

<sup>1</sup>Institut Kardiologii w Warszawie

<sup>2</sup>Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Institut Kardiologii w Warszawie

<sup>3</sup>Klinika Choroby Wiericowej, Institut Kardiologii w Warszawie

<sup>4</sup>Dział Medyczny, Schwarz Pharma w Warszawie

# Ocena skuteczności i tolerancji acebutololu o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu nadciśnienia tętniczego

## Efficacy and Tolerability of Acebutolol SR in Hypertension

### Summary

**Background** The aim of the study was to compare antihypertensive effect and safety of new slow-release formula of acebutolol SR (400 mg tablets) administered once daily with the standard formula (tablets containing 200 mg) given twice a day in patients with essential hypertension, WHO grade I and II.

**Material and methods** Randomized, double-blind placebo controlled, cross-over study was performed in 41 female and male hypertensive patients. 7 day placebo period was followed by 8 weeks of active treatment. According to randomization in the I phase of treatment patients were treated for 4 weeks with: acebutolol SR tablet 400 mg given in the morning followed by one placebo tablet in the evening (group I) or standard tablet of acebutolol 200 mg every 12 hours (group II). After 4 weeks lasting phase I of the study the second phase was based on cross-over: previously treated group with acebutolol SR 400 mg was switched to standard acebutolol 200 mg twice a day. In the opposite group acebutolol SR 400 mg once daily was given. Antihypertensive efficacy was evaluated by 24 hour ambulatory blood pressure monitoring within the last day of placebo administration and the last day of active treatment of phase I and phase II. During physical examination resting blood pressure in the sitting and standing

position were measured. Adverse effects of medication and laboratory results were analysed.

**Results** After 4 weeks acebutolol SR 400 mg given once daily decreased significantly systolic and diastolic blood pressure by  $18,5 \pm 9,1$  mm Hg and  $15,8 \pm 6,6$  mm Hg respectively ( $p < 0,001$ ) in the sitting position and the effect was comparable with the antihypertensive efficacy of standard tablets of acebutolol 200 mg given twice daily (systolic and diastolic blood pressure reduction by  $16,5 \pm 10$  mm Hg and  $13,2 \pm 6,7$  mm Hg respectively).

Both formulas exerted comparable effect on resting heart rate: after acebutolol SR 400 mg and acebutolol 200 mg twice daily heart rate diminished by  $6,9 \pm 6,8$ /min ( $p < 0,001$ ) and  $4,6 \pm 10,2$ /min ( $p < 0,05$ ) as compared with baseline conditions. These results were confirmed by 24 hour ambulatory blood pressure monitoring. 24 ABPM showed prolonged effect of acebutolol SR 400 mg on blood pressure and heart rate.

**Conclusions** Our results indicate prolonged antihypertensive effect of acebutolol SR 400 mg lasting more than 24 hours. In the studied group of patients with essential hypertension, WHO grade I and II, acebutolol SR 400 mg given once daily and standard acebutolol 200 mg given twice a day demonstrated the comparable antihypertensive efficacy and tolerability. The study clearly showed that it was possible to maintain the equipotent antihypertensive effect when the patient receiving one formula was switched to another.

**key words:** slow-release acebutolol, standard acebutolol, antihypertensive efficacy, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring

*Arterial Hypertension 2002, vol. 6, no 3, pages 167–177.*

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Zygmunt Sadowski  
Institut Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia  
Stefana Kardynała Wyszyńskiego  
ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa  
tel.: (022) 815-35-14, faks: (022) 815-25-24

 Copyright © 2002 Via Medica, ISSN 1428-5851

## Wstęp

Acebutolol jest  $\beta_1$ -kardioselektywnym lekiem adrenergicznym z niewielką wewnętrzną aktywnością sympatykomimetyczną (ISA, *intrinsic sympathomimetic activity*). Lek należy do związków hydrofilnych. Wchłania się dobrze z przewodu pokarmowego, niezależnie od spożywanego pokarmu. Acebutolol podlega efektowi „pierwszego przejścia” wątrobowego, a jego biodostępność po podaniu doustnym wynosi około 40%. Około 20% leku występuje w formie związanej z białkami krwi. Acebutolol ulega przemianie metabolicznej do acetololu, a następnie aktywnego metabolitu — dwuacetololu, osiągającego szczytowe stężenie w surowicy po około 4 godzinach. Okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) acebutololu wynosi średnio 3–4 godzin, a dwuacetololu 8–13 godzin. Wydalanie nerkowe acebutololu wynosi 30–40% i jest to główna droga wydalania dwuacetololu (ok. 90%). Acebutolol i jego aktywny metabolit, dwuacetolol, wykazują względną  $\beta_1$ -selektywność, zbliżoną do celiprololu i metoprololu (wskaźnik selektywności odpowiednio: A = 0,9; C = 0,8; M = 1,1), która zmniejsza się podczas stosowania dużych dawek leku. W grupie  $\beta$ -adrenolityków z ISA acebutolol odznacza się najłagodniejszym działaniem agonistycznym (+) w porównaniu z oksprenololem (++) czy pindololem (+++). Umożliwia to skuteczne zastosowanie acebutololu u chorych po zawale serca oraz w stabilnej chorobie wieńcowej [1, 2].

Właściwości agonistyczne leku wywołują słabsze działanie inotropowe ujemne oraz mniejszy wzrost oporu obwodowego w porównaniu z  $\beta$ -adrenolitykami bez ISA.

Dzięki właściwościom ISA acebutolol nie wywiera niekorzystnego wpływu na profil lipidowy, co ma istotne znaczenie przy wieloletnim stosowaniu leku w prewencji wtórnej po zawale serca czy w prewencji pierwotnej w leczeniu nadciśnienia tętniczego [3].

Hipotensyjne działanie acebutololu potwierdzono w licznych badaniach klinicznych [4–15]. Skuteczność hipotensyjna acebutololu jest porównywalna ze skutecznością innych  $\beta$ -adrenolityków: propranololu, atenololu, bisoprololu, karwedilolu [4, 11, 12, 14], a także innych leków hipotensyjnych: hydrochlorotiazdydu, chlortalidonu, nifedypiny, amlodypiny, doksazosyny, prazosyny, enalaprylu czy kaptoprylu [4, 6, 8, 9, 11, 12]. Korzystne jest również łączenie acebutololu z lekami hipotensyjnymi o innym mechanizmie działania: diuretykami, blokerami kanałów wapniowych lub inhibitorami konwertazy angiotensyny.

Właściwości farmakodynamiczne i wysoka skuteczność przy dobrej tolerancji klinicznej powodują,

że acebutolol należy do grupy najczęściej stosowanych leków  $\beta$ -adrenolitycznych.

W ostatnich latach w obrębie głównych grup leków hipotensyjnych wprowadza się do użycia klinicznego preparaty o przedłużonym uwalnianiu, zapewniające długotrwały efekt terapeutyczny.

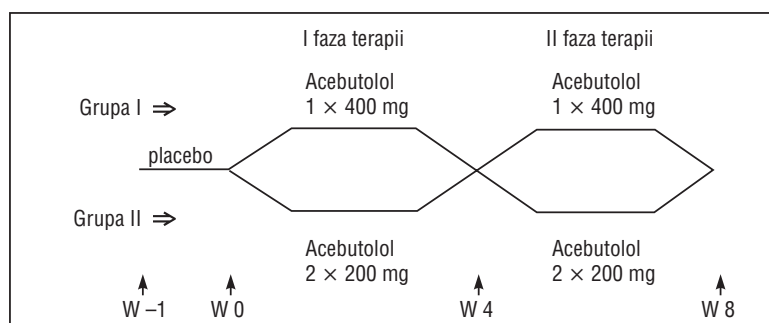
Celem prezentowanego badania było porównanie skuteczności hipotensyjnej i bezpieczeństwa nowej formy tabletki acebutololu o przedłużonym uwalnianiu (SR, *slow release*), w dawce 400 mg do stosowania 1 raz dziennie, ze standardową postacią tabletek u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym stopnia pierwszego lub drugiego.

## Materiał i metody

Badanie przeprowadzono w dwóch ośrodkach od lutego do lipca 2001 roku metodą randomizowanej podwójnie ślepej próby w układzie naprzemiennym. Każdy pacjent uzyskał szczegółowe informacje o badaniu oraz podpisał świadomą zgodę przed jego rozpoczęciem. Badanie uzyskało zgodę lokalnej Komisji Etycznej i było przeprowadzone zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej (GCP, *Good Clinical Practice*). Do badań kwalifikowano chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym stopnia 1 lub 2, z ciśnieniem skurczowym (SBP, *systolic blood pressure*) 140–179 mm Hg i ciśnieniem rozkurczowym (DBP, *diastolic blood pressure*) 90–109 mm Hg oraz częstością akcji serca (HR, *heart rate*) ponad 60 uderzeń/min, u których nie stwierdzono przeciwwskazań [16].

Poza wizytą kwalifikacyjną W –1, skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych leków oceniano na podstawie wyników zestawu badań przeprowadzanych w trakcie wizyty W 4 (ostatniego dnia po 4 tygodniu I fazy leczenia) oraz W 8 (ostatniego dnia po 4 tygodniu II fazy leczenia — po skrzyżowaniu). Wyniki te odnoszono do wyników badań z wizyty W 0, przeprowadzanych w 7 dniu wstępnego okresu przyjmowania placebo. Zestaw badań obejmował: badanie lekarskie z pomiarem SBP i DBP oraz HR w spoczynku, w pozycji siedzącej i stojącej, badanie elektrokardiograficzne, 24-godzinny automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego i tętna (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*), ocenę występowania działań niepożądanych i zużycia leków, a ponadto badania laboratoryjne (W 0 i W 8), echokardiograficzne (W 0) i oznaczenie wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) (ryc. 1).

Pacjentów spełniających kryteria włączano do programu badania w trakcie wizyty W –1, podczas której odstawiano u nich leki hipotensyjne, poda-

**Rycina 1.** Schemat badania**Figure 1.** Detailed study scheme

wano im placebo i randomizowano do jednej z grup terapeutycznych. Do badania nie kwalifikowano chorych z nadciśnieniem tętniczym złośliwym lub wtórnym, powikłanym zaostrzoną chorobą niedokrwinną serca, zawałem serca (w ciągu ostatniego pół roku) lub udarem mózgu (w ciągu ostatniego roku), z nasilonymi zaburzeniami rytmu serca, zaburzeniami przewodzenia, z niewydolnością serca i istotnymi chorobami tętnic obwodowych. Ponadto nie włączano chorych na cukrzycę typu 1, osób z niewydolnością nerek lub wątroby. Włączone do badania kobiety w wieku rozrodczym stosowały skuteczne środki zapobiegania ciąży. W czasie wizyty W -1 włączono do badania 49 dorosłych pacjentów ambulatoryjnych, z których 1 chory zrezygnował z udziału na własną prośbę w okresie podawania placebo, 6 nie spełniało kryteriów wartości ciśnienia tętniczego w trakcie badań kontrolnych podczas wizyty W 0 (zbyt niskie wartości ciśnienia tętniczego po przyjęciu placebo), a 1 pacjentka zrezygnowała z uczestnictwa w badaniu na własne życzenie na początku fazy I. Wśród 41 pacjentów, u których wykazano stabilne nadciśnienie tętnicze (18 kobiet i 23 mężczyzn), ze średnią wieku  $48,5 \pm 10,7$  lat, 31 chorych leczono wcześniej z powodu nadciśnienia tętniczego. U wszystkich chorych w ostatnim dniu stosowania placebo przeprowadzono 24-godzinne ABPM, a następnie rozpoczęto I fazę aktywnego leczenia, trwającą 4 tygodnie. Zgodnie z randomizacją, w grupie I ( $n = 16$ ) pacjenci otrzymywali lek A, tabletkę acebutololu SR 400 mg rano i placebo wieczorem, a w grupie II ( $n = 25$ ) lek B, odpowiednio 2 razy dziennie standardową tabletkę acebutololu 200 mg. W ciągu ostatniej doby aktywnego leczenia fazy I wykonywano 24-godzinne ABPM. Pomiary ciśnienia w spoczynku podczas wizyt W 4 i W 8 wykonywano w 24 godzinie po przyjęciu tabletki acebutololu SR 400 mg albo w 12 godzinie od przyjęcia drugiej tabletki standardowej acebutololu 200 mg.

W trakcie wizyty W 4 oceniano także działania niepożądane leczenia w dwóch grupach chorych oraz współczynnik zużycia leków (*compliance*). Żadnego pacjenta nie wykluczono z badania na skutek przekroczenia górnej granicy ciśnienia tętniczego (180/110 mm Hg) ani redukcji SBP poniżej 100 mm Hg.

Zgodnie z protokołem, chorzy po I fazie leczenia z SBP wynoszącym 160–179 mm Hg i DBP w zakresie 95–110 mm Hg nie podlegali skrzyżowaniu, ale otrzymywali w II fazie leczenia podwojoną dawkę leku przyjmowanego w fazie I, w celu oceny, czy mała skuteczność nie była rezultatem zastosowania zbyt niskiej dawki leku. U pozostałych chorych podczas wizyty W 4 dokonano zamiany sposobu leczenia: chorzy z grupy I otrzymujący w I fazie acebutolol SR 400 mg rano i placebo wieczorem (lek A) otrzymali w II fazie tabletki standardowe 2 razy dziennie 200 mg (lek B), a chorzy z grupy II — odwrotnie. Z końcowych analiz wyłączono 8 chorych, u których konieczne było podwojenie dawki po fazie I oraz 1 pacjenta, który zapomniał przyjmować lek w ciągu ostatnich 3 dni fazy II. Ostatecznie liczebność grupy I oraz II wyniosła po 32 pacjentów. Po 4 tygodniach leczenia II fazy, podczas wizyty W 8 chorych poddano badaniom oceniającym skuteczność, działania niepożądane i zużycie leku, podobnie jak podczas wizyty W 4, oraz wykonano u nich badania laboratoryjne.

W trakcie 9 tygodni leczenia, zgodnie z programem badania, chorzy nie przyjmowali żadnych innych leków hipotensyjnych.

### Metody statystyczne

Po wstępnej ocenie losowości próby oraz normalności rozkładu opisano statystyki lokalizacji i rozrzutu wszystkich zmiennych, obejmujące średnią arytmetyczną, odchylenie standardowe, błąd standardowy średniej, zakres, medianę oraz wartość modalną.

**Tabela I.** Średnie wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w pozycji siedzącej i stojącej przed leczeniem (w trakcie przyjmowania placebo) i po 4 tygodniach stosowania leku A i leku B w I fazie leczenia**Table I.** The mean value of SBP and DBP in the sitting and standing position before the treatment (on placebo) and after 4 weeks of I phase treatment with drug A and drug B

	SBP w pozycji siedzącej		DBP w pozycji siedzącej		SBP w pozycji stojącej		DBP w pozycji stojącej	
	Lek A	Lek B	Lek A	Lek B	Lek A	Lek B	Lek A	Lek B
W trakcie przyjmowania placebo [mm Hg] W 0	149,4 ± 5,7	151,3 ± 7,9	98,1 ± 4,4	100,0 ± 4,9	150,6 ± 8,0	153,0 ± 6,7	99,9 ± 4,9	102,6 ± 5,5
Po 4 tyg. leczenia [mm Hg] W 4	132,9 ± 11,3	139,0 ± 12,6	86,3 ± 9,0	88,7 ± 8,7	136,2 ± 12,7	141,0 ± 12,7	89,1 ± 10,1	90,4 ± 8,5
Δ [mm Hg]	16,5 ± 10,4	12,3 ± 9,7	11,9 ± 7,7	11,2 ± 8,6	14,4 ± 11,1	12,0 ± 10,9	10,9 ± 8,4	12,2 ± 7,0
p W 0/W 4	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
p lek A/lek B	NS		NS		NS		NS	

Do oszacowania zmian w podstawowych kryteriach oceny zarejestrowanych w poszczególnych grupach zastosowano sparowany test t-Studenta (gdy dane pochodziły z rozkładu normalnego) lub nieparametryczny test Wilcozona dla par wiązanych (w przeciwnym przypadku). Porównano wyniki uzyskane po I i II fazie 4-tygodniowego okresu aktywnego leczenia z odpowiednimi, stwierdzonymi w końcowym okresie podawania placebo (wizyta W 4 do W 0 i W 8 do W 0).

Przeprowadzono porównanie parametrów w zsumowanych grupach po 4 tygodniach leczenia acebutolem SR 1 x 400 mg w stosunku do wartości wyjściowych po przyjmowaniu placebo oraz po 4 tygodniach leczenia acebutolem 2 x 200 mg w stosunku do wartości wyjściowych po przyjmowaniu placebo, niezależnie od rodzaju wcześniejszej terapii (grupa I vs. grupa II). Za znamieny statystycznie przyjęto poziom istotności mniejszy niż 0,05. Wszystkie analizowane testy były dwustronne.

## Wyniki

Do aktywnego leczenia w I i II fazie badania losowo włączono 41 pacjentów ambulatoryjnych. Analizą statystyczną objęto 32 chorych, którzy ukończyli I i II fazę leczenia.

Współczynnik zużycia leków przez pacjentów w I i II fazie aktywnej terapii był bardzo wysoki i wynosił ponad 98%, co wskazuje na dobrą tolerancję leków.

Analizie statystycznej poddano wartości SBP i DBP w pozycji siedzącej i stojącej w grupach I i II po 4 tygodniach I fazy leczenia w odniesieniu do wartości wyjściowych stwierdzonych w czasie przyjmowania placebo (tab. I).

Z analizy wynika, że zarówno acebutolol SR 400 mg stosowany raz dziennie (lek A), jak i standardowe tabletki acebutololu 200 mg, podawane 2 razy dziennie (lek B) powodowały statystycznie istotną ( $p < 0,001$ ) redukcję ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w pozycji siedzącej i stojącej w stosunku do ich wartości wyjściowych podczas stosowania placebo. Różnice średnich wartości SBP i DBP oraz odchyłeń standardowych między grupami leku A i leku B były nieistotne statystycznie.

Uzyskano także podobnie istotną redukcję HR w grupach osób przyjmujących lek A i stosujących lek B po 4 tygodniach I fazy leczenia w porównaniu z wartościami wyjściowymi, ale nie obserwowano istotnych różnic działania w tym zakresie między grupami leku A i leku B (tab. II). Skrzyżowanie grup chorych zgodnie z protokołem badania (ryc. 1) spowodowało, że a) chorzy byli leczeni w I i II fazie przez 4 tygodnie najpierw jednym, a później drugim lekiem, b) chorzy z grupy I otrzymali w I i II fazie lek A, a chorzy grupy II — lek B.

Pełną analizę skuteczności działania hipotensyjnego i chronotropowego leku A i leku B przedstawia tabela III.

Wyliczenia wskazują, że lek A (acebutolol SR 400 mg, stosowany raz na dobę rano) powodował po 24 godzinach od podania istotną ( $p = 0,001$ ) redukcję SBP i DBP oraz zwolnienie HR ( $p = 0,001$ ) w stosunku do wartości wyjściowych tych wskaźników. Lek B (standardowe tabletki acebutololu 200 mg, stosowane co 12 godz.) powodował po 12 godzinach od przyjęcia drugiej tabletki analogicznie istotną redukcję ciśnienia tętniczego oraz podobne zwolnienie HR w stosunku do wartości wyjściowych.

Bezpośrednie sparowane porównanie wyników działania leku A i leku B w zakresie wartości ciśnie-

**Tabela II.** Średnie wartości częstości akcji serca (uderzenia/min) w pozycji siedzącej i stojącej przed leczeniem (w trakcie przyjmowania placebo) oraz po 4 tygodniach stosowania leku A i leku B**Table II.** The mean value of HR in the sitting and standing position before the treatment (on placebo) and after 4 weeks of treatment with drug A and drug B

	HR w pozycji siedzącej		HR w pozycji stojącej	
	Lek A	Lek B	Lek A	Lek B
W trakcie przyjmowania placebo [mm Hg] W 0	76,4 ± 5,3	75,0 ± 6,8	78,9 ± 6,7	79,8 ± 6,0
Po 4 tyg. leczenia [mm Hg] W 4	69,6 ± 6,9	69,8 ± 9,2	73,1 ± 6,3	72,5 ± 8,9
Δ [mm Hg]	6,8 ± 6,3	5,2 ± 10,9	5,8 ± 6,8	7,3 ± 9,5
p W 0/W 4	0,001	< 0,05	< 0,05	0,001
p lek A/lek B	NS		NS	

**Tabela III.** Porównanie średnich wartości SBP, DBP i HR w pozycji siedzącej i stojącej przed podaniem leku oraz po 4 tygodniach stosowania leku A (grupa I) albo leku B (grupa II) w I i II fazie leczenia u 32 chorych**Table III.** The comparison between the mean values of SBP, DBP and HR in the sitting and standing position before and after 4 weeks of treatment in phase I and phase II with drug A (grup I) or drug B (grup II) in 32 patients

	SBP w pozycji siedzącej	DBP w pozycji siedzącej	SBP w pozycji stojącej	DBP w pozycji stojącej	HR w pozycji siedzącej	HR w pozycji stojącej
W trakcie przyjmowania placebo [mm Hg]	149,9 ± 7,0	98,9 ± 4,6	151,4 ± 6,3	101,2 ± 5,5	75,8 ± 6,3	79,8 ± 6,1
Po 4 tyg. przyjmowania leku A [mm Hg] Grupa I, n = 32	131,4 ± 10,1	83,2 ± 6,4	134,9 ± 10,4	85,4 ± 7,5	68,9 ± 6,8	73,1 ± 7,4
Δ [mm Hg]	18,5 ± 9,1	15,8 ± 6,6	16,4 ± 9,5	15,8 ± 6,4	6,9 ± 6,8	6,7 ± 5,9
p	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Po 4 tyg. przyjmowania leku B [mm Hg] Grupa II, n = 32	133,4 ± 12,9	85,7 ± 7,5	136,3 ± 13,0	88,2 ± 7,7	71,2 ± 9,3	74,2 ± 58,3
Δ [mm Hg]	16,5 ± 10	13,2 ± 6,7	15,0 ± 9,4	13,0 ± 6,6	4,6 ± 10,2	5,6 ± 8,7
p	0,001	0,001	0,001	0,001	< 0,05	0,001
p lek A/lek B	NS	NS	NS	0,022	NS	NS

nia tętniczego i HR nie wykazały różnic skuteczności, z wyjątkiem nieznacznie większej redukcji DBP w pozycji stojącej po podaniu leku A ( $p = 0,022$ ).

U 8 spośród 41 (19,5%) pacjentów leczonych w fazie I (po 4 w grupie I i II) redukcja ciśnienia była niedostateczna. Zgodnie z protokołem, w II fazie terapii nie podlegali oni zamianie leków, ale otrzymali podwójną dawkę leku przyjmowanego w fazie I — w celu sprawdzenia, czy przyczyną nieskuteczności mogła być zbyt mała dawka acebutololu. W II fazie leczenia podwojenie dawki (w I grupie 2 tabletki acebutololu SR po 400 mg raz dziennie, w II grupie

2 razy dziennie po 2 tabletki standardowe acebutololu 200 mg) spowodowało zadowalającą redukcję ciśnienia tętniczego u 6 spośród 8 pacjentów z tej grupy, bez istotnego dalszego zwolnienia HR. U pozostałych 2 pacjentów konieczne było leczenie skojarzone.

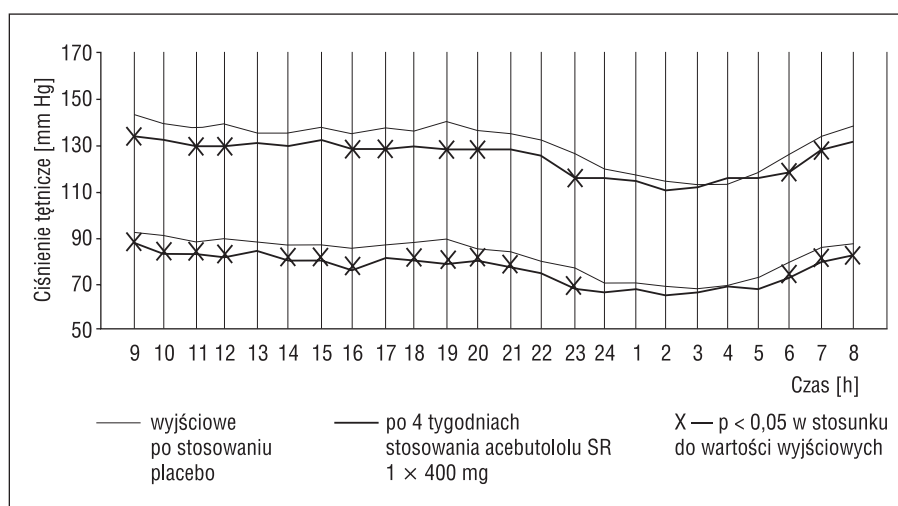
Analiza wartości SBP i DBP, uzyskanych w 24-godzinnym ABPM dla całej doby i wybranych okresów doby, potwierdziła wyniki pomiarów w spoczynku, wykazując podobną redukcję ciśnień u chorych w grupie I i II. Rycina 2 przedstawia profil dobowy SBP i DBP w grupie I (ostatniego dnia 4-tygodniowego okresu leczenia).

W grupie I, po podaniu około godziny 9.00 rano tabletki acebutololu SR 400 mg, redukcje SBP i DBP nie zakłócały fizjologicznego profilu dobowego ciśnienia tętniczego. Istotne redukcje ciśnienia występowały głównie w okresie aktywności pacjenta, między godziną 9.00 rano (efekt dawki sprzed 24 godz.) a godziną 23.00, natomiast nie obserwowano istotnej redukcji w okresie fizjologicznego obniżenia wartości ciśnienia w godzinach nocnych, między godziną 24.00 a 5.00. Od godziny 6.00 obserwowano istotną w stosunku do krzywej po placebo redukcję SBP i DBP, utrzymującą się do godziny 9.00, co dowodzi,

że działanie hipotensyjne acebutololu SR 400 mg utrzymuje się dłużej niż 24 godziny (ryc. 2).

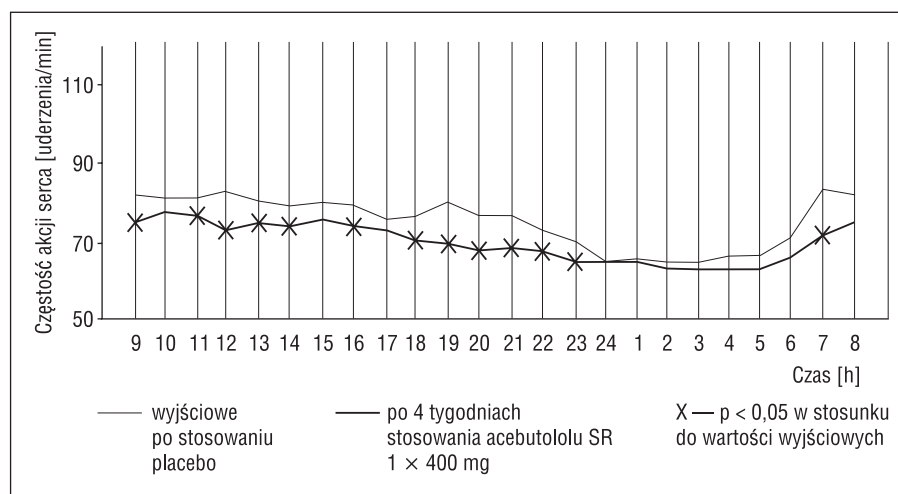
Profil zmniejszenia HR wyglądał podobnie jak profil redukcji ciśnienia. Był on istotnie obniżony między godziną 9.00 a 23.00, bez pogłębienia fizjologicznego zwolnienia nocnego, z ponowną istotną redukcją HR między godziną 7.00 a 9.00 (ryc. 3).

W grupie II po podaniu standardowych tabletek acebutololu 200 mg 2 razy na dobę obserwowano analogiczną do efektów stosowania acebutololu SR redukcję SBP. Podanie drugiej tabletki standardowej 200 mg wieczorem spowodowało istotną statystycznie redukcję



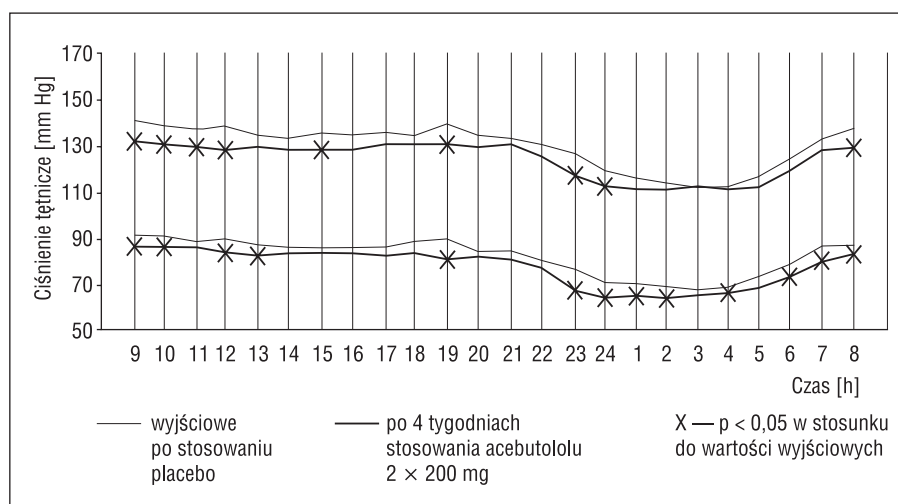
**Rycina 2.** Dobowy profil ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego po okresie przyjmowania placebo i po 4 tygodniach leczenia w grupie I (n = 32)

**Figure 2.** Systolic and diastolic pressure profile at baseline after placebo and after 4 weeks of therapy in group I (32 pts)



**Rycina 3.** Dobowy profil częstości akcji serca w grupie I po okresie przyjmowania placebo i po 4 tygodniach leczenia (n = 32)

**Figure 3.** Heart rate profile at baseline after placebo and after 4 weeks of therapy in group I (32 pts)



**Rycina 4.** Dobowy profil skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego po okresie przyjmowania placebo i po 4 tygodniach leczenia w grupie II (n = 32)

**Figure 4.** Systolic and diastolic pressure profile at baseline after placebo and after 4 weeks of therapy in group II (n = 32 pts)

DBP w okresie fizjologicznego nocnego spadku ciśnienia (ryc. 4).

Rycina 5 przedstawia analizę porównawczą redukcji SBP i DBP w zapisach 24-godzinnego ABPM dla całej doby oraz wybranych okresów dnia i nocy w grupie I i II — po 4 tygodniach stosowania leku A albo leku B w porównaniu z placebo.

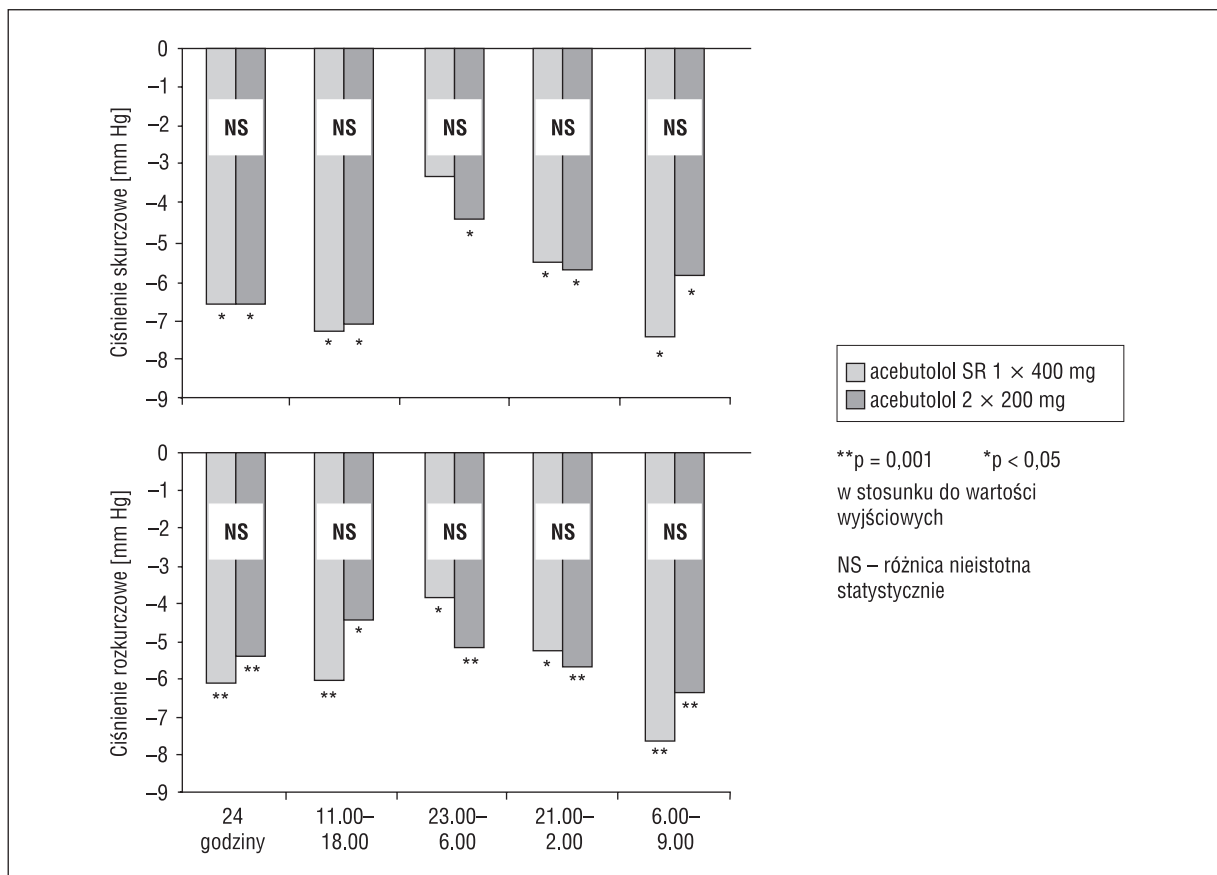
Z analizy 24-godzinnych automatycznych pomiarów ciśnienia tętniczego wynika, że zarówno acebutolol SR 400 mg stosowany raz dziennie, jak i standardowe tabletki acebutololu 200 mg przyjmowane 2 razy dziennie wywoływały istotną statystycznie redukcję SBP i DBP oraz HR w ciągu całej doby, wyrażoną najbardziej w okresie aktywności dziennej (godz. 11.00–18.00) oraz wczesnej aktywności po obudzeniu się (godz. 6.00–9.00). Istotne redukcje SBP i DBP między godziną 6.00 a 9.00 potwierdzają, że efekt hipotensyjny acebutololu SR 400 mg po podaniu raz dziennie rano utrzymuje się ponad 24 godziny.

W nocy, podczas fizjologicznego obniżenia ciśnienia tętniczego (godz. 23.00–6.00), acebutolol SR 400 mg (po 14 godzinach od przyjęcia leku) wykazywał tendencję do obniżania SBP i niewielką, ale znaczącą ( $p < 0,05$ ) redukcję DBP. W grupie II przyjmowana wieczorem druga standardowa tabletka acebutololu 200 mg powodowała w nocy dalsze znaczące obniżenie SBP ( $p < 0,05$ ) i DBP ( $p = 0,001$ ). Analiza porównawcza nie wykazała istotnych różnic w zakresie działania hipotensyjnego pomiędzy lekiem A i lekiem B w żadnym z ocenianych okresów doby (ryc. 5).

Nie wykazano istotnej różnicy w zakresie wpływu obu leków na HR w ciągu całej doby, chociaż okre-

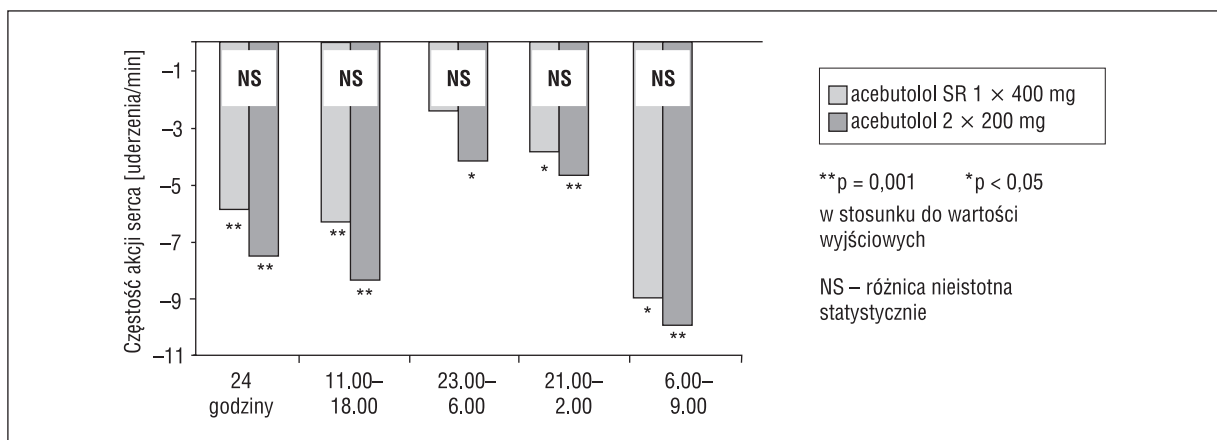
sowo stwierdzano różne tendencje: przyjęcie tabletki acebutololu SR 400 mg nie powodowało obniżenia zwolnionej HR w okresie nocnym, podczas gdy po drugiej tabletkie standardowej acebutololu 200 mg przyjętej wieczorem obserwowano dalszą istotną redukcję zwolnionej fizjologicznie HR w nocy. Istotna redukcja HR między godziną 6.00 a 9.00 potwierdza, że efekt chronotropowo ujemny działania acebutololu SR 400 mg, podanego o godzinie 9.00, utrzymuje się ponad 24 godziny (ryc. 6).

Oba leki były dobrze tolerowane przez pacjentów. Działania niepożądane zgłosiło 6 chorych: 2 w trakcie przyjmowania acebutololu SR 400 mg (lek A) i 4 w czasie przyjmowania standardowego acebutololu 2 razy dziennie 200 mg (lek B). Spośród siedmiu działań niepożądanych, które wystąpiły u tych 6 chorych, jedno (lek A) — omdlenie — uznano za poważne, ale jego związek z zastosowanym leczeniem badacz określił jako mało prawdopodobny, gdyż w trakcie badań nie stwierdzono niedociśnienia ani bradykardii, i odnosił przyczynę do chorób towarzyszących (cukrzyca leczona zbyt dużymi dawkami leków doustnych oraz podejrzenie zaburzeń krążenia podstawno-kregowego). Po korekcie leczenia niezwiązanego z badaniem zaburzenia nie powtarzały się, a leczenie kontynuowano. Zawroty głowy z uczuciem niepewności u jednego chorego i bradykardię (49 uderzeń/min) u drugiego, stwierdzone w trakcie przyjmowania leku B, oceniano jako prawdopodobnie związane z lekiem. Nasilenie pozostałych objawów było nieznaczne, a badacze nie uznali ich związku z lekiem. Wszystkie działania niepożądane ustąpiły i nie wymagały przerwania leczenia.



**Rycina 5.** Średnia redukcja skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego po 4 tygodniach leczenia w grupie I (acebutolol SR 1 × 400 mg) i II (acebutolol 2 × 200 mg) z 24-godzinnych rejestracji ABPM w wybranych okresach doby w porównaniu z placebo

**Figure 5.** Mean reduction of systolic and diastolic blood pressure from baseline after 4 weeks of therapy in group I (acebutolol SR 1 × 400 mg) and II (acebutolol 2 × 200 mg) in 24-hour ABPM



**Rycina 6.** Średnia redukcja częstości akcji serca po 4 tygodniach leczenia w grupie I (acebutolol SR 1 × 400 mg) i II (acebutolol 2 × 200 mg) z 24-godzinnych rejestracji ABPM w wybranych okresach doby

**Figure 6.** Mean reduction of heart rate from baseline after 4 weeks of therapy in group I (acebutolol SR 1 × 400 mg) and II (acebutolol 2 × 200 mg) in 24-hour ABPM



W badaniach elektrokardiograficznych, poza jednym przypadkiem niewielkiej bradykardii, nie stwierdzono zaburzeń w porównaniu z badaniami wyjściowymi.

Stosowane w badaniu leki nie wpłynęły na wartości wskaźników laboratoryjnych po zakończeniu leczenia.

## Dyskusja

Stopień blokady receptora  $\beta$ -adrenergicznego zależy od stałości utrzymywania terapeutycznego stężenia leku  $\beta$ -adrenolitycznego we krwi. Po jednorazowym podaniu standardowej tabletki acebutololu 200 mg występują znaczne wahania stężenia leku:  $C_{max}$  po 2 godzinach osiąga 897,3 ng/ml, a przed podaniem drugiej tabletki po 12 godzinach obniża się do wartości poniżej 100 ng/ml [17]. Takie wartości średnie wskazują, że u niektórych chorych wysokie  $C_{max}$  może być przyczyną działań niepożądanych, a u innych niskie wartości minimalne stężeń mogą powodować mniejszą skuteczność leczenia.

Te przesłanki oraz poprawa komfortu leczenia dzięki dawce stosowanej raz dziennie były przyczyną opracowania postaci leku o przedłużonym uwalnianiu: acebutololu SR 400 mg (Abutol Long 400). Badania porównawcze nowej postaci z acebutololem standardowym, stosowanym 2 razy dziennie 200 mg wykazały, że biodostępność obu preparatów nie różni się znacząco. Szczytowe stężenie acebutololu SR 400 mg obserwowano po 6 godzinach z  $C_{max} = 538,9$  ng/ml, następnie obserwowano płaskie obniżanie się krzywej stężeń z wartościami powyżej 120 ng/ml utrzymującymi się przez 15 godzin, a przez dalsze 10 godzin — ponad 100 ng/ml [17].

Po określeniu farmakokinetyki zachodziła potrzeba porównawczej oceny klinicznej skuteczności i bezpieczeństwa nowej postaci acebutololu SR 400 mg, stosowanego raz dziennie ze standardowymi tabletkami 200 mg, przyjmowanymi co 12 godzin. Randomizowane badanie przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby w układzie naprzemiennym z zastosowaniem placebo (we wstępnej fazie leczenia) objęło 41 chorych w pierwszym i drugim okresie nadciśnienia tętniczego.

Dzięki skrzyżowaniu grup chorego poddawano 4-tygodniowej kuracji każdym z porównywanych leków — z losowo określaną kolejnością, który lek będzie podawany w I bądź II fazie leczenia.

Zastosowane metody kontroli skuteczności i bezpieczeństwa leczenia uwzględniały ocenę stanu chorych z pomiarami ciśnienia tętniczego w trakcie kolejnych wizyt lekarskich: w grupie I, otrzymującej

w I i II fazie badania tabletkę acebutololu SR 400 mg raz dziennie, oraz w grupie II, otrzymującej 2 razy dziennie tabletkę standardową 200 mg.

Analiza wyników pomiarów ciśnienia w pozycji siedzącej i stojącej wskazuje, że w grupie I acebutolol SR 400 mg powodował po 24 godzinach od podania istotną redukcję SBP i DBP ( $p = 0,001$ ) oraz zwolnienie HR ( $p = 0,001$ ) w stosunku do wartości wyjściowych, co odpowiadało redukcji tych wskaźników (różnice nieistotne) w trakcie podawania w grupie II standardowych tabletek 200 mg 2 razy dziennie (pomiar w 12 godz. od przyjęcia drugiej tabletki). Stwierdzono, że efekt hipotensyjny podanej rano tabletki acebutololu SR 400 mg utrzymywał się przez całą dobę.

Wpływ obu leków na ciśnienie tętnicze i HR oceniano także metodą 24-godzinnego ABPM, aby określić, w jaki sposób modyfikują one dobowy profil ciśnienia i HR.

Analiza wartości ciśnień z 24-godzinnego ABPM i wybranych okresów doby potwierdziła porównywalną skuteczność obu sposobów leczenia — z taką samą średnią redukcją SBP z całej doby — i tendencję do nieco większej redukcji SBP i DBP między godziną 6.00 a 9.00 rano po przyjęciu acebutololu SR w porównaniu z zastosowaniem acebutololu standardowego — co potwierdza, że efekt hipotensyjny acebutololu SR 400 mg utrzymywał się przez całą dobę. Z analizy tej wynika również tendencja do mniejszej redukcji ciśnień i HR w okresie fizjologicznego obniżenia ich wartości w godzinach nocnych po przyjęciu acebutololu SR. Podanie drugiej tabletki standardowej 200 mg wieczorem powodowało istotne statystycznie redukcje średniego SBP i DBP w nocy, co u niektórych chorych z zachowaną fizjologicznie redukcją ciśnienia w godzinach nocnych (*dippers*) może prowadzić do nadmiernego obniżenia ciśnienia w tym czasie. W badanej grupie pacjentów zarówno acebutolol SR 400 mg, stosowany raz na dobę, jak i acebutolol standardowy 200 mg stosowany 2 razy dziennie były lekami bezpiecznymi i dobrze tolerowanymi. Zamiana jednego leku na drugi po 4 tygodniach aktywnego leczenia nie zmieniała skuteczności hipotensyjnej i była dobrze tolerowana.

## Wnioski

1. Czterotygodniowe leczenie acebutololem 400 mg o przedłużonym uwalnianiu obniża istotnie wartości SBP i DBP w spoczynku oraz podczas 24-godzinnego ABPM u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym.

2. Badanie wykazało, że skuteczność hipotensyjna acebutololu SR 400 mg utrzymuje się ponad 24 godziny.

3. Hipotensyjny efekt działania acebutololu o przedłużonym uwalnianiu, podawanego raz dziennie w dawce 400 mg rano, jest porównywalny z efektem działania acebutololu standardowego 200 mg, stosowanego 2 razy dziennie, rano i wieczorem.

4. Nie wykazano istotnych różnic działania obu leków w zakresie zwolnienia HR.

5. Acebutolol o przedłużonym uwalnianiu jest dobrze tolerowany przez pacjentów.

6. Zamiana jednego sposobu leczenia na drugi nie zmienia skuteczności hipotensyjnej i nie wywołuje niekorzystnych reakcji.

## Streszczenie

**Wstęp** Celem badania było porównanie skuteczności hipotensyjnej i bezpieczeństwa nowej formy tabletek acebutololu o przedłużonym uwalnianiu w dawce 400 mg do stosowania raz dziennie i standardowej tabletki acebutololu 200 mg, podawanej 2 razy dziennie u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym stopnia I i 2.

**Materiał i metody** Badanie z losowym doбором chorych przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z naprzemiennym schematem leczenia objęło 41 pacjentów obu płci. Okres badania pacjenta wynosił 9 tygodni, w tym na początku przez 7 dni podawano placebo. Zgodnie z randomizacją, w I fazie leczenia chorzy z grupy I otrzymywali przez 4 tygodnie tabletkę acebutololu SR 400 mg rano (lek A) i placebo wieczorem, a chorzy z II grupy 2 razy dziennie tabletkę standardową 200 mg w odstępach co 12 godzin (lek B). Po zakończeniu 4-tygodniowej I fazy leczenia w II fazie dokonano zamiany sposobu leczenia: grupie I, otrzymującej wcześniej lek A, podawano przez 4 tygodnie lek B, a chorzy z II grupy otrzymywali lek A. Skuteczność i bezpieczeństwo leku oceniano za pomocą 24-godzinne ABPM, dokonywanego ostatniego dnia przyjmowania placebo oraz ostatniego dnia aktywnego leczenia I i II fazy oraz badania lekarskiego, w trakcie którego mierzono także spoczynkowe ciśnienie tętnicze w pozycji siedzącej i stojącej. Rejestrowano działania niepożądane leczenia i wyniki badań laboratoryjnych.

**Wyniki** Acebutolol SR 400 mg stosowany raz na dobę po 4-tygodniowym leczeniu obniżył istotnie wartości SBP w pozycji siedzącej o  $18,5 \pm 9,1$  mm Hg i DBP o  $15,8 \pm 6,6$  mm Hg ( $p = 0,001$ ). Jego skuteczność hipotensyjna była porównywalna ze skutecznością standardowych tabletek acebutololu 200 mg podawanych 2 razy na dobę (redukcja SBP o  $16,5 \pm 10,0$  mm Hg i DBP o  $13,2 \pm 6,7$  mm Hg,  $p = 0,001$ ).

Oba leki wykazywały również podobny wpływ na spoczynkową HR, powodując jej redukcję w stosunku do wartości wyjściowych po przyjęciu acebutololu SR 400 mg o  $6,9 \pm 6,8$ /min ( $p = 0,001$ ), a po tabletkach standardowych 200 mg stosowanych 2 razy dziennie o  $4,6 \pm 10,2$ /min ( $p < 0,05$ ).

Analiza wartości SBP i DBP z 24-godzinne ABPM — z całej doby i wybranych okresów doby — potwierdziła wyniki pomiarów w spoczynku, wykazując zbliżoną redukcję ciśnień przez oba leki ( $p = NS$ ). Stwierdzono, że efekt hipotensyjny oraz wpływ na HR po stosowaniu acebutololu SR 400 mg raz dziennie utrzymywały się przez całą dobę.

**Wnioski** Wykazano, że skuteczność hipotensyjna acebutololu SR 400 mg utrzymuje się dłużej niż 24 godziny. W badanej grupie pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym stopnia I i 2 acebutolol o przedłużonym uwalnianiu stosowany w dawce 400 mg raz dziennie i standardowa postać acebutololu w dawce 200 mg 2 razy dziennie, były lekami o porównywalnej skuteczności i tolerancji. Zamiana jednego leku na drugi umożliwiała utrzymanie dotychczasowego efektu hipotensyjnego bez wystąpienia niekorzystnych reakcji.

**słowa kluczowe:** acebutolol SR, acebutolol, skuteczność hipotensyjna, 24-godzinne ABPM

*Nadciśnienie Tętnicze 2002, tom 6, nr 3, strony 167–177.*

## Piśmiennictwo

1. Boissel J.P., Leizorovicz A., Picolet H. i wsp. Efficacy of acebutolol after acute myocardial infarction (the APSI Trial) *Am. J. Cardiol.* 1990; 66: 24c–31c.
2. ACC/AHA/ACP — ASIM Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33: 2092.
3. Schnaper H.W. Acebutolol effects on lipid profile. *Am. J. Cardiol.* 1990; 66: 49c–54c.
4. De Backer G. Multicentre study of the efficacy and tolerance of acebutolol versus atenolol in the long term treatment of mild arterial hypertension. *Drugs* 1988; 36 (supl. 2): 51–56.
5. Neaton J., Grimm R., Prineas R., Stamler J., Grandits G., Elmer P. i wsp. Treatment of Mild Hypertension Study, Final Results. *JAMA* 1993; 270 (6): 713–724.
6. Wahl J., Singh B., Thoden W. Comparative hypotensive effects of acebutolol and hydrochlorothiazide in patients with mild to moderate hypertension: A double-blind multicenter evaluation. *Am. Heart J.* 1986; 111: 353–362.
7. Salvetti A., Lucchini M., Airoldi G., Cagianelli M., Cinotti G., Cortese R. i wsp. Multicentre comparison of the antihypertensive effect of acebutolol and hydrochlorothiazide in uncomplicated mild-moderate hypertension in the elderly. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1985; 29 (3): 275–279.
8. De Divitiis O., Petitto M., Di Somma S., Galderisi M., Liguori V., Fazio S. i wsp. Therapeutic approach to arterial hypertension: comparison and combination of acebutolol with nifedipine and captopril. *Cardiologia* 1985; 30 (6): 469–475.

9. Bouvier J., Rabot D., Herrero G. Effect of bisoprolol and acebutolol on resting blood pressure and on exercise blood pressure profile in hypertensive patients: a comparative, single-blind study. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990; 16 (supl. 5): 179–183.
10. Turner A., Brocklehurst J. Once-daily acebutolol and atenolol in essential hypertension: double-blind crossover comparison. *Am. Heart J.* 1985; 109: 1178–1183.
11. Wahl J., Turlapaty P., Singh B. Comparison of acebutolol and propranolol in essential hypertension. *Am. Heart J.* 1985; 109 (2): 313–319.
12. Radevski I.V., Valtchanova S.P., Candy G.P. i wsp. Comparison of acebutolol with and without hydrochlorothiazide versus carvedilol with and without hydrochlorothiazide in black patients with mild to moderate systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1999; 84: 70–75.
13. Cichocka E., Januszewicz P., Wyszynska T. Evaluation of the efficacy and tolerance of three antihypertensive agents used as single — drug therapy, nifedipine, prazosin and acebutolol in severe, idiopathic hypertension in adolescents. *Annales de Pediatrie* 1993; 40: 119–126.
14. Neutel J.M., Schnaper H.W., Cheung D.G. i wsp. Antihypertensive effect of beta-blockers administered once daily: 24 hour measurements. *Am. Heart J.* 1990; 120: 166–171.
15. Sau F., Seguro C., Pargentiono E. Chronology of regression of hypertensive ventricular hypertrophy (LVH) during antihypertensive therapy with beta-blockers. *Cardiologia* 1994; 39: 473–479.
16. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. NIH Publication 1997, nr 98–4080.
17. Badanie biodostępności acebutololu po doustnym podaniu preparatu Sectral (2 x 200 mg) oraz pojedynczej dawki acebutololu o przedłużonym działaniu (Abutol Long 400 mg Schwarz Pharma) na czczo i po posiłku. Raport badania z dnia 9.10.2000. Opracowanie: Kuźniar J., dane Schwarz Pharma.