

Clinica Medicală nr. 3 (cond.: conf. dr. S. Cotoi, doctor în medicină), Clinica Medicală nr. 2 (cond.: prof. dr. C. Ducea, doctor în medicină) din Tîrgu-Mureș și Spitalul de Recuperare Cardiovasculară (cond.: dr. G. Benedek, medic primar) din Covasna

## LOCUL NIFEDIPINEI ÎN TRATAMENTUL COMBINAT AL HIPERTENSIUNII ARTERIALE

P. Koválszki, Cs. Benedek, Z. Brassai, G. Benedek, S. Cotoi

În peste 50% a cazurilor, hipertensiunea arterială poate fi controlată cu ajutorul monoterapiei — beta-blocanți sau diuretice — sau cu combinația acestor două tipuri de preparate (16). În cazul celorlalți pacienți însă aceste modalități terapeutice nu asigură normalizarea valorilor tensionale ridicate. Acest fenomen este explicabil prin funcționarea a mai multor mecanisme preoare la același bolnav și prin, declanșarea unor mecanisme de contrareglare de monoterapia antihipertensivă (14). Asocierea preparatelor cu efect vasodilatator periferic — ca preparate de „etapa a treia“, realizează controlul adecvat al hipertensiunii arteriale severe, ele neputînd fi aplicate în monoterapie tocmai din cauza efectelor secundare care duc și la instalarea „falsei rezistențe“, cum sînt tahicardia reflexă sau retenția hidrosalină (4).

Primul preparat aplicat în combinație cu beta-blocant și diuretic a fost dihidralazina. Eficacitatea clinică și hemodinamică a acestei triple asocieri a fost atestată și de noi (7). Dihidralazina în doze mai mari și în aplicare îndelungată, deseori, nu e bine tolerată din cauza cefaleei declanșate sau din cauza lupusului iatrogen cauzat (13). Această asociere triplă nu e invariabil eficace (1, 3, 7, 12).

Recent au fost introduse în terapeutică antagoniștii de calciu, care blochează în mod complet și reversibil efectele condiționate de influxul ionilor de calciu în miocard și în musculatura netedă vasculară asupra procesului de cuplare electromecanică, reducînd astfel rezistența vasculară periferică crescută în hipertensiunea arterială (2).

În lucrări anterioare am comunicat observațiile noastre referitoare la efectele hemodinamice acute ale nifedipinei — antagonist de calciu introdus și în terapeutică noastră — cît și cele privind aplicabilitatea ei în tratamentul urgențelor hipertensive (8, 9). Pentru a elucida locul nifedipinei în tratamentul combinat al hipertensiunii arteriale, am întreprins un studiu de farmacologie clinică ale cărui rezultate și concluzii le vom comunica în cele ce urmează.

### Material și metode

Studiul se compune din două părți. În prima parte (Studiul A) am urmărit efectele asocierii nifedipinei la o combinație antihipertensivă constînd din beta-blocant (Propranolol) sau alfa-metildopa plus diuretic în hipertensiuni severe și complicate cu insuficiență renală cronică, insuficiență cardiacă, cardiopatie ischemică la bolnavi renați în staționar. În a doua parte (Studiul B) am studiat comparativ eficacitatea dihidralazinei și nifedipinei în combinație fixă cu propranolol și diuretic la

bolnavi ambulatori la care hipertensiunea nu s-a putut controla cu asocierea dihidralazină—propranolol—diuretic din cauza efectelor secundare ale dihidralazinei administrate în doze zilnice depășind 75 mg/zi.

Toți bolnavii incluși în studiu au fost explorați în vederea încadrării etiologice și stadiale cit și în privința asocierii altor afecțiuni conform recomandărilor OMS în vigoare (16).

Preparatele comerciale aplicate au fost: Propranolol<sup>R</sup> tbl. à 40 mg, alfa-metil dopa- Dopegyt<sup>R</sup> tbl. à 250 mg, dihidralazină-Hipopresol<sup>R</sup> tbl. à 25 mg, furosemid-Furantril tbl. à 40 mg și nifedipină-Corinfar<sup>R</sup> drg. a 10 mg.

S-a urmărit comportamentul tensiunii arteriale sistolice (TAS), diastolice (TAD) a frecvenței cardiace (FC) și s-a calculat tensiunea arterială medie (TAM) pe baza formulei  $TAM = \frac{TAS - TAD}{3} + TAD$  (mmHg). La bolnavii cu insuficiență renală cronică s-a urmărit diureza zilnică și filtratul glomerular cu ajutorul clearance-ului de creatinină endogenă, iar la toți s-a urmărit evoluția simptomelor clinice. Evaluarea statistică s-a efectuat cu ajutorul calculării valorilor medii, a deviațiilor standard și a tendinței de semnificație cu autocontrol (10).

### Rezultate și discuții

Studiul A. Lotul de bolnavi se compune din 11 pacienți internați, caracteristicile fiind cuprinse în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1

Nr. cazuri: 11; Bărbați: 8; Fem.: 3; Vîrsta: între 42—68 de ani		
<b>Etiologie:</b>	— Hipertensiune art. esențială	: 7 cazuri
	— Glomerulonefrită cronică	: 3 ..
	— Glomeruloscleroză diabetică	: 1 caz
<b>Gravitate:</b>	— Stadiul II.	: 4 cazuri
	— Stadiul III.	: 7 ..
<b>Complicații:</b>	— Cardiopatie ischemică	: 2 cazuri
	— Insuficiență renală cronică	: 4 ..
	— Insuficiență cardiacă	: 2 ..
	— Ateroscleroză obliterantă st II.	: 2 ..

Medicația administrată este redată în tabelul nr. 2.

Tabelul nr. 2

#### Preparatele și dozajele zilnice aplicate

Propranolol<sup>R</sup> (160 mg/zi) + Furosemid<sup>R</sup> (40—120 mg) + Corinfar<sup>R</sup> (30 mg/zi) 6 caz.  
Dopegyt<sup>R</sup> (1000 mg/zi) + Furosemid<sup>R</sup> (40—120 mg/zi) + Corinfar<sup>R</sup> (30 mg/zi) 5 caz.

Evoluția tensiunii arteriale medii, a filtratului glomerular (FG) la bolnavii cu insuficiență renală cronică (IRC) este cuprinsă în:

Tabelul nr. 3

	Înainte de asociere cu nifedipină	După asociere cu nifedipină	Semnificație
TAM (mmHg) lot întreg)	145±12	124±10	p<0,01
TAM (mmHg) lot cu IRC	135±15	120± 8	p<0,02
FG (ml/min)	28± 6	32± 8	NS

Asocierea nifedipinei a fost bine tolerată, starea clinică a pacienților cu cardiopatie ischemică, insuficiență cardiacă s-a ameliorat. Nifedipina posedă un efect coronarodilatator și antianginos, iar prin reducerea post-sarcinii ventriculare stîngi ameliorează cardiodinamica (2). Diureza bolnavilor cu insuficiență renală cronică nu s-a redus, starea lor de asemeni s-a ameliorat, iar semnele clinice ale sindromului de ischemie periferică cronică nu s-a agravat la cei cu ateroscleroză obliterantă. Astfel nifedipina a contribuit la realizarea scăderii tensionale dorite la bolnavii cu hipertensiune severă și complicată, acționînd sinergic cu alfa-metildopa, propranolol și cu diuretic, fără efecte adverse nedorite, fenomen constat și de alți autori (5, 6, 15).

*Studiul B.* Lotul se compune din 12 pacienți, caracteristicile fiind cuprinse în tabelul nr. 4.

Tabelul nr. 4

Nr. cazuri: 12; Bărbați: 7; Fem.: 5; Vîrsta între 42—60 ani		
<i>Etiologie:</i>	— Hipertensiune art. esențială	: 9 cazuri
	— Glomerulonefrită cronică	: 3 „
<i>Gravitate:</i>	— Stadiul II.	: 5 cazuri
	— Stadiul III.	: 7 „

Bolnavii urmăriți abulator au primit în prima fază Propranolol 160 mg/zi, Furosemid 40 mg/zi și Hipopresol 75 mg/zi (3×1 tabl./zi), după cel puțin o lună de observare s-a schimbat Hipopresolul cu Corinfar 30 mg/zi, și s-a urmărit comportamentul tensiunii arteriale și a frecvenței cardiace ocazionale de repaus, respectiv toleranța și preferința bolnavilor în privința asocierilor aplicate.

Tabelul nr. 5

Comportamentul TAS, TAD și FC sub cele două asocieri

	TAS	TAD	FC
cu Dihidralazină (75 mg/zi)	192±22 mmHg	113±15 mmHg	75±6 bătăi/min.
cu Nifedipină	172±18 mmHg p<0,01	98±12 mmHg p<0,01	73±6 bătăi/min. NS

Din cei 12 bolnavi la 10 au fost constatate valori tensionale mai joase, la 2 pacienți diferențe între asocierile cu dihidralazină, respectiv nifedipină nu s-au găsit. Din pacienți 9 au preferat asocierea cu nifedipină pe baza toleranței mai bune, iar 3 s-au reintors la asocierea cu dihidralazină.

Constatări similare au fost făcute în privința aplicabilității nifedipinei în combinație cu propranolol și diuretic și de către alți autori (12, 3), care au analizat eficacitatea comparativă a nifedipinei și dihidralazinei fără a compara doze fixe, titrind dozele de nifedipină liber după răspunsul terapeutic. Pe baza experienței lor ei au recomandat schimbarea dihidralazinei cu nifedipină la bolnavii cu tensiune arterială necontrolabilă. Luînd însă în considerare și costul diferit al celor două preparate (cost zilnic de dihidralazină 0,45 lei, nifedipină 7,35 lei), deci făcînd o analiză cost—beneficiu, dihidralazina va rămîne și pentru viitor preparatul vasodilatator de „treapta a treia” cel mai larg aplicat.

### Concluzii

1. Nifedipina poate fi aplicată asociată la propranolol, alfa-metildopa și diuretic, asigurînd o scădere tensională mai importantă, fără efecte adverse grave, la bolnavii hipertensivi renali, coronarieni sau cu ischemie periferică cronică.

2. Bolnavii cu insuficiență renală cronică tolerează bine preparatul, diureza și filtratul glomerular nu este redus.

3. Nifedipina ca preparat de etapă a treia are o eficacitate hemodinamică superioară dihidralazinei, fiind și mai bine tolerată de majoritatea bolnavilor.

4. Luînd însă în considerare și raportul de cost—beneficiu, se recomandă schimbarea dihidralazinei cu nifedipină la tratamentul combinat beta—blocant—vasodilatator—diuretic doar în cazurile cu cardiopatie ischemică, intoleranță la dihidralazină sau în cazul ineficienței combinației cu dihidralazină.

### Bibliografie

1. Andersen O.: Management of Hypertension, Göteborg, 1977;
2. Dargie H. J.: Brit. Heart. J. (1981), 46, 8; 3. Dean S., Kendall J. M.: Eur. J. Clin. Pharmacol. (1983), 24, 1; 4. Dustan H. P.: Modern Concepts Cardiovasc. Dis. (1976), 45, 97; 5. Guazzi M.: VIII. Eur. Congr. Cardiol. 1980, Abstr. vol., 117; 6. Husted S. E.: Eur. J. Clin. Pharmacol. (1982), 22, 101; 7. Koválszki P., Főrika Gy., Horváth E., Brassai Z.: Publ. Third Congress of the Hungarian Pharmacological Society, Budapest. 1979, Abstr. vol., 50; 8. Koválszki P., Albert I., Borbély F. și colab.: Confătuirea Națională de Cardiologie, Timișoara. 1983, Abstr. vol., 87; 9. Koválszki P., Benedek G., Cotoi S.: Medicina Internă (1984), 36, 303; 10. László J.: Prelucrarea statistică a datelor experimentale, Tg.-Mureș, 1973; 11. McAreavey și colab.: Brit. Med. J. (1983), 288, 106; 12. Murphy M. B., Scriven A. J.: Brit. Med. J. (1982), 287, 257; 13. Perry H. M.: Primary Cardiol. (1975), 2, 26; 14. Tarazi R. C.: Ann. Intern. Med. (1978), 88, 705; 15. Takekoshi N., Murakami E. și colab.: Jap. Circ. Journ. (1981), 45, 852; 16. \* \* \* Arterial hypertension. Report of a WHO expert Committee WHO Tech. Rep. Ser., 1978, 628.

Sosit la redacție: 18 decembrie 1984.

## **ROLE OF NIFEDIPINE IN THE COMBINED TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION**

The following trial was made in order to assess the efficacy and safety of Nifedipine as a "third-step" drug in the combined therapy of severe and complicated hypertension.

In 11 patients with complicated and uncontrolled hypertension, Nifedipine was added in daily doses of 30 mg to methyldopa or propranolol and furosemid. Mean arterial pressure fell from  $145 \pm 12$  mmHg to  $124 \pm 10$  mmHg ( $p < 0.01$ ). In patients with chronic renal failure the fall in blood pressure was not accompanied by the reduction of the glomerular filtration rate or of the diuresis.

In 12 patients the comparative efficacy and acceptability of dihydralazine (75 mg daily) and Nifedipine (30 mg daily) were assessed while being treated with unchanged doses of propranolol (160 mg daily) and furosemid (40 mg daily). The blood pressure levels were significantly lower with Nifedipine ( $172 \pm 18 / 98 \pm 12$  mmHg vs  $192 \pm 22 / 113 \pm 15$  mmHg,  $p < 0.01$ ), and 9 patients out of 12 preferred Nifedipine instead of dihydralazine because of the better tolerance of this drug.

However, taking into account the cost/benefit ratio of these alternative drug regimens, Nifedipine therapy should be restricted to patients with associated ischaemic heart disease, to those of uncontrolled hypertension or with intolerance to dihydralazine.