

Sergio Diogo Giannini*
 Neusa Forti **
 José Carlos Campanari**
 Francisco Di Rienzo**
 Regina Adler ***
 Edgar E. Ziliotto *
 Pedro Kern*.

Efeitos da associação nifedipina - acebutolol em portadores de angina de peito estável. Estudo comparativo duplamente cego com as mesmas drogas usadas isoladamente

Foram estudados em 20 pacientes com angina de peito estável as respostas clínicas e as repercussões sobre variáveis dos testes ergométricos com o emprego da associação nifedípina-acebutolol.

A pesquisa teve caráter duplamente cego e baseou-se na comparação dos resultados em relação ao período do placebo e ao período em que cada uma das drogas foi usada isoladamente.

Os autores observaram que, do ponto de vista clínico, a associação condicionou diminuição significativa do número de crises anginosas, do consumo de nitratos de ação rápida, da pressão arterial e da frequência cardíaca.

Em relação às variáveis dos testes ergométricos, foram verificadas: a) diminuição significativa do duplo produto, b) diferenças não significativas em relação ao trabalho desenvolvido e à variação da pressão sistólica, c) resposta qualitativa melhor em 25% dos pacientes e inalterada em 75%; d) ausência de variações significativas dos intervalos PR e QT nos traçados eletrocardiográficos de repouso.

Não foram referidos efeitos colaterais que dependessem da associação exceto em dois pacientes, mas eles não obrigaram à suspensão do tratamento.

Modificações significativas da pressão arterial, do duplo produto e da fração de ejeção foram observadas com a utilização da nifedipina (antagonista de cálcio) associada ao acebutolol (betabloqueador cardiosseletivo)^{2,1}. Os efeitos inotrópicos negativos do acebutolol parecem ser diminuídos pela associação que também determina reversão do aumento da resistência vascular periférica induzida pelo bloqueador betaadrenérgico isolado.

Tendo presente que esses efeitos foram relatados quando a referida associação foi utilizada durante curto prazo, propusemo-nos a estudar as respostas clínicas e principalmente a repercussão sobre variáveis do teste ergométrico com seu emprego por tempo prolongado, em pacientes com angina de peito estável em tratamento no ambulatório do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo.

Material e métodos

A investigação foi iniciada com 26 pacientes, mas somente 20 completaram todo o esquema de tratamento. Foram excluídos 4 casos: 2 por não seguirem rigorosamente

a prescrição e 2 casos pela ocorrência de sintomas atribuídos à medicação.

Dos 22 pacientes com participação efetiva, 13 eram homens e 9 mulheres, com idades entre 37 e 66 anos (média 54,09 anos).

Foram condições para a inclusão no estudo à existência de alterações eletrocardiográficas indicativas de distúrbio da repolarização ventricular (espontâneas e/ou ao exercício) e a inexistência de situações clínicas que contraindicassem o uso de bloqueadores beta-adrenérgicos.

Todos os pacientes foram cientificados de que se procurava verificar o valor da associação de duas drogas de uso rotineiro e concordaram espontaneamente em participar da investigação.

Do ponto de vista clínico, além da angina de peito estável, 2 tinham hipertensão arterial leve e um moderada, 3 eram portadores de diabetes melito compensado e 4 haviam tido infarto do miocárdio há mais de um ano.

Trabalho realizado na Clínica Cardiológica do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo.

* Médico-Chefe.

** Médico-Assistente.

*** Residente em Cardiologia.

A distribuição dos casos foi casual, seguindo-se a seguinte rotina: todos receberam placebo durante duas semanas (período P); a seguir, 4 semanas de acebutolol (período A) ou de nifedipina (período N); posteriormente, durante mais 4 semanas, as drogas eram associadas (período AN).

O estudo teve caráter duplamente cego em todas as fases e, no final da investigação, a identificação dos códigos mostrou que 10 pacientes haviam seguido a seqüência placebo-acebutolol-associação (grupo I) e outros 10 placebo-nifedipina-associação (grupo II).

As doses utilizadas foram as seguintes: 1) nifedipina * - 30 mg diários, divididos em 3 tomadas; 2) acebutolol ** - 200 mg pela manhã e 200 mg à noite; 3) associação - as mesmas doses referidas.

A avaliação clínica foi feita inicialmente a cada 2 semanas, anotando-se a freqüência do pulso e a cardíaca, a pressão arterial em decúbito dorsal horizontal e na posição ereta, a freqüência semanal das crises anginosas, o consumo de nitratos de ação rápida por via sublingual

(dinitrato de anidrosorbitol ou equivalente) e eventuais efeitos colaterais.

Foram realizados, no final dos períodos P, A ou N e AN, 3 testes ergométricos em esteira com 10% de inclinação em 4 estágios: 1.º estágio - 1,7 mph (milhas por hora) 3 min; 2.º estágio - 3 mph, 2 min; 3.º estágio - 4 mph, 2 min; 4.º estágio - 5 mph, 2 min.

Determinaram-se as seguintes variáveis: a) trabalho desenvolvido em kgm; b) diferença entre a pressão arterial sistólica de repouso e a de pico (Δ Ps); c) duplo produto (pressão arterial sistólica de pico x freqüência cardíaca de pico); d) freqüência cardíaca após 1 (FC1), 2 (FC2), 4 (FC4) e 6 (FC6) min da freqüência de pico (FCp), determinando-se as variações porcentuais correspondentes; e) qualidade do teste por comparação do realizado no período P com os dos dois períodos de droga ativa, estabelecendo o analisador se observou, pelo estudo da repolarização ventricular, melhora, piora ou ausência de modificações; f) intervalos PR e QT do traçado de repouso anterior ao teste.

Na figura 1, encontra-se esquematizado o plano geral da investigação.

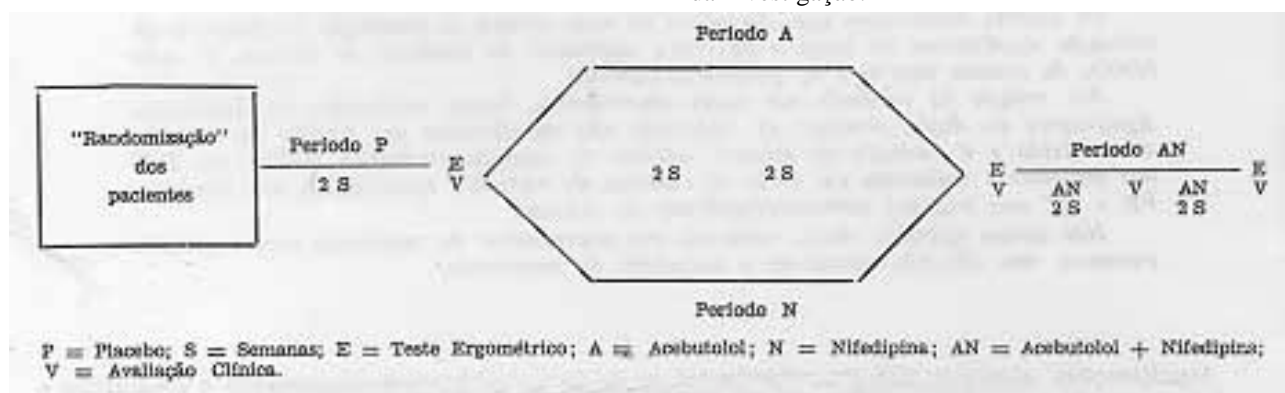


Fig. 1 - P = Placebo; S = Semanas; E = Teste Ergométrico; A = Acebutolol; N = Nifedipina; NA = Acebutolol + Nifedipina; V = Avaliação Clínica

As comparações das médias das diferentes variáveis foi feita através do teste da diferença média de dados emparelhados recorrendo-se à distribuição t de Student considerando-se 0,05 o nível de significância. Os cálculos foram feitos sempre com os dados obtidos no final de cada período.

Os resultados do período AN foram confrontados com os do período P para os 20 pacientes. Os valores obtidos nos 10 pacientes do grupo I e nos 10 do grupo II foram comparados com os correspondentes do período P (P e P₁).

Resultados

As médias, os desvios-padrão e os valores de t de cada variável nos diferentes períodos considerados encontram-se nas tabelas I e VI.

Diferenças significativas da freqüência cardíaca foram observadas na comparação entre os períodos P e A, P e AN, N e AN (a administração de acebutolol acompanhou-se sempre de diminuição do número de bpm).

* Nifedipina Adalat, cápsulas de 10 mg da Bayer do Brasil S/A.

** Acebutolol: Prent, comprimidos de 200 mg da Bayer do Brasil S/A.

Houve diminuição significativa tanto da pressão sistólica quanto da diastólica, quando comparados os períodos P e AN. Não houve diferenças significantes entre os períodos P e A, P e N (exceto para a pressão sistólica na posição ereta), A e AN, N e AN.

A média de crises de angina de peito do período AN foi significativamente menor que a do período P. Isso não ocorreu na comparação dos períodos P e A, P e N, A e AN, N e AN.

O consumo de nitratos de ação rápida teve o mesmo comportamento que o item anterior.

Os sintomas dos efeitos colaterais referidos pelos pacientes dos grupos I e II foram de pequena expressão e não impediram que se prosseguisse com o esquema até o final, com exceção de 2 pacientes que se recusaram a prosseguir o tratamento, ambos durante o período N, por tonturas, vertigens e mal-estar indefinido.

No grupo I, no período A, 2 pacientes queixaram-se de tonturas, um de cansaço fácil e um de anorexia.

No grupo II, no período N, 5 pacientes referiram os seguintes sintomas: tonturas (2), cefaléia (2), vertigens (2), ondas de calor (1), calor no rosto (1), fraqueza (1).

TABELA I - Comparação entre as variações clínicas do período placebo (P) e as do período medicamentoso (A = Acebutolol; N = Nifedipina).

| Variáveis Clínicas | Períodos | P ₁ | | A | | Valor de t | P ₂ | | N | | Valor de t |
|--------------------|----------|----------------|------|-------|------|------------|----------------|------|-------|------|------------|
| | | X | S | X | S | | X | S | X | S | |
| FC (bpm) | | 75,4 | 13,6 | 67,6 | 11,7 | 2,46* | 79,6 | 8,4 | 76,4 | 11,1 | 0,80 |
| PSd (MmHg) | | 138,5 | 11,0 | 130,5 | 8,9 | 1,95 | 137,5 | 15,9 | 130,5 | 17,3 | 1,72 |
| PDd (MmHg) | | 92,0 | 11,1 | 84,0 | 6,9 | 2,18 | 88,0 | 10,3 | 82,5 | 14,3 | 1,63 |
| PSe (MmHg) | | 136,5 | 12,2 | 127,5 | 10,6 | 1,89 | 137,5 | 15,8 | 125,0 | 23,2 | 1,39 |
| PDe (MmHg) | | 94,0 | 22,3 | 87,0 | 13,1 | 1,77 | 88,0 | 12,3 | 83,0 | 14,7 | 1,32 |
| FCA | | 6,0 | 3,7 | 5,3 | 5,8 | 0,39 | 5,3 | 6,0 | 1,9 | 2,3 | 1,63 |
| CN | | 4,6 | 4,7 | 4,5 | 6,3 | 0,05 | 4,0 | 5,9 | 1,3 | 2,3 | 1,32 |
| N | | 10 | | 10 | | | 10 | | 10 | | |

FC = frequência cardíaca; PS = pressão arterial sistólica; PD = pressão arterial diastólica; d = decúbito dorsal, horizontal; e = posição ereta; FCA = número de crises anginosas por semana; CN = comprimidos de nitratos de ação rápida, por semana; N = número de pacientes; \bar{x} = média; S = desvio padrão

* significante ($p < 0,05$).

TABELA II - Comparação entre as variações clínicas dos períodos das drogas isoladamente (A e N) e as do de associação (AN).

| Variáveis Clínicas | Períodos | P ₁ | | AN | | Valor de t | P ₂ | | AN | | Valor de t |
|--------------------|----------|----------------|------|-------|------|------------|----------------|------|-------|------|------------|
| | | X | S | X | S | | X | S | X | S | |
| FC (bpm) | | 67,7 | 11,7 | 70,2 | 8,5 | 0,74 | 76,4 | 11,1 | 67,0 | 13,1 | 4,07* |
| PSd (MmHg) | | 130,5 | 8,9 | 129,5 | 9,5 | 0,37 | 130,5 | 17,3 | 124,5 | 13,0 | 0,78 |
| PDd (MmHg) | | 84,0 | 6,9 | 87,5 | 4,8 | 1,77 | 82,5 | 14,3 | 77,5 | 8,5 | 0,83 |
| PSe (MmHg) | | 127,5 | 10,6 | 122,0 | 14,7 | 1,32 | 125,0 | 23,2 | 116,0 | 16,4 | 1,11 |
| PDe (MmHg) | | 87,0 | 13,1 | 87,0 | 13,5 | 0,00 | 83,0 | 14,7 | 75,5 | 10,1 | 1,34 |
| FCA | | 5,3 | 5,8 | 1,3 | 2,1 | 2,10 | 1,9 | 2,3 | 1,4 | 2,3 | 0,51 |
| CN | | 4,5 | 6,3 | 1,1 | 2,1 | 1,69 | 1,3 | 2,3 | 1,3 | 2,3 | 0,11 |
| N | | 10 | | 10 | | | 10 | | 10 | | |

FC = frequência cardíaca; PS = pressão arterial sistólica; PD = pressão arterial diastólica; d = decúbito dorsal, horizontal; e = posição ereta; FCA = número de crises anginosas por semana; CN = comprimidos de nitratos de ação rápida, por semana; N = número de pacientes; \bar{x} = média; S = desvio padrão

* significante ($p < 0,05$).

TABELA III - Comparação entre as variações clínicas dos períodos placebo e as do período de associação do Acebutolol e Nifedipina (AN).

| Variáveis Clínicas | Períodos | P ₁ | | AN | | Valor de t |
|--------------------|----------|----------------|------|-------|------|------------|
| | | X | S | X | S | |
| FC (bpm) | | 77,5 | 11,2 | 68,6 | 10,7 | 2,74* |
| PSd (MmHg) | | 138,0 | 13,8 | 125,5 | 12,3 | 2,69* |
| PDd (MmHg) | | 90,0 | 10,6 | 82,5 | 8,5 | 2,83* |
| PSe (MmHg) | | 137,0 | 13,8 | 119,0 | 15,5 | 3,42* |
| PDe (MmHg) | | 90,0 | 14,2 | 71,7 | 22,1 | 2,63* |
| FCA | | 5,6 | 4,9 | 1,3 | 2,1 | 3,39* |
| CN | | 4,3 | 5,2 | 1,2 | 2,1 | 2,42* |
| N | | 20 | | 20 | | |

FC = frequência cardíaca; PS = pressão arterial sistólica; PD = pressão arterial diastólica; d = decúbito dorsal, horizontal; e = posição ereta; FCA = número de crises anginosas por semana; CN = comprimidos de nitratos de ação rápida, por semana; N = número de pacientes; \bar{x} = média; S = desvio padrão

* significante ($p < 0,05$).

No período AN, 7 pacientes queixaram-se de fraqueza (1), cefaléia (1) e dispnéia aos esforços (1) e, em 5, os sintomas eram os mesmos e de igual magnitude dos períodos anteriores.

Durante o período P, apenas 1 paciente referiu sintoma relacionado com a droga, mani-

festação que persistiu durante toda a investigação.

O trabalho desenvolvido no teste ergométrico não revelou quaisquer diferenças significativas na comparação do período P com os períodos A, N ou AN nem entre A e AN ou N e AN. Na comparação global do período P com AN, houve aumento em 9 pacientes (45%), diminuição em 4 (20%), permanecendo inalterado em 7 (35%).

As combinações dos vários períodos não mostraram diferenças significativas de Δ Ps. Entre os períodos P e AN, o Δ Ps aumentou em 5 casos (25%), diminuiu em 9 (45%) e ficou inalterado em 6 (30%).

Houve diferenças significativas do duplo produto entre os períodos P e A, P e AN. Em 16 pacientes (80%), houve diminuição e 4 (20%) exibiram pequena elevação, quando comparados os períodos P e AN.

Foram obtidas as seguintes equações de regressão para cada período. 1) período P : $y' = -3,29 + 4,98 x$; período A : $y' = -1,82 + 4,41 x$; período N : $y' = -2,58 + 4,46 x$; período AN : $y = -2,58 + 4,52 x$, onde y' representa a variação percentual da frequência cardíaca e x, o tempo.

No grupo I, a comparação do período P₁ com o período A revelou que os testes se mantiveram inalterados em 8 pacientes, havendo

TABELA IV - Comparação entre as variações ergométricas do período medicamentoso (A – Acebutolol; N - Nifedipina).

| Variáveis ergométricas | Períodos P ₁ | | A | | Valor de t | P ₂ | | N | | Valor de t |
|------------------------|-------------------------|--------|-----------|--------|------------|----------------|--------|-----------|--------|------------|
| | \bar{X} | S | \bar{X} | S | | \bar{X} | S | \bar{X} | S | |
| Trabalho (Kmg) | 3331,2 | 2175,3 | 3089,8 | 1523,4 | 0,65 | 2852,5 | 1778,6 | 3649,3 | 1911,4 | 1,52 |
| Δ PS (mmHg) | 29,0 | 17,9 | 28,0 | 21,5 | 0,23 | 34,5 | 22,9 | 40,0 | 17,0 | 0,69 |
| Duplo produto | 21327,0 | 5447,0 | 18121,0 | 3257,0 | 2,83* | 25707,0 | 5210,0 | 23880,0 | 6520,0 | 0,72 |
| N | 10 | | 10 | | | 10 | | 10 | | |

X = média; s = desvio-padrão

* significante (p < 0,05)

TABELA V - Comparação entre as variações ergométricas do período de drogas isoladas (A N) e as do período de associação (AN).

| Variáveis ergométricas | Períodos A | | AN | | Valor de t | N | | AN | | Valor de t |
|------------------------|------------|--------|-----------|--------|------------|-----------|--------|-----------|--------|------------|
| | \bar{X} | S | \bar{X} | S | | \bar{X} | S | \bar{X} | S | |
| Trabalho (Kmg) | 3089,8 | 1523,4 | 3234,7 | 1596,5 | 0,37* | 3649,3 | 1911,4 | 3239,3 | 1834,2 | 0,89 |
| Δ PS (mmHg) | 28,0 | 21,5 | 25,0 | 10,8 | 0,56* | 40,0 | 17,0 | 30,0 | 20,0 | 1,17 |
| Duplo produto | 18121,0 | 3257,0 | 17154,0 | 3046,0 | 0,73* | 23880,0 | 6570,0 | 21822,0 | 6357,0 | 0,87 |
| N | 10 | | 10 | | | 10 | | 10 | | |

X = média; s = desvio-padrão

TABELA VI- Comparação entre as variações ergométricas dos períodos placebo (P) e as do período de Acebutolol e Nifedipina (AN).

| Variáveis Clínicas | Períodos P ₁ | | AN | | Valor de t |
|--------------------|-------------------------|--------|-----------|--------|------------|
| | \bar{X} | S | \bar{X} | S | |
| Trabalho (Kgm) | 3091,8 | 1949,4 | 3194,7 | 1687,0 | 0,41 |
| Δ PS | 31,7 | 20,2 | 27,5 | 15,8 | 1,01 |
| Duplo produto | 23530,7 | 5639,3 | 19488,0 | 5410,5 | 4,03* |
| N | | | | | |

* significante (p < 00,5)

melhora em 1 e piora em outro. Comparando o período A com o período AN, registrou-se melhora da resposta eletrocardiográfica em 4 pacientes, ficando inalterada para os demais.

No grupo II, o confronto de P e N não revelou modificações apreciáveis e, no de N com AN, observou-se melhora em 1 caso.

Portanto, considerando-se os 20 pacientes, a comparação dos testes do período P com aquele em que receberam a associação revelou melhora em 5 pacientes (25%), dos quais 3 exibiram correspondente diminuição do duplo produto e 2 tiveram elevação dos valores desta variável.

Não foram verificadas alterações significativas do intervalo PR e QT dos traçados realizados em repouso nas comparações entre os diferentes períodos.

Comentários

São amplamente reconhecidos os efeitos do acebutolol e da nifedipina no que diz respeito à sua capacidade de melhorar o índice de oxigenação miocárdica³⁻⁵. Seus mecanismos, entretanto, são distintos: a primeira droga atua principalmente através de sua propriedade de bloqueador beta-adrenérgico cardiosseletivo e a segunda, por bloquear os canais de cálcio das células musculares lisas. O uso simultâneo dessas duas drogas, por mecanismo de soma ou de potenciação, teoricamente deveria determinar resposta mais favorável do que sua utilização isolada.

A associação de bloqueadores betaadrenérgicos com antagonistas do cálcio, no entanto, não é habitual, por sua

eventual capacidade de induzir importantes distúrbios na condução dos estímulos, agindo no sistema de condução^{6,7}. Contudo, levando em conta que a nifedipina é um bloqueador dos canais de cálcio que não interfere na condução AV^{8,9}, em princípio aceita-se sua utilização simultânea com bloqueador betaadrenérgico.

Schmutzler e Col.² e Pfisterer e col.¹ estudaram os efeitos agudos dessa associação e constataram modificações hemodinâmicas (diminuição da pressão arterial e do duplo produto, redução do efeito inotrópico negativo do acebutolol, melhora da fração de ejeção ao exercício), que serviram como base para a presente investigação.

Considerando o efeito anti-anginoso, avaliado pela frequência semanal das crises dolorosas, houve diminuição pouco expressiva de seu número pelo uso isolado do acebutolol (a média passou de 6,0 para 5,3) e mais nítida pela nifedipina (de 5,3 para 1,9), sendo a diferença significativa apenas quando comparados os períodos de associação com o de P. A diferença não significativa na comparação dos períodos A ou N com AN, provavelmente, decorreu do diminuto número de crises que os pacientes já vinham apresentando durante a utilização de cada um dos medicamentos de per si. O mesmo comportamento foi observado com o consumo de nitratos de ação rápida (tab. I, II e III).

Deve-se considerar que ocorreram nesta investigação dois fatos clínicos importantes quando os pacientes receberam cada uma das drogas isoladamente: 1.º) com o acebutolol, a frequência cardíaca diminuiu significativamente; 2.º) com a nifedipina, a pressão sistólica em posição ereta caiu significativamente. Obviamente, esses efeitos clínicos contribuíram para o menor número de crises anginosas nos períodos A e N. Acrescente-se também que, pela administração isolada da acebutolol, as médias da pressão arterial sistólica e diastólica nas diferentes posições foram menores que as de P. Assim como no grupo que recebeu a nifedipina,¹

as médias da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica e diastólica na posição deitada também foram menores que as de P, (tab. I, II e III). Embora essas variações não fossem significativas do ponto de vista estatístico, devem ter tido influência nos sintomas.

A terapêutica associada determinou modificações significativas da pressão arterial e da frequência cardíaca (tab. III) que resultaram na melhora substancial do índice de oxigenação miocárdica, por diminuição significativa do consumo de oxigênio.

Esses fatos foram também comprovados nos testes ergométricos pelo comportamento do duplo produto. Houve diminuição significativa pelo uso do acebutolol isolado, mas ela foi mais acentuada quando do uso da associação. Verificou-se também diminuição dos valores dessa variável por ocasião do uso isolado da nifedipina mas somente a associação desse medicamento com acebutolol determinou que a diferença tivesse expressão estatística (tab. IV, V e VI).

É importante assinalar que não foram verificadas variações significativas do trabalho total realizado e do ΔP_s , nos diferentes períodos.

Contudo, em relação ao trabalho desenvolvido, a associação medicamentosa determinou em quase a metade dos pacientes um melhor desempenho e em 35% dos casos ele não se alterou. É lícito admitir que esses mesmos pacientes, em razão do menor consumo de oxigênio (duplo produto significativamente menor), teriam adaptação mais fácil a exercícios progressivamente mais intensos pelo uso da associação que a obtida com o emprego de cada uma delas isoladamente, isto é, teriam maior facilidade para suportar a sobrecarga física imposta pelo condicionamento físico.

O estudo do comportamento da recuperação cardíaca após o esforço máximo realizado no teste ergométrico parece indicar que essas drogas, isolada ou associadamente, não alteram os mecanismos biológicos de recomposição que se fazem de modo uniforme. Isto é evidenciado pela análise das retas obtidas a partir das equações de regressão de cada período, retas essas que expressam as relações entre a variação porcentual da frequência cardíaca e o tempo dessa variação.

A avaliação qualitativa dos testes ergométricos demonstrou ser pouco freqüente a modificação da repolarização ventricular. A diminuição do duplo produto em 80% dos pacientes que receberam a associação medicamentosa não foi acompanhada por correspondente melhora da repolarização ventricular nos traçados obtidos, indicando que as respostas não correm paralelamente.

Na grande maioria dos pacientes, não surgiram efeitos colaterais importantes pelo uso da associação medicamentosa, ocorrendo apenas em dois pacientes sintomas a partir de seu uso, mas eles não exigiram a sua suspensão.

Os autores entendem que através do acebutolol ou da nifedipina utilizados separadamente, embora possam ser obtidos resultados favoráveis em portadores de angina de peito estável, sua associação representa uma opção para

aqueles pacientes com resposta insatisfatória, particularmente em anginosos hipertensos, nos quais o objetivo é duplo: a normalização dos níveis tensionais e a diminuição da frequência de crises dolorosas. Por não condicionar efeitos colaterais significativos, a associação pode ser também usada em situações de angina instável.

Summary

The combination of nifedipine and acebutolol was evaluated in 22 patients with stable angina pectoris, through the evaluation of the clinical responses and of the therapy influence on the ergometric parameters. The trial was conducted as double blind and randomized. Comparisons were made in relation to the initial wash-out placebo phase and to the phase of sole administration of either drug, before the combination phase. Each period lasted four weeks.

The authors observed that during the combination period there were a statistically significant decrease of frequency of angina, nitrate consumption, blood pressure and heart rate.

Regarding the evaluation of the ergometric tests, it was observed that there was: 1) a statistically significant decrease of the double product; 2) a statistically non significant difference of the work load and blood pressure; 3) a qualitative better response in 25% of the cases, but 75% remained unchanged; 4) absence of significant variation of the PR and QT intervals in the resting ECG.

No adverse reactions were observed in my but two patients. However, it was not necessary to interrupt the medication.

REFERÊNCIAS

1. Pfisterer, M.; Mueller-Brand, J.; Burkart, F. - Combined acebutolol-nifedipine therapy in patients with chronic coronary artery disease: additional improvement of ischemic-induced left ventricular dysfunction. *Am. J. Cardiol.* 49: 1259, 1982.
2. Schmutzler, H.; Dorow, P. - The combined use of acebutolol and nifedipine in patients with coronary heart disease. In: Roskamm, H., Graefe, K. H. - *Advances in Bloker Therapy. Excerpta Medica Amsterdam*, 1980. p. 120.
3. Clarke, R. E.; Christied, I. Y.; Henry, P. D.; Ficcher, A. E.; Nora, J. D.; Williamson, J. R.; Smel, R. E. - Nifedipine: a myocardial protective agent. *Am. J. Cardiol.* 44: 825, 1979.
4. Moskowitz, R. M.; Piccini, P. A.; Nocarelli, G. V.; Zellis, R. - Nifedipine therapy for stable angina pectoris: preliminary results of effects on angina frequency and treadmill exercise response. *Am. J. Cardiol.* 44: 811, 1979.
5. Rod, J. L.; Admon, D.; Kimchi, A.; Gotsman, M. S.; Lewis, B. S. - Evaluation of the beta-blocking drug acebutolol in angina pectoris. *Am Heart J.* 98: 604, 1979.
6. Carrasco, H.; Fuenmeyer, A.; Barboza, J. S.; Gonzales, G. - Effect of verapamil on normal sinoatrial node function and on sick sinus syndrome. *Am. Heart J.* 96: 70, 1978.
7. Kaufmann, R.; Bayer, R. - Combination of β -blockers and calcium antagonists with regard to cardiac electrophysiology. In Roskam, H.; Graefe, K. H. - *Excerpta Medica, Amsterdam* 1980. p. 111.
8. Taira, N.; Notura, S.; Narimatsu, A.; Jipima T. Experimental pharmacological investigations of effects of nifedipine on atrioventricular conduction in comparison with those of other coronary vasodilators. In Locker, W 2nd International Adalat Symposium. Springer Verlag, Berlin, 1975. P. 40.
9. Kawai, C.; Konishi, T.; Matsuyama E.; Okazaki, H. - Comparative effects of three calcium antagonists, diltiazem, verapamil and nifedipine on the sinoatrial and atrioventricular nodes. Experimental and clinical studies. *Circulation*, 63: 1035. 1981.