

Clinica de endocrinologie și boli cronice
(cond.: conf. dr. Gh. Bartel, doctor în medicină) din Tîrgu-Mureș

EFECTELE PROPRANOLOLULUI („INDERAL“) ÎN DIFERITE FORME CLINICE DE HIPERTIROIDISM

dr. Gh. Vasilescu, dr. Gh. Bartel

Propranololul acționează ca un blocant Beta-adrenergic specific, scoțind în evidență efecte favorabile numeroase, inclusiv o importantă reducere a frecvenței cardiace. Întrucît tulburările neurovegetative, tahicardia și consecințele ei, se încadrează în simptomatologia majoră a hipertiroiziilor, am considerat util să întreprindem un studiu mai amplu asupra preparatului și acțiunilor lui la bolnavii cu diferite forme clinice de hipertiroidism, cu intenția de a îmbogăți posibilitățile terapiei ajutătoare. Acest studiu ni se pare justificat cu atît mai mult cu cît statistici valoroase scot în evidență un număr mare de simptome, inclusiv frecvența cardiacă crescută, asupra cărora preparatul induce efecte semnificative. Acțiunea hormonilor tiroidieni la diferite nivele și interferențele funcționale cu sistemul simpatoadrenergic oferă o bază reală studiului nostru.

Material și metodă

Au fost luați în studiu 84 de bolnavi între 19—65 ani, majoritatea de sex feminin, internați în Clinica de endocrinologie din Tîrgu-Mureș.

Dintre aceștia s-au alcătuit trei loturi după forma clinică și intensitatea simptomelor. S-a folosit Propranolol „Inderal“ în tablete de 10 și 40 mg, iar pentru administrări intravenoase, s-au utilizat fiole de 1 mg/ml, produs de ICI din Anglia.

Acțiunea preparatului s-a testat prin administrări comparative la lotul martor cu placebo și pe inimă de broască prin înregistrări ECG.

Simptomele subiective și obiective au fost urmărite pe baza unei fișe. Frecvența cardiacă s-a urmărit prin numărători directe (puls central și periferic) și s-a notat media din trei numărători la intervale de trei minute. Ca punct de referință s-au luat valorile fiziologice între 60—80 bătăi/minut. (Media acestor valori este considerată între 72—75 bătăi/minut). Numărătorii s-au realizat în condiții identice de repaus la pat de minim 30 de minute, iar pentru aprecierea efectelor au fost realizate calcule pe intervalele de la: 60—90—120 de minute, cu valorile obținute înainte de administrare. Doza a fost calculată pe baza greutății ideale și reale. Majoritatea bolnavilor au primit o doză unică de 60 mg pe cale bucală, numai la un număr redus (16%) s-a calculat $\pm 0,5$ mg/kg corp.

Diagnosticul de hipertiroidism și forma clinică s-a stabilit pe baza examenului clinic general și endocrin, examenului neurologic și cardiologic, înregistrări ECG, iar dintre explorările de laborator s-au luat în considerare în mod constant: metabolismul bazal, iodocaptarea la 2—24—48 de ore, scintigrama, P.B.I., glicemia și colesterolul.

Pentru evaluarea rezultatelor s-au calculat procentajele și valorile medii (\bar{X}), coeficientul de variabilitate (C.V.), deviația standard (DS), testul „t“, precum și pragul de semnificație „P“. Din acest studiu au fost excluse cazurile cu complicații, inclusiv cele cu complicații cardiovasculare.

Rezultate

Rezultatele au fost evaluate pe 84 de cazuri clinice (lotul I) dintre care 15 au prezentat boala lui Basedow, cu simptomatologia clasică cunoscută, 3 adenom toxic tiroidian, 27 gușă hipertiroidizată și 39 hipertiroidie fără alte precizări. Efectele preparatului au fost demonstrate prin mai multe metode:

Frecvența cardiacă. La bolnavii din acest lot — 84 cazuri — C. V. a fost de 9,5—10,8%. Frecvența cardiacă a scăzut în medie cu 19 bătăi/minut. Această scădere se remarcă de la intervalul de 60 de minute la pragul de foarte semnificativă ($P < 0,001$) și se menține în continuare peste 120 de minute (fig. nr. 1 și tabelul nr. 1). Comparind intervalele între ele se evidențiază: între 60—90 de minute o scădere semnificativă ($0,001 < P < 0,01$); între 90—120 de minute o scădere semnificativă ($0,001 < P < 0,01$); iar pe tot intervalul 60—120 de minute scăderea este foarte semnificativă ($P < 0,001$).

În cadrul lotului I, luând în considerare modificările frecvenței cardiace după administrare de „Inderal“ pe baza criteriilor menționate am putut delimita trei subgrupe (I a, b și c).

La lotul I a (30 de cazuri) C. V. a fost între 4,2—10%. Frecvența cardiacă scade în medie cu 22 bătăi/minut. De la 60 de minute scăderea este foarte semnificativă ($P < 0,001$), de asemenea se menține în același fel și

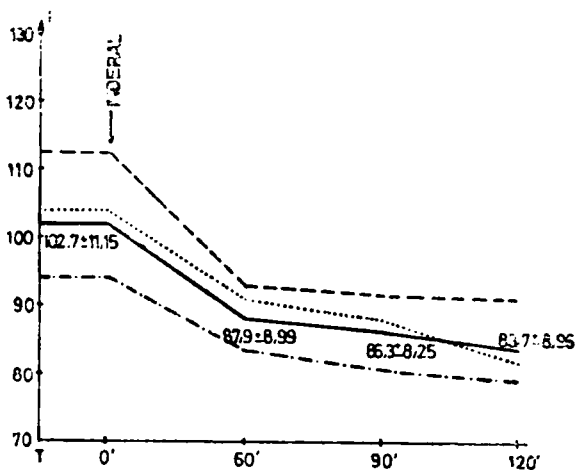


Fig. nr. 1: Frecvența cardiacă înainte și după „Inderal“ la lotul I (84 de cazuri) comparativ cu loturile I a, b, c. Lotul I (—), lotul I. a (---), lotul I. b (.....), lotul I. c (— · — · —)

Tabelul nr. 1

Modificările frecvenței cardiace după administrarea de „Inderal“ în comparație cu valorile de bază (i)

	Lotul 1 a			Lotul 1 b			Lotul 1 c		
	\bar{X}	DS	P	\bar{X}	DS	P	\bar{X}	DS	P
i	112,9	8,90		104	8,7		94,16	5,1	
60'	93	8,73	<0,001	91	9,2	<0,001	83,53	4,9	<0,001
90'	91,7	8,6	<0,001	88	8,5	<0,001	80,6	4,8	<0,001
120'	90,3	9,7	<0,001	82	8,1	<0,001	79,2	5,1	<0,001

între 90—120 de minute. Comparând intervalele, scăderea este nesemnificativă.

La lotul I b (24 de cazuri) C. V. a fost între 8,5—10%. Frecvența cardiacă scade în medie cu 20 bătăi/minut. La toate intervalele scăderea se situează la pragul de foarte semnificativă ($P < 0,001$). Comparativ la intervalele 60—90 de minute, scăderea este nesemnificativă ($P > 0,20$), la intervalele 90—120 de minute, scăderea a fost probabil semnificativă ($0,02 < P < 0,05$), comparând rezultatele pe întreg intervalul de 60—120 de minute se remarcă o scădere semnificativă ($0,001 < P < 0,01$).

La lotul I c (30 de cazuri) C. V. a fost de 4,9—5,1%, cu o scădere în medie de 15 bătăi/minut. Se remarcă la toate intervalele de 60—120 de minute o scădere foarte semnificativă ($P < 0,001$). Comparând intervalele

Între ele se constată scăderi foarte semnificative între 60—90 de minute, iar între 90—120 de minute o scădere ne semnificativă ($P > 0,40$). (fig. nr. 2).

Comparînd cele trei loturi între ele (I a, b, c) se observă că între lotul I a și I b la intervalele de 60—90 de minute diferențele sînt ne semnificative, între lotul I a și I c diferențele sînt foarte semnificative, între lotul I b și I c, înainte de tratament, diferențele sînt foarte semnificative; la 60 de minute semnificative, iar la 90—120 de minute ne semnificative (fig. nr. 3).

La un lot de 10 bolnavi cu hipertiroidie (lotul II) s-au administrat 60 mg „Inderal” și s-a urmărit după schema lotului I, comparativ cu zece martori sănătoși. La primii frecvența cardiacă a scăzut cu 12,8 bătăi/minut, devenind semnificativă la 60 de minute ($P < 0,01$), iar la lotul martor a scăzut numai cu 8 bătăi/minut, devenind semnificativă la 90 de minute ($P < 0,001$). După trei zile s-a repetat cu un preparat placebo, diferențele de scădere au fost pentru lotul de hipertiroidieni între 3—6 bătăi/minut, iar la martorii scăderile au fost neînsemnate.

La opt broaște „tip de vară” s-a injectat 1 mg „Inderal” (în 4 ml sol. Ringer). Prin înregistrări ECG timp de 20 de minute s-a constatat din primele 10 minute o scădere în medie de 10 bătăi/minut foarte semnificativă ($P < 0,001$, C. V.: 1,58%, D. S.: $\pm 0,79$), în lumina parametrilor cercetați.

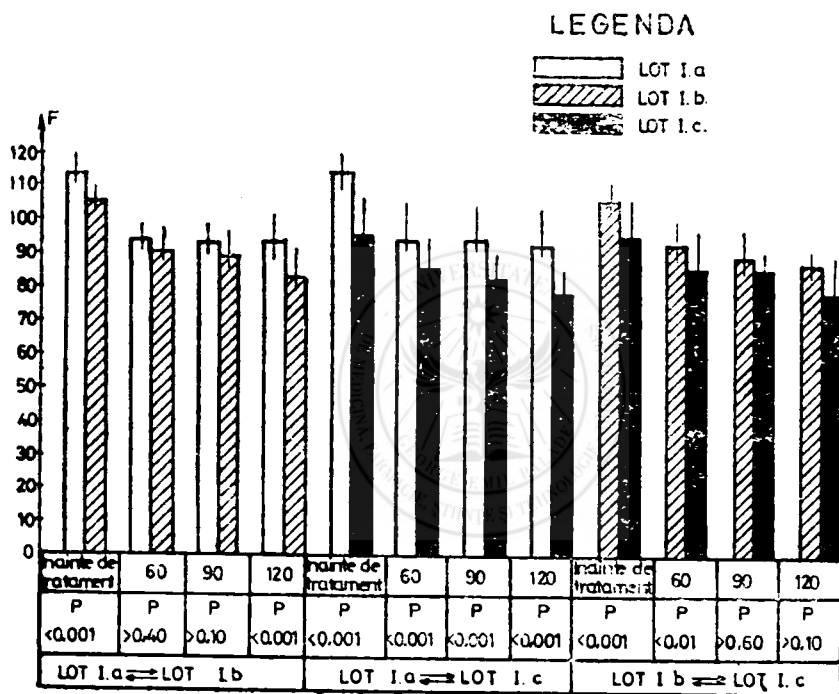
Alte modificări ale simptomelor subiective și obiective.

Dintre simptomele urmărite se constată că nervozitatea scade de la 90,47% din cazuri la 30,2%; palpitațiile de la 84,5% la 36%; tremurăturile de la 94,04% la 58,2%; transpirația de la 75,8% la 50%; o stare de „mai bine”, „ușurare” au declarat cert 72,8% dintre bolnavi. Modificări ale tensiunii arteriale s-au înregistrat la 61,9% dintre bolnavi. De menționat că s-au notat numai bolnavi la care T. A. MX a prezentat scăderi între limitele 12—16 mmHg și T. A. Mn scăderi între limitele 6—10 mmHg. Fröhlich și colab. (6) constată scăderi similare ale tensiunii arteriale la 80% dintre bolnavi, în medie cu 16/11 mm, la cei internați și cu 16/7 mm, la cei tratați ambulator. Autorii au obținut aceste rezultate după un tratament mai îndelungat.

Efecte nedorite, minore, s-au înregistrat de noi numai în 7 cazuri (8,3%).

Discuții

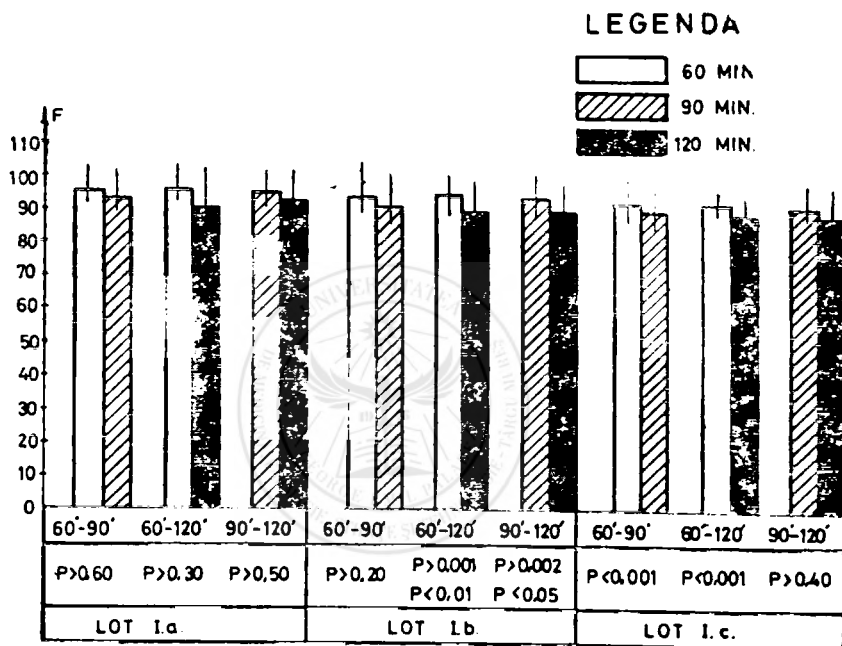
În general se observă că la toate loturile sub acțiunea preparatului, reducerea frecvenței cardiace este evidentă din primele 60 de minute. În mod diferențiat și lent, această reducere continuă încă pe intervalele 60—90 de minute așa cum se poate remarca pe graficul I, la lotul I a și I b, care nu diferă mult în ceea ce privește caracterelor simptomelor, nici al rezultatelor comparate, fapt ce susține o stabilitate de acțiune a preparatului. Influență diferențiată a preparatului după forma clinică și intensitatea simptomelor obținute pe lotul I a și I c, se poate aprecia în urma rezultatelor semnificativ divergente. La lotul I b și I c diferențele rezultatelor la 90—120 de minute fiind ne semnificative, dovedesc acțiunea constantă a preparatului la forme clinice asemănătoare.



REZULTATE COMPARATIVE

Fig. nr. 2: Valorile comparative ale frecvenței cardiace la loturile I. a., b., c.

GH. VASILESCU, GH. BARTEL: EFECTELE PROPRANOLOLULUI („INDERAL“) IN DIFERITE FORME CLINICE DE HIPERTIROIDISM



REZULTATE COMPARATIVE

Fig. nr. 3: Valorile comparative ale frecvenței cardiace după „Inderal“ la loturile I. a., b., c.

Acțiunea preparatului pe inima de broască susține ideea că mecanismele de acțiune se instalează rapid, din primele 3—5 minute. După administrarea pe cale bucală, intervalul de aproximativ 60 de minute este necesar doar pentru absorbție și transport. Acest fapt a fost dovedit și prin administrări intravenoase la om și în unele cercetări personale (21).

Modificările simptomelor subiective și obiective, scot în evidență pe de o parte acțiunea acestui preparat la mai multe nivele, iar pe de altă parte confirmă ipoteza care presupune că aceste preparate acționează la nivelul receptorilor adrenergici. Mecanismele sinergice trebuie luate în considerare. O scădere mai evidentă a frecvenței cardiace la loturile cu tahicardie marcată, ar putea sugera o potențare între hormonii tiroidieni și catecolamine. În același sens ar pleda faptul că scăderea nu se produce pînă la limitele normale, fapt ce ar corespunde cu o acțiune directă, specifică a tiroxinei pe sistemul cardiovascular.

Din cercetările multor autori rezultă reduceri importante ale frecvenței cardiace (5, 12, 14, 16). *Turner* (17) și *Howitt* (10) obțin scăderi semnificative ale frecvenței cardiace dar nu pînă la valorile normale. *Bollinger* și colab. (2) remarcă reduceri mai însemnate după efort. *Gilbert-Dreyfus* (7) obține reduceri, verificate și prin ECG, de la 120 la 90 bătăi/minut. În plus, constată abolirea palpitațiilor, dispariția fobiei față de căldură, iar transpirația, tremorul, agitația neuropsihică și insomniile s-au ameliorat. *Gonffault* și colab. (8) obțin scăderea ritmului cardiac la toate cazurile urmărite. *Warenbourg* și colab. (19) au obținut rezultate satisfăcătoare la bolnavii hipertiroidieni cu tahicardie insensibilă la preparatele digitale. *Turner* și colab. (18), într-un studiu comparativ, obțin rezultate foarte semnificative ($P < 0,001$). *Vinik* și colab. (20) apreciază efectele preparatului și în alte sindroame clinice. *Dudea* și colab. (4) evidențiază, pe lîngă unele detalii referitoare la reducerea frecvenței cardiace, modificări ale ECG raportate la forma clinică și doză.

Unele cercetări experimentale pot fi corelate cu observațiile noastre. Astfel *Barbarosi* și colab. (1), evidențiază că Propranololul blochează în mod predominant acțiunile ADR. *Harris* și colab. (9) obțin o scurtare a perioadei de preejecție cu ADR, NOR și ISO, iar cu Propranolol s-a înlăturat efectul de scurtare produs prin substanțele menționate. *Solti* și colab. (15) administrînd Propranolol intravenos la ciini, constată o scădere semnificativă a debitului cardiac și o prelungire a timpului de transmitere A—V. *Böszörményi* (3) injectează la ciini în coronare ISO și NOR, obținînd o creștere de peste două ori a debitului. Acest efect a fost blocat cu Propranolol. *Pitt* și colab. (13) au demonstrat activitatea receptorilor Alfa vasoconstrictori și Beta vasodilatatori în arterele coronare pe ciini neanesteziați care s-ar diferenția de receptorii Beta din miocard. *Kunos* și colab. (11) aduc în discuție o ipoteză nouă. Activitatea receptorilor adrenergici ar avea un suport unitar, la un metabolism crescut s-ar manifesta receptori de tip Beta, iar la un metabolism scăzut cei de tip Alfa. Ipoteza poate cîștiga teren pentru condițiile de hipertiroidism.

Remarcăm că studiul nostru are unele aspecte pozitive, în comparație cu lucrările citate. Astfel cuprinde un număr foarte mare de cazuri grupate pe forme clinice, doza folosită a permis o apreciere asupra acțiunii preparatului în condiții asemănătoare și diferite.

Concluzii

Propranololul are acțiuni multiple în hipertiroidism și în primul rând asupra aparatului cardiovascular. Frecvența cardiacă scade foarte semnificativ în primele 60 de minute după administrarea preparatului, se remarcă o scădere și în continuare între 60—120 de minute. La lotul cu frecvență cardiacă inițial relativ mică, efectul maxim s-a obținut la 90 de minute, iar la lotul cu frecvență cardiacă inițial mare, efectul maxim s-a instalat după 120 de minute. Se evidențiază deci faptul că la bolnavii cu o frecvență cardiacă inițial mai mare scăderea a fost mai pronunțată. Tensiunea arterială scade la 61.9⁰ dintre bolnavi; simptomele subiective și alte simptome obiective se ameliorează net sau dispar la un număr foarte mare dintre cazuri, aceste rezultate fiind în concordanță cu acțiunea preparatului asupra aparatului cardiovascular și în mod special asupra frecvenței cardiace. Deși scăderea frecvenței cardiace este foarte semnificativă, aceasta nu se realizează pînă la limitele normale sub acțiunea preparatului la nici un lot urmărit de noi, ceea ce sugerează că există și alte mecanisme în hipertiroidii cu implicații asupra frecvenței cardiace, care se realizează eventual prin acțiunea directă a tiroxinei asupra contractibilității mușchiului cardiac sau prin intervenția altor factori. Prin studiul comparativ al loturilor se demonstrează acțiunea diferențiată a preparatului. Astfel la loturile cu simptomatologia asemănătoare rezultatele sînt identice, respectiv nu se deosebesc semnificativ.

Sosit la redacție: 17 iulie 1973.

Bibliografie

1. *Barbaresi F., Bacuzi F., Volta G., Starcich R.*: Mal. Cardiovasc. (1967), 812, 213; 2. *Bollinger A., Gander M., Forster G.*: Schweiz. med. Wschr. (1965), 95, 32, 1075; 3. *Böszörményi E.*: in: *Lissák K.*: The 34th Annual Conference of the Hungarian Physiological Society. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1970, 106; 4. *Dudea C., Vasilescu Gh., Bucur I. V.*: Rev. Med. (1975), 18, 3, 265; 5. *Fantini F., Berni G., Brat A.*: Studi sassaresi (1966), 1/2, 194; 6. *Fröhlich E. D., Tarazi R. C., Dunstan H. P., Page I. II.*: Circulation (1968), 37, 417; 7. *Gilbert-Dreyfus, Delzant G., Sebaoun J., Schaison G., Benveniste J.*: Ann. Endocrinol. (1967), 28, 5, 686; 8. *Gouffault J., Dupont B., Bourel M.*: Onest. Med. (1968), 21, 1, 55; 9. *Harris W. S., Schoenfeld C. D., Weissler A. M.*: J. Clin. Invest. (1967), 46 II, 1704; 10. *Howitt G., Rowlands D. J.*: Lancet (1966), 1, 628; 11. *Kunos Gy., Szentiványi M.*: Orv. Hetil. (1971), 112, 7, 373; 12. *McDevitt D. G., Shanks R. G., Hadden D. R., Montgomery D.A.D., Weaver J. A.*: Lancet (1968), 1, 998; 13. *Pitt B., Elliot E. C., Gregg D. E.*: Circulation Res. (1967), 21/1, 75; 14. *Robillard M., Klotz B., Perrault M.*: Presse Med. (1967), 75, 18, 897; 15. *Solti F., Iskum M., Hartai Anna, Nagy Júlia, Kollin Éva*: in: *Lissák K.*: The 34th Annual Conference of the Hungarian Physiological Society. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1970, 107; 16. *Tragl K. H., Klots H. G., Geyer G.*: Wien. Klin. Wschr. (1967), 79, 18, 352; 17. *Turner P., Graville-Grossman K. L., Smart J. V.*: Lancet (1965), 11, 1316; 18. *Turner P., Hill R. C.*: J. Clin. Pharmacol. (1968), 8, 268; 19. *Warenbourg N., Delamez M.*: Lill. Méd. (1967), 12, 10, 1282; 20. *Vinik A. I., Pimstone B. L., Hoffenberg R.*: Journ. Clin. Endocr. Met. (1968), 28, 5, 725; 21. *Vasilescu Gh.*: Contribuțiuni la studiul terapiei hipertiroidiilor cu substanțe blocante ale receptorilor beta-adrenergici. Teză de doctorat. București, 1972.