

EFECTELE TALINOLOLULUI ASUPRA EPISOADELOR ISCHEMICE LA BOLNAVII CU ANGOR DE EFORT

A. Câmpeanu*, Diana Nistorescu*, V. Teodorescu*

REZUMAT

S-au studiat 20 de bolnavi cu angor de efort (18 m + 2 f, vârsta medie 59 ± 7 ani) fără insuficiență cardiacă și netratați cu alte medicamente antiischemice. S-au evaluat frecvența crizelor anginoase, frecvența cardiacă, valorile TA și numărul și severitatea episoadelor ischemice prin înregistrarea continuă ECG timp de 24 de ore și capacitatea de efort cicloergometric înainte și după 4 săptămâni de tratament cu Talinolol (T) 50 - 150 mg/zi oral.

T a determinat scăderea numărului crizelor anginoase $6,1 \pm 1,2$ la $1,5 \pm$ săptămâna ($p < 0,05$) a episoadelor ischemice silențioase (10 v.s. 16 în 24 h) și a duratei orare ($4,98$ min v.s. $6,83$ min; $p < 0,05$), cotidiene (102 min/24 h v.s. 324 min/24 h; $p < 0,01$) a ischemiei și în cursul orelor dimineții (10,7 min v.s. 13,1 min).

T a influențat semnificativ pragul ischemic ($65,0 \pm 55,0$ b/min v.s. $116,5 \pm 15,1$ b/min $p < 0,001$) și amplitudinea subnivelărilor segmentului ST ($p < 0,01$), frecvența cardiacă medie ($p < 0,05$) și dublul produs (frecvența cardiacă x TA sitolică) ($p < 0,01$). Capacitatea de efort nu a fost influențată ($W = 168$ v.s. 156). Bradicardia (48 b/min) a fost singurul efect secundar semnalat.

Concluzii: T este un blocant betaadrenergic cardioselectiv cu acțiune antiischemică semnificativă, care reduce frecvența, durata și severitatea episoadelor ischemice manifeste sau silențioase, reducând influențele simpatico-adrenergice asupra cordului și diminuând consumul de oxigen miocardic.

Cuvinte cheie: talinolol, betablocant, angor de efort.

Substanțele blocante betaadrenergice sunt considerate a fi terapia majoră a anginei de efort. Administrate ca terapie unică sau în asociere cu alte substanțe antianginoase (nitrați, blocați de calciu, molsidomin) reduc frecvența crizelor anginoase și cresc pragul de efort. Aceste substanțe reduc consumul de oxigen miocardic mai ales în cursul eforturilor și al emoțiilor, când apare creșterea activității simpatic.

Blocantele adrenergice beta-1-selective (metoprolol, atenolol, acebutol, esmolol) reduc frecvența crizelor anginoase, consumul de nitroglicerină și modificările electrocardiografice de efort îmbunătățind capacitatea de efort a bolnavilor cu angor de efort și cardiopatie ischemică. Acestea au efecte secundare mai puțin importante decât blocantele betaadrenergice neselective.

TALINOLOLUL, (CORDANUM®) este un blocant beta-1-adrenergic selectiv, lipofilic și fără activitate simpatomimetică intrinsecă. Selectivitatea asupra receptorilor betaadrenergici (factor 20) este comparabilă cu a

ABSTRACT

The Effects of Talinolol in the Ischemic Episodes in Patients with Stable Angina

It had been studied 20 patients (pts) with stable angina (18 m + 2 f, mean age $59 + 7$ years), without heart failure, and free of other antiischemic treatment. Frequency of anginal episodes, heart rate, blood pressure, number and severity of silent ischemia episodes (detected by 24-hours Holter monitoring) and exercise capacity (cicloergometry) had been performed, before and 4-weeks after oral therapy with Talinolol (T), 50 - 150 mg/day.

T decreased anginal episodes ($6,1 \pm 1,2$ to $1,5 \pm 1/$ week, $p < 0,05$) silent ischemia episodes (10 v.s. 16/24 hours) and both hourly duration ($4,98$ min v.s. $6,83$ min; $p < 0,05$), and daily duration (102 min/24 h v.s. 324 min/24 hours). T also decreased duration of morning time ischemia (10,7 min, v.s. 13,1 min) T significantly improved ischemic threshold ($65,0 \pm 55,0$ b/min, v.s. $116,5 \pm 15,1$ b/min, $p < 0,01$) and reduced ST depression ($p < 0,01$), mean heart rate ($p < 0,05$) and double product (heart rate X systolic blood pressure, $p < 0,01$). Exercise capacity has not been affected ($W = 168$ v.s. 156). Bradicardia (48 b/min) was the single encountered side-effect.

Conclusions: T is a cardioselective beta-adrenoreceptor blockers with significant antiischemic effect, reducing the frequency, duration and severity of silent and symptomatic ischemia episodes, by decreasing of sympato-adrenergic influences on the heart and decreasing oxigen myocardial consumption.

Key words: Talinolol, adrenoreceptor blocker, stable angina.

metoprololului (factor 15 - 20) și mai mare decât a atenololului (factor 13) (20). Talinololul are acțiuni inotrop, batmotrop, cronotrop și dromotrop, negative, reduce consumul miocardic de oxigen în repaus, efort și emoții și ameliorează fluxul coronarian în timpul diastolei și în zonele ischemice (7, 17). Studiile au evidențiat că în doze terapeutice uzuale (100 mg - 300 mg) efectele talinololului asupra receptorilor beta-2-adrenergici sunt minime sau absente, comparabile cu cele ale metoprololului, apărând numai la doze de peste 400 mg/zi (8).

Spre deosebire de alte substanțe blocante betaadrenergice majore (propranolol, atenolol, oxprenolol etc.) talinololul nu are efecte negative asupra metabolismului glucidic (nu crește glicemia) și lipidic (crește concentrația HDL colesterolului seric dar nu și pe cea a LDL colesterolului și trigliceridelor serice) limitând dezvoltarea aterosclerozei. Administrat pe cale orală, talinololul se absoarbe rapid, atingând un prim vârf al concentrației plasmatice la 12 ore și un al doilea vârf la 34 ore (7). Timpul de înjumătățire a

* Prof. Dr. Alexandru Câmpeanu, Dr. Diana Nistorescu, Dr. V. Teodorescu - Clinica Medicală Spitalul Caritas - UMF București

concentrației plasmatice este de 5 - 16 ore iar cea de remanență de 10 ore. Spectrul farmacocinetic al talinololului permite administrarea preparatului la 12 ore. Biodisponibilitatea talinololului administrat oral este de 83%. Absorbția talinololului este mai bună când este administrat „à jeun“, biodisponibilitatea scăzând cu 55% după ingerarea de alimente (8, 20).

Cercetările de farmacologie clinică au evidențiat că talinololul este eficace în tratamentul hipertensiunii arteriale și al bolii cardiace ischemice (angor de efort, angină instabilă, infarct miocardic), putând fi folosit și la bolnavii cu diabet zaharat, dislipidemie și, cu prudență, la cei cu boli pulmonare (4, 19, 20).

Obiectivele acestui studiu constau în evaluarea efectelor talinololului administrat pe cale orală asupra episoadelor ischemice la bolnavii cu angină de efort.

Material și metodă

Au fost studiați 20 de bolnavi (18 bărbați și 2 femei, vârsta medie 59 ± 7 ani) cu angor de efort, fără insuficiență cardiacă și netratați cu alte medicamente antianginoase. Fiecărui bolnav i s-au efectuat examen clinic complet, înregistrări electrocardiografice în repaos și monitorizare electrocardiografică continuă timp de 24 de ore prin metoda Holter, înainte și după patru săptămâni de tratament oral cu Talinolol (Cordanum® - AWD) în doze de 50 - 150 mg/24 ore, administrate în două prize la interval de 12 ore.

Eficiența Talinololului asupra episoadelor ischemice a fost apreciată clinic prin înregistrări electrocardiografice continue (metoda Holter). S-au urmărit efectele talinololului asupra numărului crizelor anginoase, frecvenței cardiace și valorilor tensiunii arteriale precum și efectele secundare apărute.

Episoadele ischemice dureroase sau silențioase au fost evaluate clinic și prin înregistrarea continuă timp de 24 ore a electrocardiografei cu un aparat „Mortara Instr.“ 1992. S-au înregistrat numărul episoadelor ischemice, depresia

maximă a segmentului ST, precum și pragul de ischemie (frecvența cardiacă în momentul depresiei segmentului ST > 1 mm (2)). Ischemia a fost definită ca subdenivelare orizontală sau descendentă tranzitorie ale segmentului ST > 1 mm, care persistă mai mult de 1 minut. (2).

Testul de efort a fost efectuat cicloergometric cu trepte de efort de 30 W și cu o durată de 3 min. Testul a fost întrerupt pentru dureri anginoase, dispnee, fatigabilitate, slăbiciune musculară, scăderea valorilor TA sistolice ≥ 20 mm Hg. și depresia segmentului ST mai mare de 3 mm. S-au înregistrat numărul treptelor de efort efectuate și dublul produs (frecvența cardiacă x TA sistolică) la momentul efortului maxim. Rezultatele au fost analizate statistic folosind Testul Student, utilizând programul EPI INFO. Rezultatele au fost considerate semnificative când $p \leq 0,05$.

Rezultate: Talinololul administrat timp de patru săptămâni în doze de 50 mg - 200 mg a determinat scăderea frecvenței crizelor anginoase de la o medie de $6,1 \pm 1,2$ crize pe săptămână, la $1,5 \pm 0,7$ crize, ($p < 0,05$) (Tabelul I). Frecvența episoadelor ischemice silențioase evaluate prin înregistrare electrocardiografică de 24 de ore (Holter), a fost de 16 episoade înainte de tratament și 12 episoade după tratamentul cu talinolol (NS).

Durata totală a episoadelor ischemiei în 24 de ore a fost în medie de 324 min. înainte de tratament și 102 min. după tratamentul cu talinolol ($p < 0,01$).

Durata medie orară a ischemiei a fost inițial de $6,83 \pm 2,1$ min/oră și de $4,98 \pm 1,3$ min/oră ($p < 0,05$) după tratamentul cu talinolol.

Distribuția circadiană a ischemiei este prezentată în fig. 1. Talinololul reduce durata episoadelor ischemice în timpul nopții și în cursul dimineții (Fig. 1). Durata perioadelor ischemice în perioada matinală (8,00 - 13,00) a fost de $13,1 \pm 2,6$ min./oră înainte și $10,7 \pm$ min./oră după tratamentul cu talinolol. (Fig. 1)

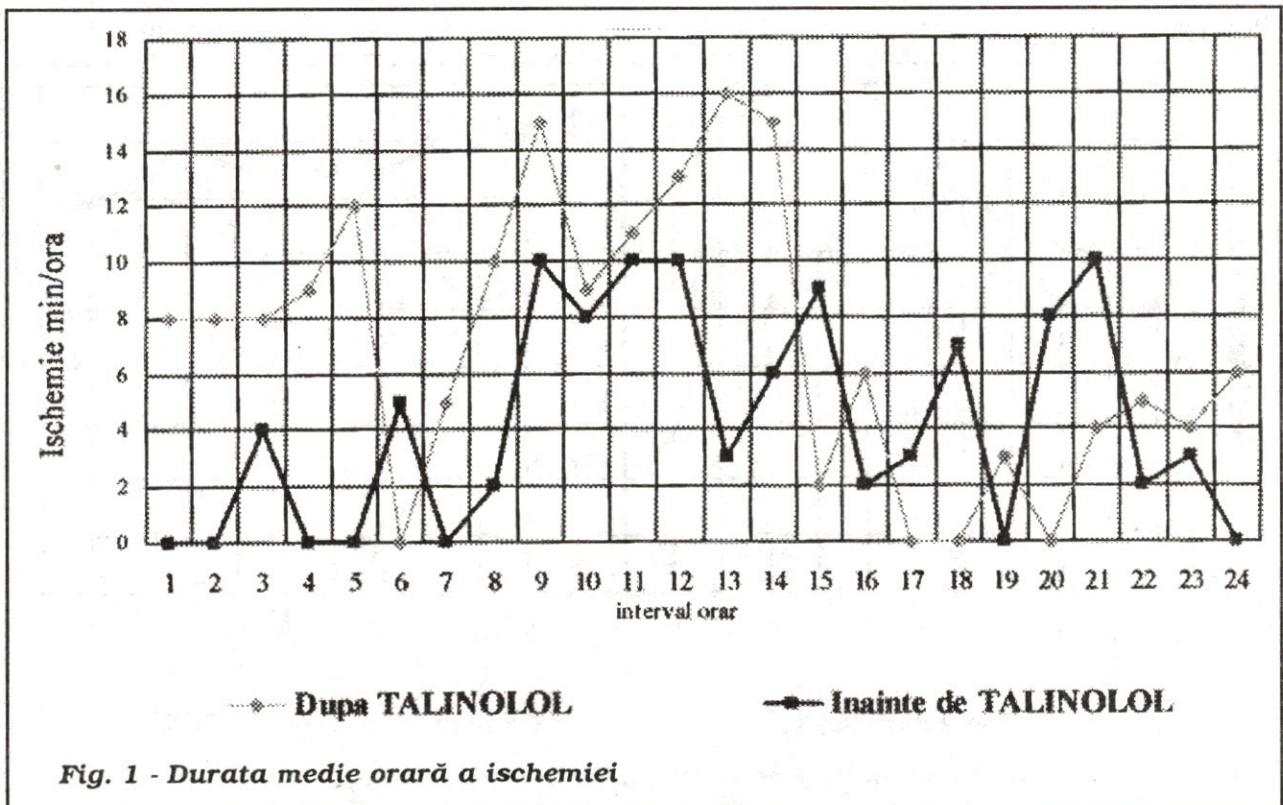


Fig. 1 - Durata medie orară a ischemiei

Subdenivelarea segmentului ST a fost de -2,75 mm inițial și de -1,00 după tratamentul cu talinolol ($p < 0,01$) (Tabel I).

Tabelul I Efectele talinololului asupra episoadelor ischemice

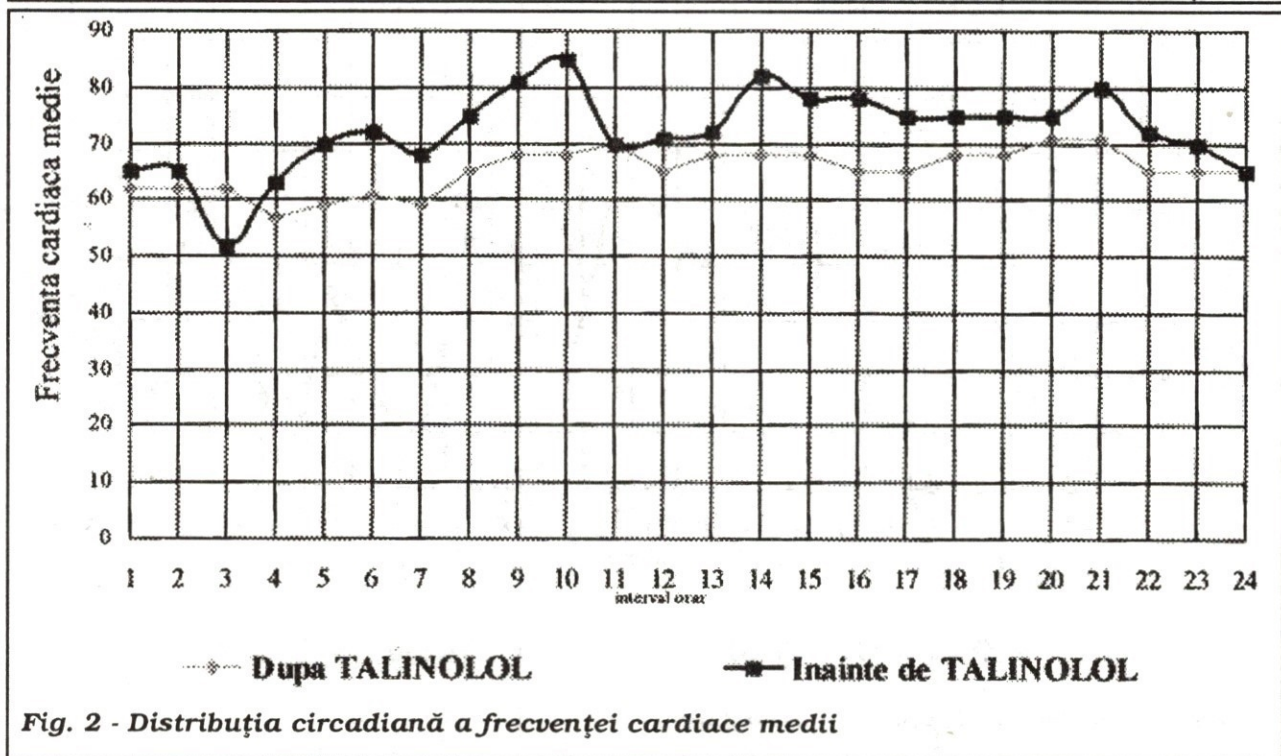
	Înainte	După	P
Numărul crizelor anginoase (săpt.)	$6,4 \pm 1,2$ (2 - 14)	$1,2 \pm 0,7$ (0 - 3)	0,01
Numărul episoadelor ischemice în 24 ore (Holter)	16 (7 - 12)	11 (7 - 25)	NS
Durata medie a episoadelor ischemice/24 ore (min.)	$324 \pm 59,1$	$102,0 \pm 29,3$	0,01
Durata medie orară a ischemiei (min.)	$6,83 \pm 2,1$	$4,98 \pm 1,3$	0,05
Durata medie a perioadelor ischemice în orele dimineții (8,00 - 13,00) (min.)	$13,1 \pm 2,6$	$10,7 \pm 1,5$	0,05
Denivelarea segmentului ST (mm)	$-2,75 \pm 1,6$ (1 - 7,8)	$-1,00 \pm 1,1$	0,01

Pragul ischemic (frecvența cardiacă medie în momentul apariției ischemiei) a fost de $116,5 \pm 25,1$ b/min. inițial și de $65,0 \pm b$ /min. după tratament ($p < 0,001$) (Tabelul II). Valorile mediei ale **frecvenței cardiace medii** s-au redus semnificativ ($p < 0,05$) după tratamentul cu talinolol (fig. 2). **Frecvența cardiacă medie** în orele matinale (8,00 - 13,00)

a fost de $75,7 \pm b$ /min. înainte și de $69,1 \pm 5,1$ b/min. după tratament ($p < 0,05$). (Tabel II). Frecvența cardiacă în momentul întreruperii testului de efort a fost inițial de $136,5 \pm 21,0$ b/min. și de $115 \pm 11,5$ b/min. după tratament ($p < 0,05$). (Tabelul II).

Tabelul II Efectele talinololului asupra capacității de efort, frecvenței cardiace și presiunii arteriale

	Înainte	După	P
Intensitatea efortului (W)	165	156	NS
Frecvența cardiacă la întreruperea efortului (min.)	$136,5 \pm 52,0$	$115 \pm 33,0$	0,05
Frecvența cardiacă la apariția ischemiei (min.)	$116,5 \pm 15,0$	65,0	0,001
Tensiunea arterială la întreruperea efortului (mm Hg)			
- sistolică	$194,2 \pm 24$	$178,3 \pm 24$	0,05
- diastolică	$101,4 \pm 18$	$97,5 \pm 16$	NS
Dublul produs (Frecvența cardiacă x TA sistolică)	$26,6 \times 10^3$	$16,5 \times 10^3$	0,001



Intensitatea efortului fizic a fost de 165 W înainte și de 152 W după tratament (NS).

Dublul produs în momentul efortului maxim a fost inițial de $26,6 \times 10^3$ și a scăzut la $16,47 \times 10^3$ după tratament ($p < 0,001$) (Tabel II). Valorile presiunii arteriale sistolice la întreruperea efortului au fost de 194,2 mm Hg înainte de tratament și de 178,3 mm Hg după tratamentul cu talinolol, iar valorile presiunii arteriale diastolice nu au fost semnificativ influențate (101,4 mm Hg, v.s. 97,5 mm Hg) (Tabel II)

Efecte secundare: Talinololul a fost bine tolerat și a necesitat întreruperea tratamentului numai la un singur bolnav, la care frecvența cardiacă a scăzut la 48 b/min. la doze de 200 mg/zi.

Discuții: Obiectivele majore ale tratamentului anginei pectorale sunt reducerea numărului crizelor de angină și creșterea toleranței la efort (11, 13, 17).

Rezultatele obținute în acest studiu evidențiază că Talinololul, blocant beta-adrenergic beta 1-selectiv, răspunde primului obiectiv al tratamentului anginei pectorale având un important efect antianginos. Acesta este demonstrat de reducerea semnificativă a incidenței și intensității crizelor anginoase la toți cei 20 de bolnavi tratați cu talinolol în doze de 50 mg. - 150 mg./24 h (Tabel I). La majoritatea bolnavilor aceste efecte au fost obținute cu doze sub 100 mg./24 h, numai la trei bolnavi fiind necesare doze de 150 mg/zi. Rezultatele sunt asemănătoare cu cele obținute de Popescu și colab. (1993) (19) care au constatat că talinololul în doze de 50 - 100 mg/zi reduce frecvența crizelor anginoase de la 4 crize/săptămâna la 2 crize/luna și sunt concordante cu cele din alte studii din literatură (16). Administrarea talinololului timp de trei luni în doze de 100 mg - 150 mg/zi la 893 bolnavi cu boală cardiacă ischemică a determinat un declin al incidenței fenomenelor anginoase cu 57%, în contextul în care, asemănător studiului nostru, 96% dintre bolnavi au terminat studiul (20).

Episoadele ischemice care apar la bolnavii cu boală cardiacă ischemică în timpul monitorizărilor electrocardiografice ambulatorii continui, constituie un risc independent de apariție a evenimentelor cardiovasculare (11, 13, 17). În studiul ACIP (Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot) s-a constatat că la bolnavii cu ischemie silențioasă riscul unei evoluții nefavorabile pe perioade scurte de 2 luni - 2 ani este de mai multe ori mai mare (13, 17).

Talinololul administrat în doze relativ mici (50 - 150 mg), a redus semnificativ frecvența crizelor anginoase, dar nu a influențat semnificativ numărul episoadelor ischemice, silențioase depistate prin înregistrările electrocardiografice continui (Tabel I). Efectul mai redus asupra frecvenței episoadelor ischemice poate fi în relație cu faptul că dozele de talinolol administrate au fost relativ mici (la majoritatea bolnavilor sub 100 mg/zi), fiind ajustate în raport cu frecvența crizelor anginoase, care au fost semnificativ influențate, scăzând de la $6,4 \pm 1,2$ la $1,5 \pm 0,7$ /săptămână.

Această constatare aparent surprinzătoare a fost remarcată și în studiul ACIP în care s-a evidențiat că terapia angorului de efort ghidată după efectele asupra episoadelor ischemice este superioară celei care vizează numai dispariția crizelor anginoase în prevenirea morții, infarctului miocardic și nevoia de revascularizare (13, 17). Efectele asupra ischemiei au fost superioare când strategia terapeutică a vizat revascularizarea (angioplastie coronariană sau By-pass chirurgical). Este probabil ca doze mai mari de talinolol să determine reducerea importantă sau dispariția, nu numai a crizelor anginoase, ci și a episoadelor ischemice silențioase

depistate prin înregistrările electrocardiografice continui (16, 17).

Efectele favorabile ale substanțelor blocante beta-adrenergice asupra suprimării ischemiei depistate în înregistrările ambulatorii Holter timp de 24 - 48 ore au fost semnalate în studiul ASIS în care s-a constatat ca atenololul asociat nifedipinei a fost mai eficace (45 - 52%) decât diltiazemul (30 - 35%) (16).

Constatări asemănătoare privind efectele bune asupra crizelor anginoase și mai reduse asupra ischemiei silențioase au fost observate de către Kosla și colab. (11) după administrarea nitroglicerinei. Acești autori apreciază ca nitroglicerina ar putea transforma unele crize ischemice dureroase în ischemii silențioase, posibil prin reducerea intensității episoadelor ischemice.

Evoluția nefavorabilă a bolii cardiace ischemice este în relație mai strânsă cu severitatea anginei pectorale decât cu simpla prezență sau absență a crizelor anginoase. Cercetările recente au arătat că bolnavii cu recurențe anginoase (două sau mai multe crize anginoase) au șanse mai mari de a avea evenimente ischemice (infarct miocardic, aritmii, moarte subită). Totuși, prezența sau absența crizelor anginoase nu sunt un indicator specific (32%) cu valoare predicativă pozitivă (46%) (Bugiardini și colab., 1995) (3). Studiile lui Gottlieb, și colab. (8, 9, 10) și Bugiardini și colab. (3) etc. au evidențiat că în angina instabilă episoadele ischemice cu durată peste 60 min. sau cu suma episoadelor ischemice tranzitorii în 24 h mai mare de 60 min. au o înaltă corelație cu incidența evenimentelor coronariene (moarte, infarct miocardic, revascularizare). La bolnavii cu angor stabil episoadele ischemice mai lungi de 100 min. determină scăderea variabilității ritmului sinusal și favorizează apariția extrasistolilor ventriculare complexe (gradul III - V Lown) (Câmpeanu și colab. 1994) (4).

Aceste constatări, sugerează că obiectivele tratamentului anginei de efort trebuie să fie mai largi și să vizeze dispariția atât a episoadelor ischemice dureroase cât și a celor silențioase (11).

Talinololul, în doze mici sau moderate, a influențat semnificativ severitatea episoadelor ischemice, reducând durata episoadelor și amplitudinea subdenivelării segmentului ST în înregistrările electrocardiografice continui.

Deși a determinat numai o reducere moderată a frecvenței episoadelor ischemice, a redus semnificativ durata medie a sumei episoadelor ischemice din 24 de ore, de la 324 min. la 102 min. ($p < 0,01$) precum și durata medie orară de la 6,83 min. la 4,98 min. Durata ischemiei a fost semnificativ redusă în orele dimineții (8,00 - 13,00), perioada în care apar frecvent moartea subită, infarctul miocardic, episoadele ischemice și aritmiile ventriculare grave (Tabelul I). Această constatare sugerează că talinololul poate constitui o variantă terapeutică importantă în prevenirea apariției evenimentelor cardiace majore (moarte subită, infarct miocardic, aritmii ventriculare care apar cu o frecvență mai mare în această perioadă).

Efectele favorabile ale talinololului asupra severității ischemiei sunt sugerate și de reducerea subdenivelărilor segmentului ST de la -2,7 mm la -1 mm după tratament și de scăderea importantă a „pragului ischemic“, reflectată de reducerea semnificativă a frecvenței cardiace în momentul apariției denivelării segmentului ST de 1 mm, de la 116,5 min. la 65 min. (Tabelul II). Aceasta poate fi în relație cu diminuarea influenței tonusului simpatic care este de obicei

activat în cursul episoadelor ischemice (4) determinând creșterea consumului de oxigen al miocardului și riscul apariției unor aritmii ventriculare severe.

Diminuarea de către talinolol a dublului produs (frecvența cardiacă x TA sistolică) de la $26,6 \times 10^3$ la $16,5 \times 10^3$ demonstrează că efectele antiischemice sunt datorate reducerii consumului de oxigen miocardic (14, 15). Efectele cardioprotective ale talinololului sunt susținute și de diminuarea netă a frecvenței cardiace și a valorilor tensiunii arteriale medii, în momentul efortului maxim și în cursul activității cotidiene (Tabel II), în relație cu limitarea influenței activității simplice asupra cordului și reducerea consumului de oxigen miocardic.

Studiile au evidențiat că există o relație lineară între frecvența cardiacă și mortalitate, aceasta fiind mai mare când frecvența cardiacă este ridicată. Talinololul are un efect important de reducere și reglare a frecvenței cardiace (Fig. 2), și prin aceasta are un efect important de prevenire a mortalității la bolnavii cu boala cardiacă ischemică.

Deși capacitatea de efort maximală este limitată de către toate beta blocantele, există diferențe între blocantele beta 1-selective și cele neselective. În timp ce blocantele beta adrenergice neselective scad capacitatea de efort și suplerea energetică musculară prin blocarea glicogenolizei și lipolizei, substanțele beta 1-selective nu influențează capacitatea de efort, aspect remarcat și de Chrystalw și colab. (6) care, administrând Talinolol 100 mg (Cordanum 100) la 25 bolnavi cu hipertensiune arterială și boală cardiacă ischemică, au constatat că după 20 de zile de tratament durata și intensitatea efortului evaluate cicloergometric nu au fost influențate. După 3 luni de tratament autorii au constatat că toleranța la efort s-a ameliorat, durata efortului crescând cu 37,3% ($p < 0,05$) și intensitatea efortului cu 33%. Aceleași efecte de creștere a capacității de efort după 3 luni de tratament a fost semnalată și în cursul tratamentului cu metoprolol de către Nicolaescu și colab. (15) și la atenolol (14).

Analiza distribuției orare a episoadelor ischemice prin înregistrările ambulatorii de 24 de ore evidențiază că după aproximativ 10 - 12 ore de la administrarea talinololului crizele anginoase au o durată mai mare fiind necesară administrarea unor doze noi (Fig. 1). Această observație este concordantă cu studiile de farmacocinetică care au semnalat că perioada de înjumătățire a talinololului este de 5 - 16 ore și cea de remanență de 10 ore. Se sugerează că pentru creșterea eficienței este necesară administrarea dozelor cotidiene de Talinolol 50 în două prize la un interval de 12 ore. Recent a fost realizată o formă nouă de Talinolol de 100 mg (CORDANUM 100) care are o perioadă de înjumătățire de $11,9 \pm 2,4$ h și care asigură un efect terapeutic peste 24 ore și o complianță superioară putând fi administrat într-o singură priză.

Efectele secundare produse de talinolol în doze de 50 - 150 mg/zi au fost reduse și au constat în bradicardie sinusală (48 b/min.) ducând la întreruperea tratamentului numai la un bolnav.

În concluzie, talinololul este un blocant beta adrenergic selectiv cu importantă acțiune antianginoasă, care reduce durata și severitatea episoadelor ischemice, reducând influențele simpato-adrenergice asupra cordului și diminuând consumul de oxigen miocardic.

BIBLIOGRAFIE

1. ARNIM VON T: Total Ischemic Burden. Betablokade on Calcium antagonism. *Results of the TIBBS: Joint XII-th, World Congress of Cardiology, 12 sept. 1994 - Berlin - Satellite Session.*
2. BENHORIN T., G. PINSKER, M. MOREL, A. GAVISH, D. TZIVON, S. STERN: Ischemic Threshold During Two Exercise Testing Protocols and During Ambulatory Electrocardiographic Monitoring; *JACC* - 1993, 22, 3, 671.
3. BUGIARDINI R., BORGHI, A. POZZATI și colab.: Relation of Severity of Symptoms to Transient Myocardial Ischemia and Progress in Unstable Angina, *JACC* - 1995, 25, 3, 597
4. CAMPEANU A., DIANA NISTORESCU, V. TEODORESCU: Efectele Talinololului asupra evoluției episoadelor ischemice și a variabilității ritmului sinusal la bolnavii cu angor de efort *Al 4-lea Congres Național de Cardiologie - București 1994 - Simpozion Satelit*
5. CĂMPEANU A., V. TEODORESCU, DIANA NISTORESCU, M. TITRIGA: Relations entre des épisodes ischémiques, variabilité du rythme sinusal et apparition d'extrasystoles ventriculaires, *L'information cardiologique*, Paris, 1994, X0III, 10, 396.
6. CHRUSTALEV A. O., H.E. MOSTESKO, V.G. GHERASIMOV et col.: Therapeutic efficiency of the cardioselective beta-blocker Cordanum^R 100, in hypertensive patients with concomitant ischemic heart disease.
7. DEEDWANIS P.C., CARBAJAL E.V.: Prevalence and patterns of silent myocardial ischemia during daily life unstable angina patients receiving conventional antianginal drug therapy. *Am. J. Cardiol.*, 1990, 65, 1090.
8. DE MEY C., V. SCHROETER, R. BUTZER, P. JANN. K. WEISSER și colab.: Dose-Effect and Kinetic - Dynamic Relation ships of the β -adrenoceptor Blocking Properties of Marionns Doses of Talinolol in Healthy Humans, *f. Cardiovasc. Phamar.*, 1995, 26, 279
9. GOTLIEB SO., WEISTFEELD ML, OUYANG P. și colab.: Silent ischemia predicts Infarction and Death During 2 Yearly Unfavorable Out-comes in Patients with Unstable Angina, *JACC*, 1987, 10, 756.
10. GOTLIEB SO., WEISTFEELD ML, OUYANG P. și colab.: Silent ischemia as a Marker for Early Unfavorable Outcomes in Patients with Unstable Angina, *N. Engl. J. Med.* 1986, 314, 1214
11. GOTLIEB SO., GOTLIEB SH, ASCHNUFF S.C. și colab.: Silent ischemia on Holter monitoring Predicts Mortality in High Risk Postinfarction Patients, *JAMA* 1988, 259, 1030.
12. KOSLA S., N. B. COUTINHO, M.M. MEGELLAS și colab.: Can Nitroglicerine Convert Effort - Induced Angina in Men in to Silent Myocardial Ischemia?, *Am. J. Cardiology*, 1995, 76, 15, 337
13. KNATTERUNG L.L., BOURASSA G.H., C.S. PEPIN și colab.: Effects of Treatment Strategies to Suppress Ischemia in Patients With coronary Artery Disease 12 weeks Results of the Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) Study; *JACC*, 1994, 24, 1, 11.
14. MALCON S.M., K. SENNING: A cross-over study comparing the efficacy of a combination of atenolol and nifedipine at different doses in angina pectoris, *Current Med. Opinion., Reserde* 1995, *Med. line C/Daniel/1 Medcalfe.htm.*

15. **NICOLAESCU V., A. CÂMPEANU, OLGA PLESEA, LIDIA CHIRILĂ:** Valoarea metoprololului în creșterea toleranței la efort la bolnavii cu boala cardiacă ischemică, *Med. Internă (Buc.)*, 1986 XXXVIII, 4, 6.

16. **PEPIN CT., COHN PF., DEEDWANIS PC și colab.:** Effects of treatment on outcome in asymptomatic and mildly symptomatic patients with ischemia during daily life: The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIS), *Circulation*, 1994, 90, 762.

17. **PEPINE J.C., N.L. GELLER, GENELL și colab.:** The Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) Study: Desing of a Randomized Clinical Trial, Baseline Data and

Implications for a Long Term Outcome Trial, *JACC*, 1994, 24, 1, 1.

18. **PEPINE C.:** Beta blockers or calcium antagonist in silent ischemia?, *Europ., Heart J.*, 1993, 14 Suppl. F 7 - 14.

19. **POPESCU P., DIANA ILIESIU, CAMELIA NICOLAE:** Considerații asupra tratamentului cu Cordanum (Talinolol) în angina pectorală, *Viața medicală (Buc.)*, 6 aug., 1993, p. 3

20. **WEIGMAN I., B. TERHAAG:** CORDANUM on Target: A Beta Bloker - Time - Tested and Up-To-Date, *Pharmedicum*, 1995, 3, 2, 16.

NOSTAMINE

Studiu clinic efectuat de către:

Dr. Maria Niculescu

Medic primar oftalmolog

Spitalul de Urgențe Oftalmologice din București (10.II.1998).

NOSTAMINE, soluție oftalmică conținând nafazolina clorhidrat și clorfeniramin meleet, a fost folosit în tratamentul pacienților cu afecțiuni oftalmice alergice acute sau cronice.

Studiul clinic a fost efectuat asupra unui lot de 10 pacienți (7 femei și 3 bărbați) cu vârste cuprinse între 18 și 32 de ani. Majoritatea pacienților s-au prezentat la noi cu blefaro - conjunctivite alergice, catar conjunctival rebel la tratament, recidivant (având drept manifestări clinice: edem, chemozis, congestie conjunctivală, lăcrimare). Pacienții tineri nu au prezentat alte afecțiuni oculare asociate, în timp ce o parte dintre pacienții în vârstă aveau asociate leziuni de ateroscleroză avansată sau opacități cristaliniene.

Toți pacienții au fost tratați cu **NOSTAMINE**, prin instilarea în sacul conjunctival a 1-2 picături de 3-4 ori pe zi. Efectul terapeutic manifestat prin decongestia mucoasei conjunctivale a apărut rapid (10-15 minute de la aplicarea colirului) și s-a menținut cu aproximație 8 ore (4-12 ore). Toți pacienții au tolerat bine tratamentul, iar la controlul efectuat la o săptămână de la instituirea acestuia, niciunul nu a prezentat acuzele inițiale, vindecarea fiind totală.

Aplicând în mod corect colirul **NOSTAMINE** și ținând cont de indicațiile și precauțiile în tratament, rezultatele tratamentului sunt benefice.

Comentariu EIPICO

Profităm de ocazia prezentării produsului NOSTAMINE în această revistă pentru a face cunoscut medicilor și farmaciștilor unul dintre avantajele utilizării produselor EIPICO siguranța unei calități ireproșabile.

O zonă specială a fabricii producătoare de medicamente aparținând firmei EIPICO din Egipt, este afectată producerii soluțiilor oftalmice și injectabile. Aceasta este denumită „zona sterilă” iar rezultatele proceselor tehnologice aplicate aici sunt medicamente complet sterile. Aici este un teritoriu conceput din momentul construirii pentru păstrarea unei sterilități perfecte: pereții, podelele, tehnica de lucru, echipamentele operatorilor, precum și atmosfera respirabilă din interior sunt sterile și sunt supuse periodic unor controale bacteriologice. Aceste controale sunt uzuale și sunt conforme cerințelor GMP pe care firma le respectă. În fiecare săptămână, se recoltează probe din diverse locuri ale incidentei și se supun analizelor de laborator în vederea detectării microorganismelor. Aceste probe trebuie să fie permanent negative, în caz contrar fiind necesară închiderea zonei sterile și reesterilizarea ei. Aerul care pătrunde în incinta este sterilizat prin filtre speciale schimbate la intervale de 6-9 luni.

Soluțiile oftalmice precum și cele injectabile, sunt

supuse, conform regulilor GMP, unui control strict bacteriologic după fiecare etapă a procesului tehnologic. Orice potențial rezultat nefavorabil al analizelor duce la oprirea fluxului tehnologic, eliminarea din producție a lotului respectiv și reesterilizarea zonei. Este de remarcat faptul că, din momentul inaugurării zonei sterile, în 1983, **nu s-a ajuns niciodată la o asemenea situație.**

Zona sterilă este supusă unui control suplimentar efectuat periodic de către mari firme occidentale ale căror medicamente sunt produse aici sub licență alături de cele originale ale firmei EIPICO. Aceste controale au avut permanent rezultate bune, motiv pentru care colaborarea între EIPICO și firmele respective a continuat în mod benefic de-a lungul anilor.

În plus, firma EIPICO deține, începând cu 1996 certificat ISO 9001 o nouă confirmare a calității produselor cu posibilitatea deschiderii de noi piețe în Occident.

Cunoscând aceste amănunte, sperăm să consolidăm încrederea dumneavoastră în produsele EIPICO, pe care așteptăm să le includeți între preferințele permanente.