

## CONSIDERAȚII ASUPRA TRATAMENTULUI CU CORDANUM<sup>(R)</sup> (TALINOLOL) ÎN ANGINA PECTORALĂ. STUDIUL PRELIMINAR

P. Popescu\*, Dana Ilieșiu\*, Camelia Nicolae\*

Beta-blocanții sunt folosiți actualmente pe scară largă în patologia cardiovasculară. Numărul medicamentelor din această categorie a crescut constant în ultima perioadă, mai ales al beta-blocanților selectivi, reflectând preocupările în descoperirea unui agent terapeutic care să corespundă exigențelor în ceea ce privește eficiența terapeutică și eliminarea efectelor nedorite.

La aceste deziderate se adaugă în ultima vreme o nouă dimensiune: "calitatea vieții". Calitatea vieții reprezintă o noțiune strâns legată de felul în care bolnavul apreciază influența medicației asupra modului său de viață, satisfacțiile sau insatisfacțiile pe care le resimte, independent de datele obiective înregistrate de medicul curant.

În acest context ne-am propus să testăm un beta-blocant mai puțin cunoscut în țara noastră, CORDANUM (TALINOLOL). Este un beta-blocant selectiv al receptorilor beta-1, adrenergici fără activitate simpatomimetică intrinsecă cu acțiune de beta-blocare competitivă și reversibilă.

### MATERIAL ȘI METODĂ

Lotul de studiu a cuprins 29 de pacienți dintre care 17 bărbați și 12 femei, cu vârste între 38 și 65 de ani. Toți pacienții aveau cardiopatie ischemică: 17 pacienți cu angină pectorală de efort stabilă și 12 pacienți cu angină pectorală instabilă. Dintre cei 12 pacienți cu angină instabilă, 5 aveau antecedente de infarct miocardic, 10 pacienți, angor de efort agravat, iar 2 pacienți, angor postinfarct.

12 pacienți din lotul studiat aveau asociată hipertensiune arterială esențială: 3 pacienți formă medie și 9 pacienți formă ușoară.

Dintre cei cu angină pectorală stabilă, un pacient era în fibrilație cronică, 3 pacienți aveau episoade de fibrilație atrială în antecedente, iar 5 aveau extrasistolie ventriculară monofocală (clasa I-a Lown). Doi pacienți cu angină pectorală de efort agravată aveau extrasistole polimorfe (clasa a III-a Lown).

Bolnavii cu angor stabil au fost urmăriți ambulator, iar cei cu angor instabil au fost supravegheați între 5 și 7 zile în compartimentul de terapie pentru coronarieni.

La acești pacienți s-a administrat Cordanum (talinolol) în doză zilnică de 50 sau 100 mg/zi (1 tb. x 2/zi), timp de 3 luni. Pacienții au fost revăzuți la 2 săptămâni, apoi lunar.

Parametrii urmăriți au fost: frecvența crizelor anginoase, frecvența ventriculară, tensiunea arterială, electrocardiograma cu monitorizarea tulburărilor de ritm, efectele secundare și "calitatea vieții". Menționăm că pacienții din lotul studiat nu au urmat un tratament anterior cu beta-blocanți, exceptând 2 bolnavi care au primit propranolol.

La 20 de pacienți s-a administrat Cordanum ca unică medicația antianginoasă. La 9 bolnavi cu angor instabil, s-a administrat Cordanum asociat cu inhibitori ai canalelor de calciu și nitrați.

Criteriile de excludere din lotul de studiu au fost vârsta peste 65 de ani și afecțiunile și/sau condițiile care contraindicau tratamentul cu beta-blocanți.

### REZULTATE

Pe parcursul studiului, la 24 dintre cei 29 de pacienți, crizele anginoase au fost controlate cu o doză unică de 50mg/zi; 5 pacienți au necesitat dublarea dozei, respectiv 50 mg x 2/zi (în două prize zilnic).

La pacienții cu angină pectorală stabilă, crizele anginoase s-au redus de la o medie de 4 pe săptămână la 2 crize anginoase lunar, iar la formele cu angor instabil, numărul crizelor a scăzut de la o medie de 21 pe săptămână la 2 pe săptămână.

Între cele două loturi cu angor stabil și instabil, au fost diferențe semnificative statistice între valorile tensiunii arteriale și ale frecvenței ventriculare înainte și după tratament. După tratament, valorile celor două loturi au fost comparabile.

În privința valorilor tensionale la lotul hipertensiv valoarea tensiunii arteriale a scăzut semnificativ statistic după tratamentul cu Cordanum, mai ales la cei cu hipertensiune arterială medie. (tabel I).

COMPORTAMENTUL TA DUPĂ TRATAMENTUL CU CORDANUM  
COMPARATIV LA CELE 3 LOTURI

TABEL I

T.A. (mm.Hg)	Lotul A	Lotul B	Lotul C
Înainte de tratament	142/81	151/97,1	176/110
După tratament	141/80	140/85	136/86
Semnificația statistică	TA sist. ne semnificativ statistic	ne semnificativ statistic	semnificativ statistic
	TA diast. ne semnificativ statistic	semnificativ statistic	semnificativ statistic

Lotul A = pacienți normotensivi 17 Lotul B = pacienți cu HTA ușoară 9 Lotul C = pacienți cu HTA medie = 3

\*Prof. Dr. Pompiliu Popescu, Dr. Dana Ilieșiu, Dr. Camelia Nicolae - Clinica de Medicină Internă - Spitalul "Prof. Dr. Th. Burghilea" U.M.F. "Carol Davila" București

În privința tulburărilor de ritm, în decursul tratamentului nu s-au semnalat episoade de fibrilație atrială paroxistică. Extrasistolele ventriculare (clasa I-a și a III-a Lown), cu o medie de 7/min, înaintea tratamentului cu Cordanum, au scăzut semnificativ statistic după tratament.

Nu s-au înregistrat reacții adverse medicamentoase la lotul studiat, cu excepția unei paciente care la doza de 50 mg. x 2/zi a prezentat eritem facial care a dispărut prin reducerea dozei.

## DISCUȚII

Talinoloul este un beta-blocant selectiv al receptorilor beta-1 adrenergici fără activitate simpatomimetică intrinsecă.

Din efectele farmacodinamice, sunt de reținut: acțiunea antianginoasă (scăderea consumului de oxigen miocardic în timpul efortului fizic sau al stresului psihic) și într-o măsură mai redusă, scăderea inotropismului și a cronotropismului.

De asemeni, prin viteza de conducere a impulsului în atri și nodulul atrio-ventricular, precum și prin prelungirea perioadei refractare se ameliorează circulația coronariană în distolă.

Din punct de vedere farmacocinetic, sunt de reținut: timpul de înjumătățire, care este de 10,8 ore și durata de remanență care este de 10,8 ore. După administrarea orală, talinololul se absoarbe rapid, un prim "vârf" de concentrație plasmatică apărând după 1-2, ore iar al doilea vârf, după 3-4 ore. Concentrațiile plasmatică sunt proporționale cu dozele administrate, cu timpul de înjumătățire și în relație cu durata medie remanentă. În condițiile bazale nu s-au constatat diferențe între administrarea unică sau repetată.

Din datele din literatură se consideră că un interval de 12 ore între dozele administrate este suficient din punct de vedere terapeutic.

Eliminarea este renală. În același timp are loc și o secreție biliară importantă. Biodisponibilitatea absolută pentru talinolol administrat pe cale orală este de 83%.

Indicațiile și contraindicațiile, ca și asocierile medicamentoase sunt în general cele cunoscute pentru medicamentele beta-blocante.

În studiul nostru, rezultatele au fost concordante cu datele din literatură. De remarcat că numărul crizelor anginoase a scăzut semnificativ statistic la pacienții cu angor de efort stabil și angor de efort agravat, medicamentul controlând durerea ischemică ca unică medicație.

La pacienții cu angor instabil a fost eficient în asociere cu nitrați și blocanți de calciu.

Pacienții cu angină pectorală și tulburări de ritm atriale (fibrilație atrială paroxistică) sau ventriculare (extrasistole) asociate, au beneficiat de tratamentul cu Cordanum reducându-se semnificativ statistic numărul crizelor anginoase și dispărând tulburările de ritm. Mecanismul de acțiune în reducerea tulburărilor de ritm l-ar reprezenta, atât efectul antiischemic, cât și efectul direct antiaritmie.

O altă categorie de bolnavi care a beneficiat de tratamentul cu Cordanum, l-a constituit lotul format din bolnavii cu angină instabilă, cu valori crescute ale tensiunii arteriale și cu tahicardii sinusale. La aceștia, mecanismul principal ar fi putut fi blocarea competitivă a receptorilor beta-1-adrenergici contraracționând efectul catecolaminelor în exces și posibil, ameliorarea ischemiei coronariene.

Cordanum s-a dovedit foarte eficace în scăderea valorilor tensiunii arteriale la bolnavii hipertensivi (formele ușoară și medii).

## CONCLUZII

1. În studiul nostru, Cordanum s-a dovedit eficient în formele de angină pectorală stabilă și instabilă, la 80% dintre bolnavi controlând crizele anginoase ca unică medicație, și ameliorând calitatea vieții.

2. Pacienții cu angină pectorală, cu hipertensiune arterială, cu tahicardie sinusală și cu tulburări de ritm atrial sau ventricular au avut un răspuns terapeutic foarte bun.

3. Administrarea într-o singură priză (datorită timpului de înjumătățire lung) a determinat o complianță excelentă a bolnavilor.

4. Demnă de subliniat este lipsa efectelor adverse și foarte buna toleranță a talinololului, nealterând calitatea vieții, ceea ce ni se pare un aspect important.

## BIBLIOGRAFIE

1. ASSMANN, I., DITTRICH, P., OITMANN, G. ET AL.: *Hämodynamische Untersuchungen mit Cordanum, einem neuen kardioselektiven  $\beta$ -Rezeptorenblocker*. Dt. Gesundh-Wesen 30, 2456-2461 (1975).
2. BEIZ, G.G. *Klinische Erfahrungen und Erkenntnisse mit Betarezeptorenblockern*. Satellitensymposium "Betarezeptorenblocker - Erfahrungen und neue Erkenntnisse".
4. Deutscher Ärztekongreß, Okt. 1993, Dresden
3. BREITKE, G.: *Ambulante Anwendung von Cordanum bei funktionellen kardiovaskulären Störungen*. medicamentum 22, 134-135 (1981).
4. DE MEY, CHR.: *Klinisch-pharmakologischer Nachweis der relativen  $\beta$ 1-Rezeptoren-selektivität von Talinolol (CORDANUM)*. Satellitensymposium "Betarezeptorenblocker - Erfahrungen und neue Erkenntnisse".
4. Deutscher Ärztekongreß, Okt. 1993 in Dresden.
5. DE MEY, CHR., V. SCHROETER, S. ROHL, G. BEIZ, P. JAHN, K. WEIßER U.; D. PAIM: *A placebo and propranolol controlled study in healthy men to assess the extent and time course of the  $\beta$ 1- and eventual  $\beta$ 2-adrenoceptor blocking properties of single p.o. doses of 25, 50, 100 and 400 mg talinolol in relation to the plasma pharmacokinetics of its enantiomers and to the  $\beta$ -adrenoceptor specific kinetics and occupancies*. Forschungsbericht, Publikation in Vorbereitung, 1993.
6. DOHRN, K., MÜLLER, K. U. K. POHL: *Klinische Untersuchungen zur Verträglichkeit von Cordanum (Talinolol)*. medicamentum 20, 293-295 (1979)
7. GOOS, H., LINDENAU, K.F. U. P. ROMANIUK: *Die medikamentöse Therapie bei IHK*. Med. aktuell 10, 397-399 (1984)
8. HAUSTEIN, K.O., FIEHRING, H., OITMANN, G. ET AL.: *On the clinical pharmacology of talinolol, a new beta-1-adrenoceptor blocking agent*. Int. J. clin. Pharmacol. 17, 465-470 (1979)
9. HAUSTEIN, K.O. U. K. FRITZSCHE: *On the pharmacokinetics of talinolol, a new  $\beta$ 1-receptor blocking agent*. Int. J. clin. Pharmacol. 19, 392-395 (1981)
10. JANOWSKI, K.U. K.P. RAIZMANN: *Wirkung von  $\beta$ -Rezeptorenblockern auf den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel*. Dt. Gesundh-Wesen 33, 1024-1028 (1978).
11. KOMAROV, F.I., OIBINSKAJA, L.I. U. G.I. BRAGINA: *Der Einfluß von Talinolol auf die Toleranz gegenüber physischer Belastung und auf echokardiographische Kennzahlen bei chronisch-ischämischer Herzkrankheit*. medicamentum 21, 146-149 (1980)