

Acta Medica Okayama

Volume 19, Issue 2

1965

Article 3

APRIL 1965

Klinisch-experimentelle Untersuchungen fiber die Wirkung von Triparanol (TP) bei Arteriosklerose

Endre Szirmai*

*The Instic. of Nuclear Engin.,

Copyright ©1999 OKAYAMA UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL. All rights reserved.

Klinisch-experimentelle Untersuchungen fiber die Wirkung von Triparanol (TP) bei Arteriosklerose*

Endre Szirmai

Abstract

Es wurde ein Triparanol-Präparat bei Arteriosklerose an 34 Patienten ambulant untersucht. Der Autor hat beim größten Teil seiner Falle eine wesentliche objektive und subjektive auch registrierbare Besserung beobachtet. Der Blutcholesterin und der Blutdruck sind nicht nur bei den erfolgreichen Fällen, sondern auch bei den wenigen Patienten, die Triparanol nicht vertragen konnten, gesunken, Oszillometrische, angiomyologische Werte und Hauttemperatur sind besser geworden. Schwindel, Grübeln, Unsicherheit, stenokardische Beschwerden, schwermütige Gedanken, Benommenheit u. a. Symptome haben sich nur selten und nur in kleinem Maße gezeigt.

Acta Med. Okayama 19, 73 — 77 (1965)

**KLINISCH-EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DIE WIRKUNG VON TRIPARANOL (TP)
BEI ARTERIOSKLEROSE***

Endre SZIRMAI

*Division of Hematology, Med. Section, The Instic. of Nuclear Engin.,
London/England und 11, Adolf-Kröner-Strasse, Stuttgart-
O/B. R. Deutschland*

Received for publication, March 10, 1965

In den vergangenen 15 Jahren haben wir in verschiedenen Publikationen über die von uns durchgeführten gerinnungsphysiologischen und angio-myologischen Untersuchungen (1-6 und 9-12) berichtet.

Bei unseren verschiedenen Untersuchungen (1958-1961) wurde versucht, besonders den Cholesterin-Spiegel der arteriosklerotischen Kranken zu beeinflussen, Aus diesem Grunde wurde ein Triparanol (TP)-Präparat bei verschiedenen arteriosklerotischen Kranken angewendet. Über die TP-Präparate haben insbesondere amerikanische Autoren berichtet, wie KING über Toxicologie, LECHERT und MITARB. über die klinische Behandlung der Hypercholesterinämie als Begleiterscheinung der Arteriosklerose, HOLLÄNDER und MITARD. über die Wirkung von Triparanol bei Patienten mit und ohne Koronargefäßerkrankungen, OAKS über die Auswirkung von TP auf den Stoffwecheel u. a.

Bei 86% bis 89% aller Patienten hemmt 1-(p- β -diäthylaminoäthoxyphenyl)-1-(p-toly)-2-(p-chlorophenyl) äthanol (TP) direkt die Cholesterinbiosynthese und reduziert signifikant sowohl erhöhtes Serum- als auch Gewebecholesterin. TP steigert die körperliche Leistungsfähigkeit bei Patienteu mit Angina pectoris. Die kardiale Ischämie, gemessen an der Intensität der pektanginösen Anfällen und Abnormität der EKG-Kurven, läßt eine Besserung erweisen (gesteigerte körperliche Belastungsfähigkeit).

Wirkungsweise: Isotopen-Untersuchungen sowohl beim Tier als auch beim Menschen zeigen, daß TP direkt die Cholesterinbiosynthese in der Leber und anderen Geweben hemmt. Die Hemmung ist partiell und findet in einem späteren Stadium der Cholesterinsynthese statt. Es ist hinreichend bewiesen, daß immer genügend Cholesterrin als Vorstufe anderer wichtigen Substanzen verbleibt. Als eindeutiges Ergebnis der TP-Applikation kommt es beim Menschen, wie auch im Tierexperiment, zu einer Reduktion des Blut- und Gewe-

* Nach einem Diskussionsbeitrag bei der Medical Angiophlebological Conference am 27. Aug. 1963 an der Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, U. S. A

becholesterins, wobei gerade der Gewebecholesterin-Beeinflussung eine besondere Bedeutung zukommt. So besteht auf Grund klinischer und tierexperimenteller Untersuchungen die Annahme, daß TP den Cholesteringehalt der Blutgefäße beim Menschen einschließlich der Herzkranzgefäße herabsetzt und die koronare Durchblutung verbessert. Die Behandlungserfolge waren mit Anamnesen bis zu durchschnittlich 3 Jahren günstiger als bei längerem Krankheitsverlauf. Die Therapie muß über lange Zeitabschnitte fortgesetzt werden, da sich anderenfalls die erhöhten, prätherapeutischen Serumcholesterinwerte wieder einstellen.

Nebenwirkungen: Toxische Nebenwirkungen sind bei der üblichen Dosis von 250 mg pro Tag über Zeitabschnitte bis zu 2 Jahren nicht beobachtet worden. Insbesondere wurde die Funktion lebenswichtiger Organsysteme nicht beeinflusst, was durch Laboruntersuchungen, wie Blutstatus, Urinanalyse, Blutzucker-, Blutstickstoff-, Phenolsulfonphthaleinausscheidung und andere Nierenfunktionstests, Serumelektrolytbestimmung und Steroidausscheidung im Urin bestätigt wurde. Die Beeinflussung des Cholesterinstoffwechsels durch TP geschieht ohne diätische Maßnahmen. Die Verträglichkeit mit Herz- und kreislaufmitteln ist ausgezeichnet. Die Ausscheidung von TP oder dessen Stoffwechselabbauprodukte kann eine eiweißpositive Urinreaktion vortäuschen.

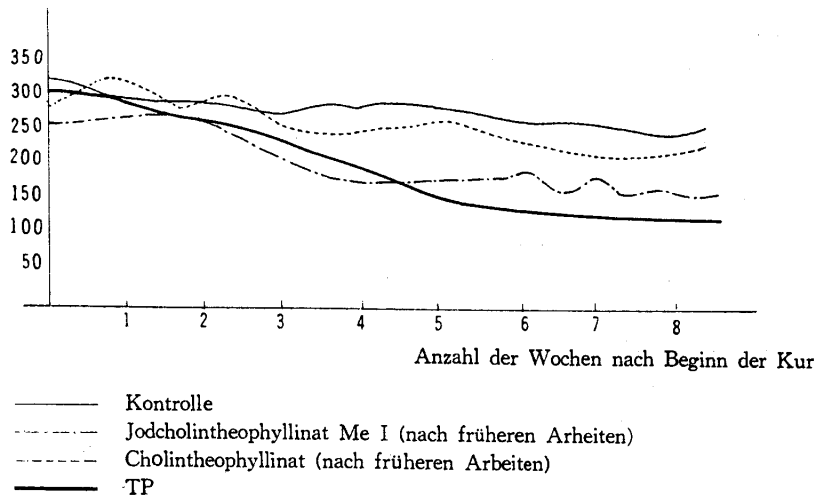
Pharmakologie: TP hemmt partiell die Biosynthese von Cholesterin in einem späten Stadium, vermutlich zwischen Desmosterin und Cholesterin; so beeinflusst es nicht die Synthese anderer wichtiger Substanzen, die bestimmte Intermediär-Stoffwechselprodukte aus dieser Synthese für ihren Aufbau benötigen.

Indikationen: Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, daß TP koronare Durchblutungsstörungen wesentlich bessern kann, indiziert ist bei Patienten mit Hypercholesterinämie und Erkrankungen, die mit einem gestörten Cholesterinstoffwechsel einhergehen, wie: Koronarsklerose (Angina pectoris, Zustand nach Herzinfarkt), generalisierte Atherosklerose, zerebrale Arteriosklerose und andere von Hypercholesterinämie begleitete Krankheitsbilder.

Kontraindikationen: Da Cholesterin eine wichtige Rolle bei der Entwicklung des Fötus spielt, sollte TP nicht während der Schwangerschaft gegeben werden, was aber auch kaum notwendig sein dürfte.

Dosierung: Eine Tablette zu 250 mg täglich vor dem Frühstück. Hypercholesterinämie und die damit zusammenhängenden Störungen erfordern eine Behandlung mit TP über längere Zeiträume, um ein Wiedereinspielen des Cholesterinspiegels auf prätherapeutisch erhöhte Werte zu verhindern.

Die Cholesterinbestimmung wurde wie bei unseren früheren Arbeiten (10, 12) nach der Methode von Mertens und Albers durchgeführt.



Die angegebenen Zahlen stellen Mittelwerte aus Doppelbestimmungen dar. Die Fehlerbreite beträgt für das Gesamtcholesterin $\pm 5 \text{ mg}/\%$ und für das freie Cholesterin $\pm 2 \text{ mg}/\%$.

Die Therapie bestand darin, daß zu Beginn der TP-Behandlung eine Tablette zu 250 mg täglich vor dem Frühstück verabreicht wurde. Die Medikation dauerte bis zu 16 Wochen. Neben den Blutcholesterinbestimmungen wurden die Patienten regelmäßig nach ihrem subjektiven Befinden befragt. Bei 26 Patienten wurden zu Beginn der Therapie Cholesterin-Bestimmungen durchgeführt und nach ca. 4 und 7—8 Wochen wiederholt. Außerdem Blutdruck, Hauttemperatur, Urin-Untersuchungen, gelegentlich verschiedenen Blutuntersuchungen, oszillometrische, myotonometrische und angio-myographische Untersuchungen durchgeführt. Bei einigen Fällen mit stenokardischen Beschwerden auch EKG. Die Patienten beiderlei Geschlechts waren zwischen dem 52. und 82. Lebensjahr.

In der Tabelle 1 als Gruppe 1 bezeichneten wir die Patienten, die TP erhielten und als Gruppe 12 die Kontrolle (15 Patienten beiderlei Geschlechts), die Placebos erhielten.

Tabelle I

ja = Wohlbefinden nein = Kein Wechsel im Befinden unentschieden = Patienten waren sich nicht klar			
	ja	nein	unentschieden
Gruppe I	24	3	7
Gruppe II	3	10	2

Das subjektive Befinden war also gegenüber Placebo-Präparaten sehr eindeutig.

Durch TP-Gabe kann sowohl der Blutdruck, wie auch der Cholesteringehalt des Blutes objektiv geändert werden. 4 Patienten konnten TP nicht vertragen. Die übrigen Patienten wurden während der Behandlung frischer, die Ausdauer ist größer geworden. Sie waren erleichtert, was auch an ihrer Sprechweise, Bewegungen u. a. Merkmale zu erkennen war. Sie waren zu Arbeit, Spaziergängen und Gesellschaften aufgeschlossener.

Bei der Kontrolle aus einer Gruppe von Patienten, die mit Placebo-Medikation behandelt wurden, wurde keine Cholesterin- oder Blutdruckänderung festgestellt und das Subjektive hatte sich mit Ausnahmen von 3 Patienten nicht geändert (Tabelle I).

Da die Patienten mit TP ambulant behandelt wurden, war die Kontrollmöglichkeit natürlich nicht so gut wie in einer Klinik. Die Zahl dieser Fälle und der vergangene kleine Zeitraum reichen vielleicht nicht aus, für weitgehende Folgerungen, Trotzdem müssen wir sagen, daß unsere bisherigen Untersuchungen (1961) mit TP eine gute Wirkung bei arteriosklerotischen Veränderungen bzw. Symptomen gezeigt haben, sowohl bei dem objektiven Befinden (Cholesterin, Blutdruck, Oszillometrie, Angio-Myographie und Myotonometrie, Hauttemperatur) als auch bei dem subjektiven Befinden, auch bei solchen Fällen, die mit anderen Medikamenten nicht zu beeinflussen waren. Mit Ausnahme von 3 Fällen haben sich die Patienten frischer, beweglicher, sicherer gefühlt. Grübeln, schwermütige Gedanken u. a. ähnliche Symptome sind während der Behandlung verschwunden, auch Gedankenschwäche, stenokardische Beschwerden und Schlafstörungen wurden nur noch selten bemerkt.

Zusammenfassung: Es wurde ein Triparanol-Präparat bei Arteriosklerose an 34 Patienten ambulant untersucht. Der Autor hat beim größten Teil seiner Fälle eine wesentliche objektive und subjektive auch registrierbare Besserung beobachtet. Der Blutcholesterin und der Blutdruck sind nicht nur bei den erfolgreichen Fällen, sondern auch bei den wenigen Patienten, die Triparanol nicht vertragen konnten, gesunken, Oszillometrische, angiomyologische Werte und Hauttemperatur sind besser geworden. Schwindel, Grübeln, Unsicherheit, stenokardische Beschwerden, schwermütige Gedanken, Benommenheit u. a. Symptome haben sich nur selten und nur in kleinem Maße gezeigt.

SCHRIFTTUM

1. Szirmai E.: Wissenschaftl. Publik. 1944–1964, i. M.
2. Szirmai E.: Primo Symposio sui problemi attinenti alla coagul. del sangue., Genua, 6. Dez. 1953
3. Szirmai E.: I. Intern. Tagung, Thrombose und Embolie, Kongressbuch. Basel, Juni 1954

—Ben. Schwabe Verlag.

4. Szirmai E.: *Folia Haematol.* 137 (1954) 385
5. Szirmai E.: *Deutsch. med. Wschr. Jahrg.* 86 (1961) Nr. 46, S. 2228—2231.
6. Szirmai E.: *Z. f. Kreislaufforsch.* 47 (1958) 74
7. Szirmai E.: *Die Pharmazie.* Berlin 12 (1957) 125
8. Szirmai E.: *Zschr. inn. Med.*, 13 (1958) 127, 13 (1958) 440, 13 (1958) 479
9. Szirmai E. und Ruecker G.: *Zschr. inn. Med.* 15 (1960) 222
10. Szirmai E.: *Zschr. inn. Med.* 15 (1960) 273
11. Szirmai E.: *Hippokrates* (Stuttgart) 32 (1961) 491
- 12a. Szirmai E.: *Nuclear Hematol.* London (1964) Vol. 3, No. 3
- 12b. Szirmai E.: Textbook of "Nuclear Hematology", Academic Press, New York (1965)
13. William N. King: *Progress in Cardiovascular Diseases* Vol. II, Nr. 6 (Part I)
14. John T. Lechert, G. Gordon, McHardy, Robert J. Metturdy, Georges E. Welch und Harold Cardic: *Progress in Cardiovascular Diseases* Vol. II, Nr. 6 (Part I.)
15. Willänder, Aram V. Chobanian und Robert W. Wilkins: Literatur Triparanol zit. 16
16. Wilbur W. Oaks: "Progress in Cardiovascular Diseases" Col. II, Nr. 6 (Part I),
17. Mertens E. und Albers C.: *Hoppeseyler Ztschr. f. physiol. Chem.* 1953, S. 293.