

Evaluación clínica y ergométrica de nuevo agente Beta bloqueador en pacientes con angina de pecho. Estudio cruzado doble ciego

Dres. FOLLE, L. E.; DIGHIRO, J.; ONGAY, J.; VENTURINI, N.;
ARTUCCIO, R.; VAZQUEZ, A. y APARICIO, N.

RESUMEN

El efecto antianginoso del penbutolol, un nuevo agente betabloqueador, se estudió en pacientes con angina de pecho estable. El estudio se realizó mediante método doble ciego con titulación individual de la dosis. La evaluación comprendió parámetros clínicos (número de ataques anginosos por semana y consumo de nitroglicerina) y determinación de frecuencia cardíaca y presión arterial sistólica y diastólica en reposo y después de pruebas ergométricas. También se evaluó el producto presión por frecuencia y la depresión del segmento ST durante el esfuerzo. Se observó una tendencia a mejorar las condiciones clínicas bajo tratamiento con penbutolol en comparación con placebo. Los valores máximos de frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica y diastólica y producto presión-frecuencia durante el esfuerzo descendieron significativamente bajo penbutolol. Concomitantemente, la depresión del segmento ST disminuyó durante el ejercicio. Se podría predecir un efecto terapéutico del penbutolol en angina de pecho teniendo en cuenta el descenso del trabajo cardíaco y del consumo miocárdico de oxígeno observado durante las pruebas de esfuerzo.

La evaluación de una droga antianginosa presenta dificultades tales como: modificación espontánea del ritmo de angina, efecto subjetivo del placebo, cambios climáticos, hábitos dietéticos, factores emocionales, etc. Estas dificultades fueron enfatizadas, entre otros, por Aronow (1), quien diseñó un protocolo de estudio de este tipo de drogas que tiende a obviar las citadas variables. Dicho protocolo incluye: estudio doble ciego, períodos intercalados sin medicación, titu-

lación inicial de la dosis a utilizar, uso de placebo y evaluación de la respuesta al ejercicio. Con algunas modificaciones este diseño fue adoptado en este estudio.

El propósito del presente trabajo fue establecer el efecto terapéutico de penbutolol (2, 3) (un agente β bloqueador de acción prolongada, 3 a 5 veces más potente que el propranolol) en la angina de pecho.

MATERIAL Y METODOS

Se incorporaron al estudio 11 hombres (edades entre 41 y 75 años, $x : 58.5$) con diagnóstico de angina de pecho estable.

Todos ellos tenían crisis anginosas típicas, con ritmo estable, desde por lo menos un año antes de iniciar el estudio y presentaban 1 mm o más de infradesnivel del segmento ST en las pruebas de esfuerzo.

Tres pacientes tenían antecedentes de haber tenido un infarto de miocardio seis o más meses antes de su ingreso al estudio. En otros dos se había efectuado estudio coronariográfico que resultó patológico. Ninguno tenía insuficiencia cardíaca ni aneurisma ventricular y no recibían digitálicos.

Durante el estudio sólo se permitió el uso de nitroglicerina durante las crisis de angor.

El protocolo utilizado fue el de Aronow (1), con leves modificaciones. La duración del estudio, en cada paciente, fue de 19 semanas distribuidas en 6 etapas (Fig. 1): a) 1° y 2° semana, "wash-out"; simple ciego con placebo conocido por los investigadores; b) 3°, 4° y 5° semana reservadas para titulación de Penbutolol; se usaron 12, 30 y 24

Departamento de Cardiología, Hospital de Clínicas, Montevideo, R. O. del Uruguay.

Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Montevideo, Uruguay.

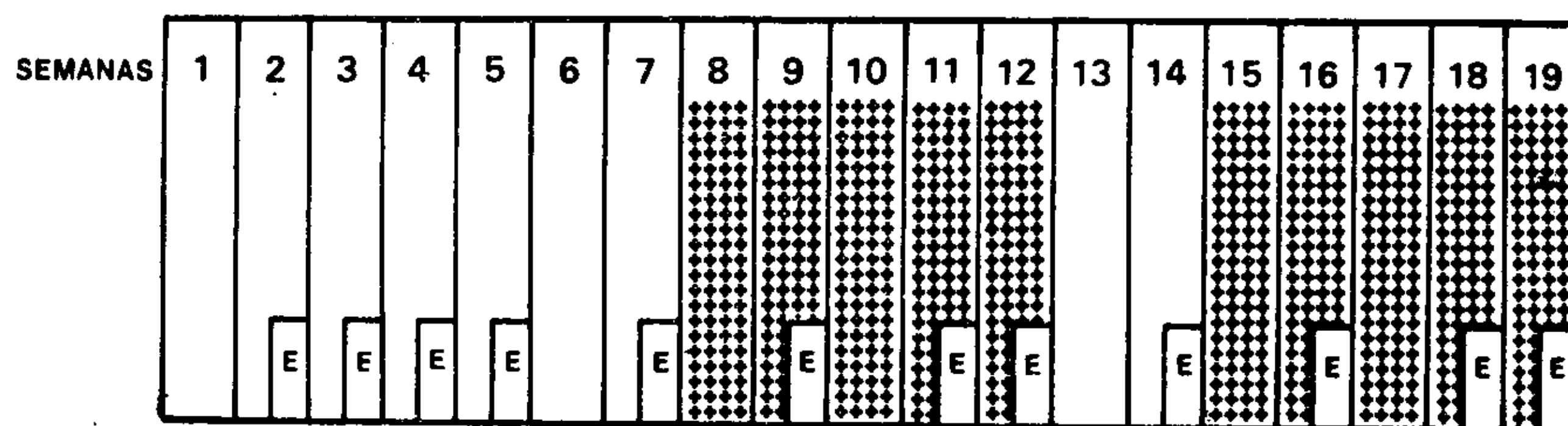
EN REPOSO (n = 4)

		FC por minuto	PAS mm Hg	PAD mm Hg	Ataques anginosos/sem	Consumo TNT/sem (tabl.)
Placebo	×	71,9	143,63	91,81	2,19	1,39
	ESM	5,3	9,95	3,77	1,31	1,29
Penbutolol	×	63,1	142,27	89,54	0,29	0,14
	ESM	6,5	8,99	4,98	0,13	0,09
P1 - Pe	P	0,05	N. S.	N. S.	N. S.	N. S.

EJERCICIO (n = 10)

		FC por minuto	PAS mm Hg	PAD mm Hg	Ataques anginosos/sem	Consumo TNT/sem (tabl.)
Placebo	×	123,57	189,34	102,68	233,80	1,00
	SEM	4,69	10,24	4,99	21,59	0,32
Penbutolol	×	101,10	165,33	95,84	168,80	0,23
	SEM	4,65	9,36	2,98	16,24	0,12
P1 - Pe	P	0,01	0,01	0,05	0,01	0,01

Tabla 1: Resultados ($\times \pm$ ESM) de frecuencia cardíaca (FC), presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD) en reposo y después de ejercicio bajo placebo y penbutolol. El número de ataques anginosos por semana, el consumo de nitroglicerina (TNT) (en tabletas) y el producto presión-frecuencia/100 (PF/100) y la depresión ST después de ejercicio se muestran también.



WASH-OUT	A	B	C	WASH-OUT	DOBLE CIEGO	WASH-OUT	DOBLE CIEGO
----------	---	---	---	----------	-------------	----------	-------------

Placebo 12mg 20mg 24mg Placebo Penbutolol o placebo Placebo Placebo o penbutolol

Figura 1. — Diseño del estudio. A, B y C corresponden a las diferentes dosis de penbutolol (período de titulación). "E" significa prueba de esfuerzo.

mg/día divididos en 3 tomas diarias. Al finalizar esta etapa se analizaron los resultados, seleccionándose la dosis adecuada.

Las dosis seleccionadas fueron: 12 mg/día (1 paciente), 20 mg/día (3 pacientes) y 24 mg/día (7 pacientes); c) 6° y 7° semana igual a 1° y 2°; d) 8° a 12° semana: etapa doble ciego en la cual se administró droga activa o placebo; e) 13° y 14° semana: igual a 1° y 2°; f) 15° a 19° semana: etapa doble ciego en la cual el paciente recibió droga o placebo en forma complementaria a la etapa "d". Seis pacientes efectuaron la secuencia droga-placebo y los cinco restantes, placebo-droga, de acuerdo a tabla de randomización.

Los datos clínicos, presión arterial y frecuencia cardíaca (FC) se tomaron cada semana.

El consumo de nitroglicerina y el número de crisis anginosas fueron registradas diariamente, por el paciente en tarjetas "ad-hoc" y recolectadas al fin de cada semana por el observador.

Se efectuaron pruebas de esfuerzo graduado al final de la 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 12, 14, 16, 18 y 19 semanas del estudio correspondiendo al final de cada período. En las etapas de evaluación propiamente dichas se efectuaron 3 tests por período. Se utilizó una bicicleta ergométrica Zuccolo (r); las pruebas se efectuaron por la mañana (8-9 horas), entre 1 y 2 horas después de la ingestión de la dosis de la mañana. Las pruebas fueron de tipo escaleriforme, continuo. Se procuró que el esfuerzo inicial, en cada paciente, llegara a 85 % de la FC máxima teórica (4). La prueba se detenía al aparecer factores limitantes: angor (1 paciente), sobreelevación del ST (1 paciente) y descenso mayor de 2 mm del ST (1 paciente). El ECG (derivaciones V5 y aVF), la FC y la tensión arterial (TA) se registraron, cada minuto, durante las pruebas. La prueba inicial fue luego repetida bajo iguales condiciones en los períodos subsiguientes.

Los resultados fueron evaluados por medio del t test para muestras pareadas.

RESULTADOS

1) **Crisis anginosas:** el número de crisis anginosas semanales bajo placebo fue de

2.19 ± 1.31 ; las crisis se redujeron a 0.29 ± 0.13 bajo penbutolol ($p < 0.1$) (Tabla 1, Figura 2).

2) **Consumo de nitroglicerina:** el consumo fue paralelo al número de crisis (Figura 3). El consumo semanal descendió de 1.39 ± 1.29 a 0.14 ± 0.09 , al comparar placebo y droga respectivamente ($p < 0.1$).

3) **FC en reposo:** se observó un descenso significativo del parámetro; placebo: 71.9 ± 5.3 , penbutolol: 63.1 ± 6.5 ($p < 0.05$) (Tabla 1).

4) **TA en reposo:** (Tabla 1) No hubo diferencias significativas entre droga activa y placebo.

5) **Modificaciones durante las pruebas de esfuerzo:** se analizaron los datos obtenidos promediando el resultado de los tres tests efectuados en cada período. Un paciente, con elevado número de crisis en el primer período (luego se conoció era placebo) pasó al 2°, sin efectuar los tests.

a) **FC durante el esfuerzo:** (Tabla 1, Figura 4). La máxima FC alcanzada fue de 123.6 ± 4.7 para placebo y de 101.1 ± 4.6 para penbutolol ($p < 0.01$).

b) **TA sistólica durante el esfuerzo:** (Tabla 1, Figura 4). La TA máxima en el esfuerzo se redujo en todos los pacientes; siendo para placebo de 189.3 ± 10.2 mmHg y para penbutolol de 163.3 ± 9.3 ($p < 0.01$).

c) **TA diastólica durante el esfuerzo:** (Tabla 1, Figura 4). En 7 de 10 pacientes la TA diastólica se redujo de 102.6 ± 4.9 (placebo) a 95.8 ± 2.9 (penbutolol) ($p < 0.05$).

d) **Producto TA x FC:** (Tabla 1, Figura 4) se observó un descenso significativo ($p < 0.01$) del producto, durante el esfuerzo, de 233.8 ± 21.5 (placebo) a 168.8 ± 16.2 (penbutolol).

e) **Depresión del segmento ST durante el esfuerzo:** (Tabla 1, Figura 4). Se observó una disminución significativa ($p < 0.01$) del parámetro, siendo de 1.0 ± 0.32 (placebo) y de 0.28 ± 0.12 mm (penbutolol).

DISCUSION

La utilidad de los agentes bloqueantes ha sido probada por diferentes estudios clínicos

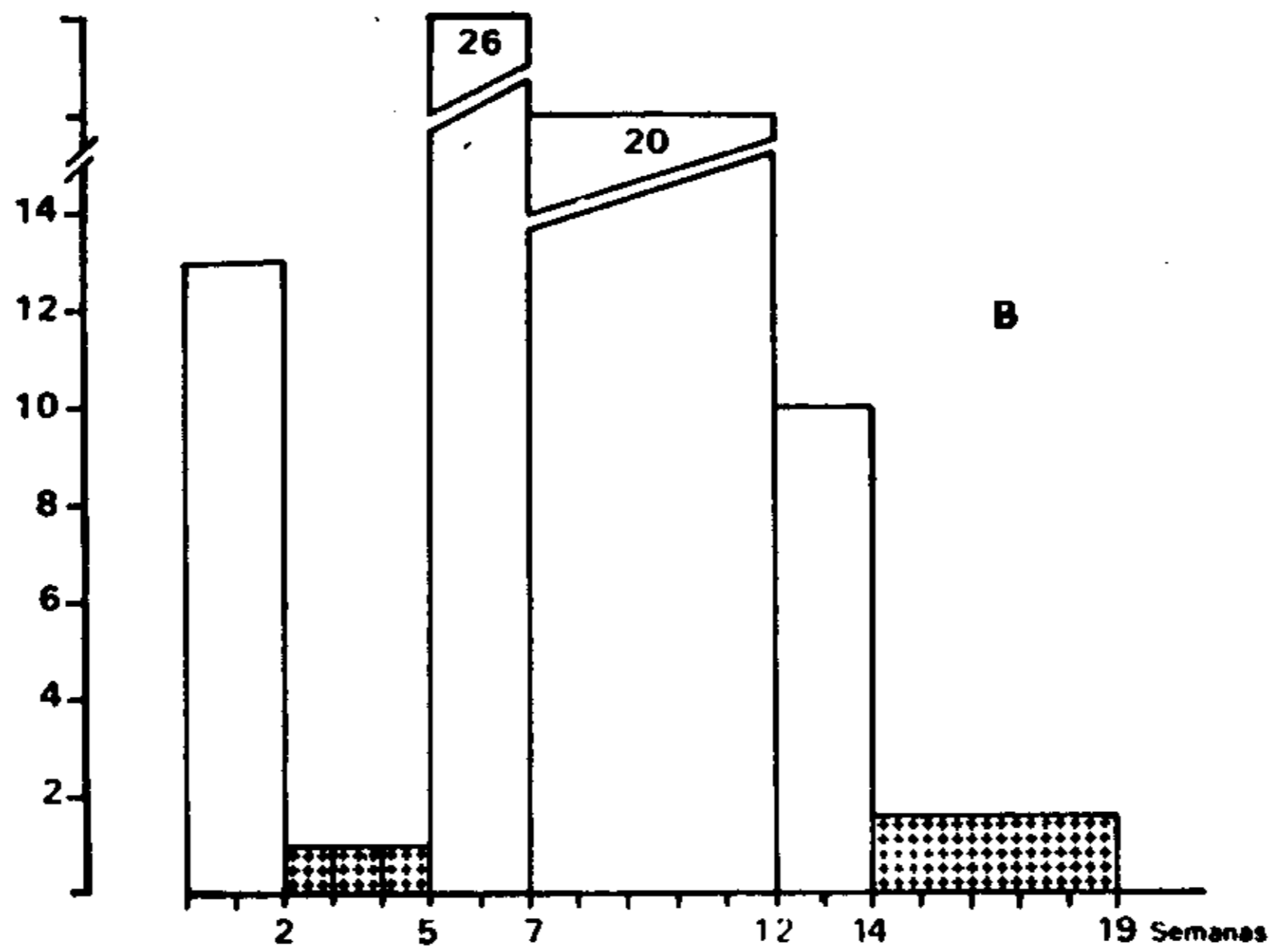
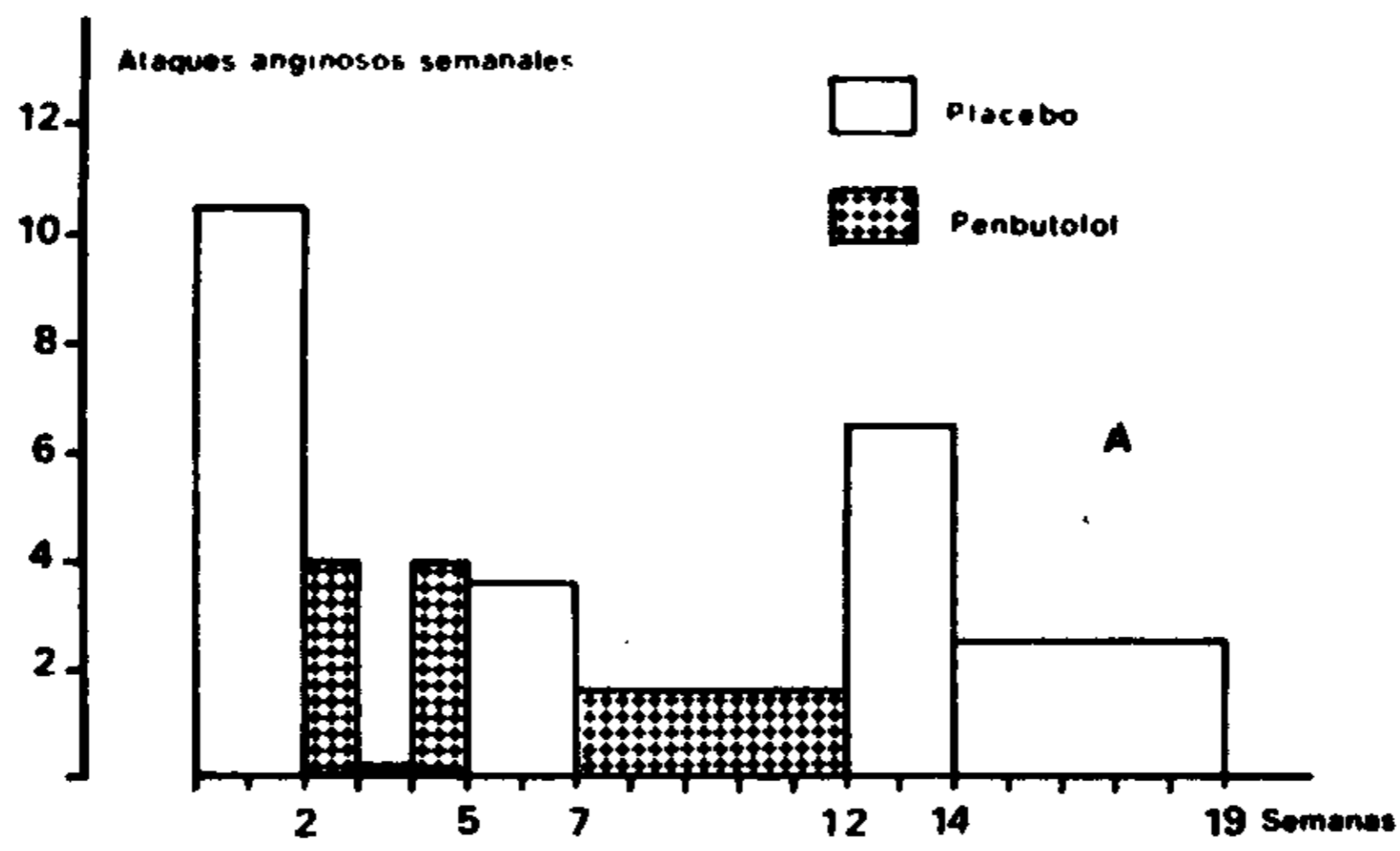


Figura 2. — Valores medios del número de crisis anginosas por semana. A: secuencia penbutolol-placebo (n = 6). B: secuencia placebo-penbutolol (n = 5).

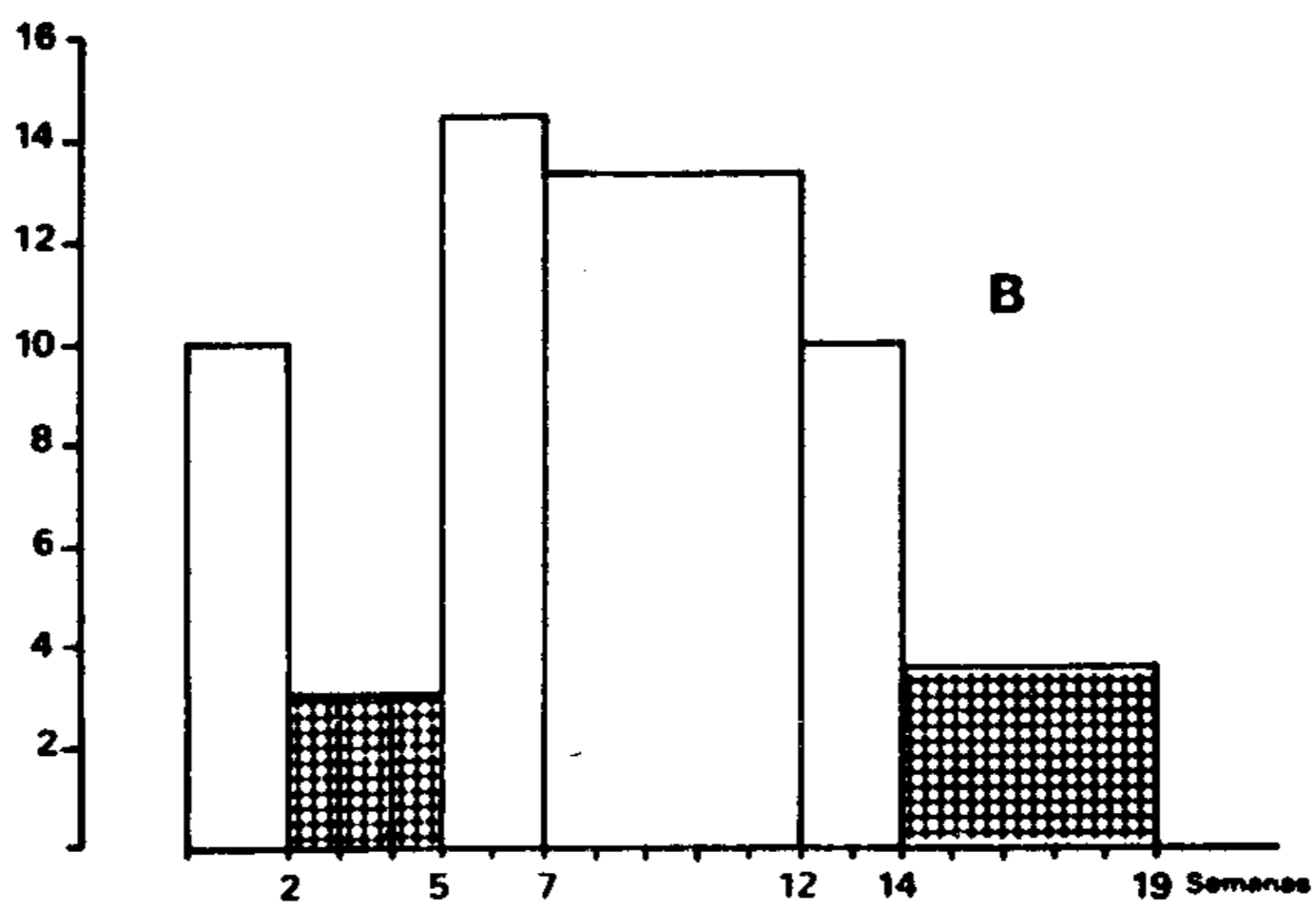
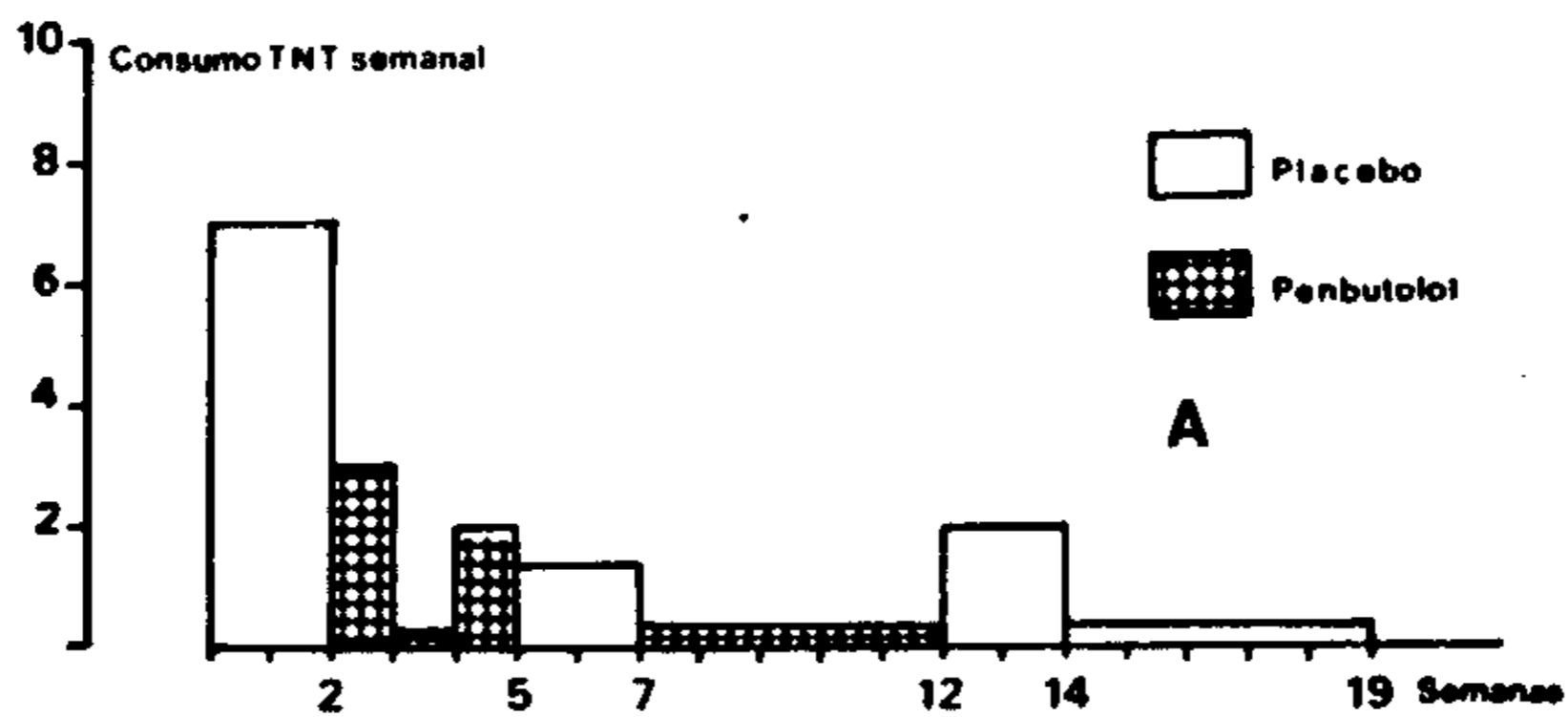


Figura 3. — Valores medios de consumo de nitroglicerina (en tabletas). Iguales abreviaturas que figura 2.

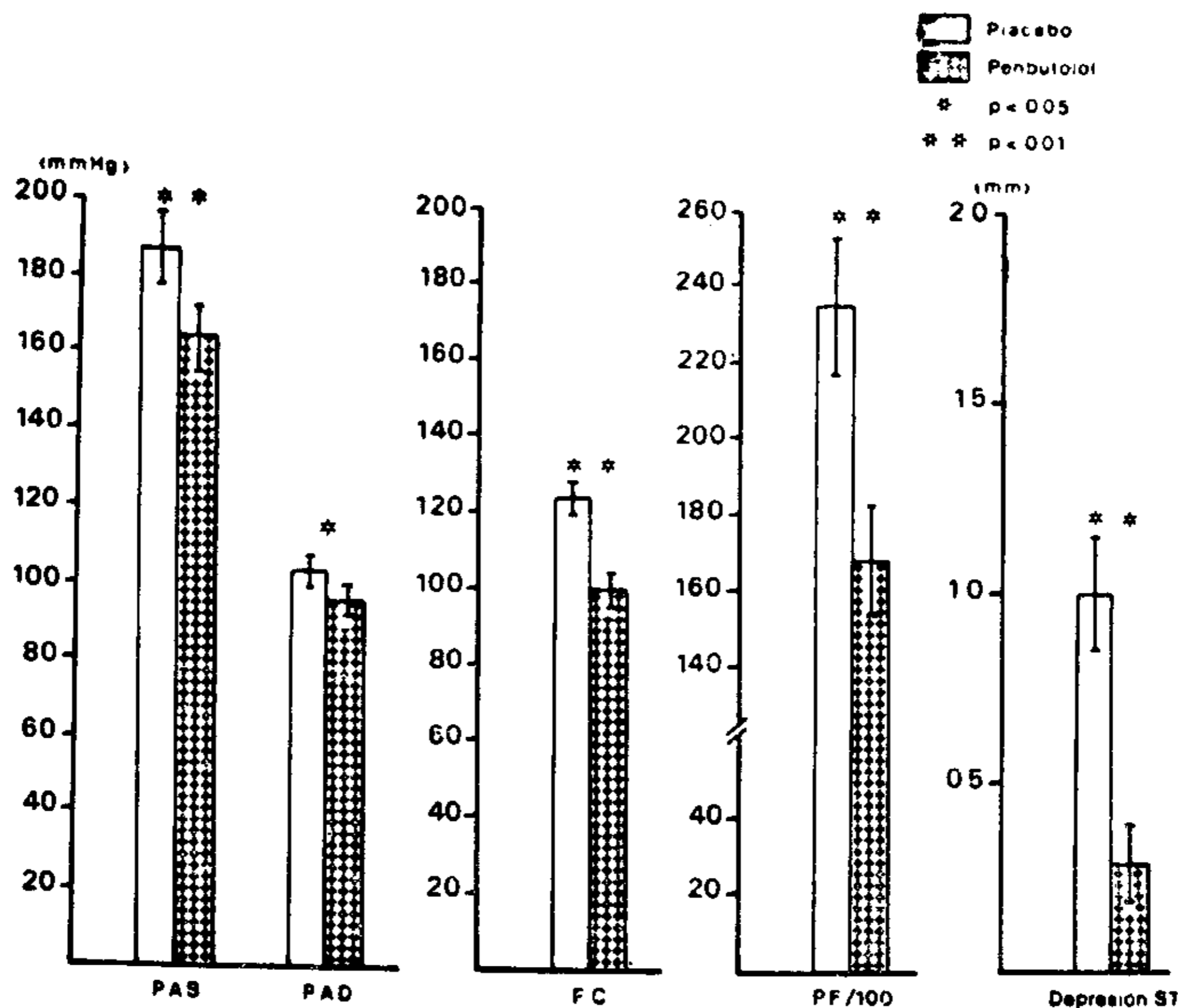


Figura 4. — Valores máximos de FC, TA sistólica y diastólica, producto TA x FC y depresión del segmento ST en el esfuerzo.

y experimentales. Sin embargo, debido a que dichos agentes pueden diferir en sus características (efecto inotrópico y cronotrópico, acción antiarrítmica, efecto estimulante, cardioselectividad y efectos colaterales) se hace necesaria la evaluación cuidadosa de cada nuevo preparado. La necesidad de un protocolo de estudio cuidadoso ha sido ya enfatizada.

Experimentalmente, el agente bloqueador penbutolol ha probado poseer acción antiangiosa y antiarrítmica; siendo su potencia 3 a 5 veces mayor que la del propranolol de acuerdo al parámetro considerado (3, 4). Al momento de comenzar el estudio, fue necesaria una titulación de la dosis a utilizar en cada paciente. A pesar de que la vida media de penbutolol es de 26 horas (5), se decidió para este estudio utilizar un esquema de dosificación de 3 veces por día; la droga alcanza su pico de concentración 2 horas luego de ingerida (5).

El rigor de la metodología, modificada de Aronow (1), determinó la deserción de pacientes inicialmente incorporados, habiendo sólo 11 de ellos completado las 19 semanas del estudio.

Los resultados muestran una tendencia a la reducción del número de crisis anginosas

y del consumo de nitroglicerina bajo penbutolol. La diferencia no fue, empero, estadísticamente significativa; se requerirá el estudio de un mayor número de pacientes para confirmar dichos resultados.

Los resultados obtenidos durante el esfuerzo mostraron claras diferencias. Al mismo grado de esfuerzo, todos los pacientes presentaron disminución de FC, TA y del producto de TA x FC bajo penbutolol en comparación con placebo.

La disminución de dichos parámetros indican una reducción del trabajo cardíaco; en especial el producto TA x FC que es un índice confiable del consumo miocárdico de O_2 (2). Puede concluirse que, a un mismo nivel de esfuerzo, el trabajo cardíaco y los requerimientos metabólicos fueron reducidos por el penbutolol.

Estas consideraciones son además reforzadas por la inhibición significativa de la depresión del segmento ST bajo penbutolol observada en el esfuerzo.

En nuestro protocolo, no se procuró estudiar el efecto del esfuerzo a mayores cargas; sin embargo, los resultados obtenidos indican que con Penbutolol, los pacientes son capaces de efectuar un esfuerzo dado con

menor trabajo cardíaco, como ha sido comunicado con otros bloqueadores (6, 7). No se observaron modificaciones basales de la TA, incluyendo a 4 pacientes hipertensos de la muestra; sin embargo los valores de TA sistólica y en particular diastólica, en el esfuerzo, se redujeron significativamente bajo penbutolol. La acción antihipertensiva del fármaco requiere estudios especialmente diseñados para tal fin. No se observaron efectos colaterales en ningún caso.

SUMMARY

CLINICAL AND ERGOMETRIC EVALUATION OF A NEW BETA BLOCKING AGENT IN PATIENTS WITH ANGINA PECTORIS. DOUBLE BLIND STUDY.

The antianginal action of penbutolol, a new beta blocking agent, was studied in eleven patients with stable angina pectoris. The study was conducted with a double blind method with individual titration of the dose to be used. The evaluation comprised clinical parameters (number of anginal attacks per week and nitroglycerin consumption) and determination of heart rate and systolic and diastolic blood pressure at rest and after ergometric tests. The pressure rate product and the depression of the ST segment during effort were also evaluated. It was observed a tendency to improve clinical conditions under penbutolol as compared to placebo. The maximal values of heart rate, systolic and diastolic blood pressure as well as the pressure rate product during effort significantly decreased under penbutolol. Concomitantly the ST segment de-

pression was significantly inhibited during exercise. A therapeutic effect of penbutolol on angina pectoris can be predicted on account of the decrease of heart work and myocardial oxygen consumption during exercise tests.

BIBLIOGRAFIA

1. Aronow, W. S.: The medical treatment of angina pectoris. II. Design of an antianginal drug study. Am. Heart J., 84: 132, 1972.
2. Robinson, B. F.: Relation of heart rate and systolic blood pressure to the onset pain in angina pectoris. Circulation, 35: 1073, 1967.
3. Boissier, R.; Coutte, R.; Bertin, M. C. y Giudicelli, J. F.: Effects antiarythmiantes du penbutolol. Therapie, 29: 261, 1974.
4. Härtfelder, G.; Lessenich, H. y Schmitt, K.: Penbutolol (HOE 893 d) ein neues, stark wirksames beta-sympatholytikum mit länger Wirkingsdauer. Arzneim. Forsch., 22: 930, 1972.
5. Prah, P. y Prah, M.: Penbutolol, en ventredrejende adrenerg beta-receptor blokker; Ergometerundersøgelse patienter med angina pectoris. Pgeskr. Laeg., 135: 965-968 (1973).
6. Goldstein, R. E.: A comparison of beta-blocking agents. Circulation, 47: 443, 1973.
7. Dollery, C. T.; Paterson, J. W. y Conolly, M. E.: Clinical Pharmacology of beta blocking drugs. Clin. Pharm. Ther., 10: 765, 1969.

AGRADECIMIENTOS

Penbutolol fue suministrada por Hoechst AG (República Federal Alemana).