vermiyen 4 vakada sinde Trglycerit seviyelerinde düşme oldu.

Elektroforetik tiplerine göre ayırdığımızda vakalarda Tip IV, Tip III grubunun tedaviye daha iyi cevap verdiği görüldü. Hiç Cevap vermiyen iki vakanın Tip II olduğu tespit edildi.

TIBRIC ACID (Exirel) TREATMEN ON HIPERLIPIDEMIA

Tibric Acid «Exirel» a substance claimed to have a plasma lipoprotein lowering effect has been administered to 26 pasienst. This group was composed as different typea of hiperlipidemia cases. The drug was administered in a single dose, 100 mg. per dey. Only in four cases who did not respond to the therapy the dose was increased to 1500 mg. per day. Two patients in this group responded to this dosage by a decreas in blood triglycerid levels.

In those cases electrophoretic type identification was done, it was observed that type IV. and type III. hiperlipidemia responded exceptionally well to the terapy. It was formed that the two unresponsive cases had type II. hiperlipidemia.

LİTERATÜR

- 1 — Bender, S.R.: Clofibrate. Clin. Med. 77:33, 1970.
- 2 — Biemann, P., Brown, D., Moorjani, S., Gagne, C., Lupion, P. Tetraault L.: Dose response to Tibric Acid a new hypolipidemic drug in type IV hyperlipoproteinemia. Clin. Pharmacol Ther. 17: 606, 1974.
- 3 — Brown, D.F.: Blood lipids and Lipoproteins in atherogenesis Am. J. Med. 46: 691, 1969.
- 4 — Fredrickson, D.S. Levy, R.I. Lidgren, P.T.: A comparision of heri tablo abnormal lipoprotein pat'tenns by two different techni Oues. J. Clin invest. 47: 2446, 1968.
- 5 — Noble, R.P.: Electrophoretic saperation of plasma lipoproteins in ager-gel. J. Lipid. Res. 9: 693, 1968.
- 6 — Noble, P.R., Camp Bell, R.M.: Improved accura of in antomated fluoro-matic determination of plasma triglycerde. Clin. Chem. 16: 166, 1970.

- 7 — Nosedá, G. Sirtory, C.R.: Klinische prüfung Von «Tibric Acid», einem neuenlipid senkenden Stoff Schweiz. Med. Wsehr. 104:1917, 1974.
- 8 — S. Tabury, J.B., Wyngaarden, J.B., Fredrickson, D.S. The Metabolic Basis Inherited Disease, Blakiston Division-Mc Grow hill Book 1966.
- 9 — Sirtory, C.R. Zoopi S., Ouarisa, B., Agradi, E.: Clinical Evaluation Of Tibric Acid (Cp 18, 524) A nev hypolipidemic agent. Pharmacol. Res. Comm. 6:445,1974.
- 10 — Zelis, R., Mason, D.T. Brown Wald E., Levy, R.L.: Effects of hiperlipoproteinemias and their treatment in the peripheral circulation. J. Clin Invest. 49:1007, 1970.