

Wpływ nebiwololu na śmiertelność i częstość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych u starszych pacjentów z niewydolnością serca (SENIORS) — badanie randomizowane

Charakterystyka badania SENIORS

Opracowano na podstawie: Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J.S. i wsp.
Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur. Heart J. 2005; 26: 215–225.

Cel badania

Wyniki dużych randomizowanych badań klinicznych dowodzą, że stosowanie leków β -adrenolitycznych u pacjentów ze skurczową niewydolnością serca przynosi korzyści w postaci obniżenia wskaźników śmiertelności i częstości hospitalizacji. Jak wynika z metaanaliz, średnia wieku pacjentów włączonych do tych badań wynosiła około 63 lat. W większości kryterium wykluczenia stanowiła wartość frakcji wyrzutowej lewej komory powyżej 40%. Tymczasem rzeczywisty rozkład wieku i wielkość frakcji wyrzutowej w populacji chorych z niewydolnością serca są inne — w badaniach obserwacyjnych średnia wieku wynosi około 76 lat, a obok chorych z obniżoną frakcją wyrzutową liczną grupę stanowią chorzy z zachowaną funkcją skurczową lewej komory. Zatem istnieje potrzeba uzyskania danych dotyczących ewentualnych korzyści ze stosowania leków β -adrenolitycznych u starszych pacjentów z niewydolnością serca niezależnie od wartości frakcji wyrzutowej. Celem badania *Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with heart failure* (SENIORS) było określenie działania leku β -adrenolitycznego o właściwościach wazodylatacyjnych — nebiwololu — u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 70 lat) niezależnie od stopnia dysfunkcji skurczowej lewej komory.

Metodyka badania

Badanie SENIORS było wielośrodkowym, międzynarodowym badaniem randomizowanym, przeprowadzonym w grupach równoległych metodą podwójnie ślepej próby.

Kryteria włączenia obejmowały wiek ≥ 70 lat oraz jawną klinicznie przewlekłą niewydolność serca u pacjentów, którzy:

— w ostatnich 12 miesiącach byli hospitalizowani z udokumentowanym w karcie wypisowej rozpoznaniem zastoinowej niewydolności serca;

— w okresie 6 miesięcy poprzedzających randomizację mieli udokumentowaną frakcję wyrzutową lewej komory $\leq 35\%$;

Kryteria wyłączenia stanowiły:

— dołączenie do terapii niewydolności serca nowego leku w okresie 6 tygodni poprzedzających randomizację;

— zmiany w farmakoterapii dotyczącej chorób układu sercowo-naczyniowego w ciągu 2 tygodni poprzedzających randomizację;

— nieskorygowana wada zastawkowa jako zasadnicza przyczyna niewydolności serca;

— przeciwwskazania do przyjmowania lub stwierdzona wcześniej nietolerancja leków β -adrenolitycznych (np. częstość rytmu serca < 60 pobjężeń/minutę lub skurczowe ciśnienie tętnicze < 90 mm Hg);

- aktualnie trwająca terapia innymi lekami β -adrenolitycznymi;
- klinicznie istotna niewydolność wątroby lub nerek;
- przebyty w okresie ostatnich 3 miesięcy incydent naczyniowo-mózgowy;
- zaplanowany zabieg przezskórnej interwencji wieńcowej lub operacja kardiologiczna;
- inne poważne schorzenia o potencjalnym wpływie na przeżycie w okresie prowadzenia badania.

Wszystkich pacjentów leczono optymalnie według obowiązujących standardów terapii niewydolności serca. Chorych w sposób losowy włączano do grupy otrzymującej nebiwolol (w dawce początkowej 1,25 mg/d. zwiększanej co 1–2 tygodnie aż do osiągnięcia maksymalnej tolerowanej dawki: 2,5 mg, 5 mg lub 10 mg w okresie do 16 tygodni) lub placebo według podobnego schematu. Kolejne wizyty kontrolne zaplanowano po 4 i 6 miesiącach od randomizacji, a następnie co 3 miesiące (minimalny okres obserwacji 12 miesięcy).

Kryteria oceny były następujące:

1. pierwszorzędowe: złożone kryterium obejmujące zgon z jakiegokolwiek przyczyny lub hospitalizację z przyczyn sercowo-naczyniowych (czas do pierwszego zdarzenia);

2. drugorzędowe:

- zgon z jakiegokolwiek przyczyny,
- złożone kryterium obejmujące zgon z jakiegokolwiek przyczyny lub hospitalizację z jakiegokolwiek przyczyny,
- hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny,
- hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych,
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych,
- złożone kryterium obejmujące zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizację z przyczyn sercowo-naczyniowych,
- klasa czynnościowa według klasyfikacji NYHA,
- wynik 6-minutowego testu marszowego po 6 miesiącach leczenia.

Analizę prowadzono zgodnie z zasadą *intention-to-treat*, tj. według zamiaru leczenia. Dla poszczególnych kryteriów oceny osobno zastosowano model narażenia względnego Coxa, w którym główną zmienną stanowiło leczenie, z oceną zależności od wieku, płci i wielkości frakcji wyrzutowej. Wyniki uznawano za istotne statystycznie przy dwustronnym $p < 0,05$.

Wyniki

W okresie od września 2000 roku do grudnia 2002 roku do badania włączono 2128 pacjentów w 11 krajach. Do grupy otrzymującej nebiwolol włączono w sposób losowy 1067 pacjentów, a do grupy otrzy-

Tabela I. Skrócona charakterystyka pacjentów

Table I. Short characteristics of patients

Średni wiek (lata)	76
Płeć żeńska (%)	37
Odsetek chorych w II lub III klasie wg NYHA (%)	95
Średnia wartość frakcji wyrzutowej (%)	36
Frakcja wyrzutowa > 35% (%)	35
Częstość rytmu serca (pobudzenia/minutę)	79
Średnie ciśnienie tętnicze [mm Hg]	139/81
Choroba wieńcowa (%)	68
Przebyty zawał serca (%)	44
Nadciśnienie tętnicze (%)	62
Hiperlipidemia (%)	46
Cukrzyca (%)	26

mującej placebo — 1061 pacjentów. Obie grupy w momencie randomizacji nie różniły się istotnie pod względem żadnej ważnej cechy klinicznej. Niektóre dane wyjściowe dotyczące badanej populacji zestawiono w tabeli I.

Leczenie

Na koniec okresu ustalania dawki podtrzymująca dawka nebiwololu wynosiła średnio 7,7 mg (\pm 3,6). Dawkę dobową, nie niższą niż 5 mg nebiwololu, przyjmowało 80% pacjentów, a dawkę 10 mg 68% chorych. Przedwczesne zakończenie leczenia z przyczyn innych niż zgon odnotowano u 27% pacjentów w grupie przyjmującej nebiwolol i u 25% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. Częstość zdarzeń niepożądanych w grupie leczonej nebiwolelem nie przekraczała obserwowanej w grupie placebo. Wyjątek stanowiła bradykardia, którą obserwowano u 11% pacjentów w grupie nebiwololu w porównaniu z 3% w grupie placebo.

Obserwacja trwała średnio 21 miesięcy. Główne kryterium oceny, na które składały się śmiertelność całkowita i hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych, odnotowano u 332 pacjentów w grupie otrzymującej nebiwolol (31,1%) oraz u 375 pacjentów (35,3%) w grupie otrzymującej placebo [iloraz narażenia (HR, *hazard ratio*) 0,86; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,74–0,99; $p = 0,039$]. Zmniejszenie ryzyka bezwzględnego wyniosło 4,2%, co oznacza, że aby uniknąć jednego zdarzenia klinicznego, należy leczyć 24 pacjentów przez 21 miesięcy. Krzywe Kaplana-Meiera w gru-

pie aktywnego leczenia i w grupie placebo rozeszły się po około 6 miesiącach obserwacji i oddalały się od siebie do jej zakończenia. Nie stwierdzono istotnego efektu działania nebiwololu w zakresie głównego kryterium oceny w zależności od wieku, płci i frakcji wyrzutowej. Ogółem zmarło 169 pacjentów z grupy przyjmującej nebiwolol (15,8%) oraz 192 pacjentów z grupy otrzymującej placebo (18,1%) (HR = 0,88; 95% CI 0,71–1,08; p = 0,21).

Istotnie statystycznie zmniejszenie ryzyka obserwowano także w zakresie złożonego drugorzędowego kryterium obejmującego hospitalizację lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych — 28,6% w grupie przyjmującej nebiwolol oraz 33% w grupie otrzymującej placebo (HR = 0,84; 95% CI 0,72–0,98; p = 0,027).

Dyskusja

W dyskusji autorzy podkreślają, że we wcześniejszych dużych badaniach dotyczących blokady receptorów β -adrenergicznych u chorych z przewlekłą niewydolnością serca średni wiek pacjentów był znacznie niższy i wynosił około 63 lata, a średnia wartość frakcji wyrzutowej — około 25%. Do tych badań nie włączano pacjentów z frakcją wyrzutową powyżej 40%. Tymczasem rzeczywisty rozkład wieku i frakcji wyrzutowej w populacji chorych z niewydolnością serca jest inny — w badaniach obserwacyjnych średnia wieku wynosi około 76 lat, a obok chorych z obniżoną frakcją wyrzutową liczną grupę stanowią chorzy z zachowaną funkcją skurczową lewej komory. Badanie SENIORS dostarcza dowodów na korzyści wynikające z działania leków β -adrenolitycznych w zróżnicowanej populacji pacjentów w podeszłym wieku, z uwzględnieniem chorych z dysfunkcją lewej komory małego stopnia, a także pacjentów z zachowaną funkcją skurczową. Chorzy włączeni do badania SENIORS bardziej zatem przypominają ogólną populację pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca.

Względne ryzyko wystąpienia głównego kryterium oceny w grupie aktywnie leczonej w badaniu SENIORS wynosiło 0,85, co sugeruje, że redukcja ryzyka była mniejsza niż w poprzednich badaniach. Po przeprowadzeniu dodatkowej analizy nieujętej w protokole okazało się, że w podgrupie leczonych nebiwolem pacjentów w wieku poniżej mediany (< 75 lat) i z obniżoną frakcją wyrzutową (\leq 35%) stwierdzono zmniejszenie częstości głównego kryterium oceny o 27% oraz zmniejszenie całkowitej śmiertelności o 38%. Są to wyniki bardzo podobne do wyników poprzednich badań dotyczących wpły-

wu blokady receptorów β -adrenergicznych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca.

Autorzy wskazują na fakt, że u ludzi starszych ryzyko zgonu związane z zaawansowanym wiekiem może częściowo niwelować potencjalny korzystny wpływ leczenia. W tej grupie chorych wykazanie korzystnego wpływu jakiegokolwiek terapii może być trudne.

Według autorów na szczególną uwagę zasługuje stwierdzony w badaniu SENIORS niemal identyczny stopień zmniejszenia ryzyka u pacjentów z niską frakcją wyrzutową i u chorych z zachowaną czynnością skurczową lewej komory. W opinii autorów na tej podstawie nebiwolol można stosować u pacjentów z niewydolnością serca niezależnie od wielkości frakcji wyrzutowej.

Nebiwolol jest selektywnym antagonistą receptorów β_1 o właściwościach wazodylatacyjnych, które mogą zależeć od wpływu na uwalnianie tlenu azotu i zmniejszenia oporu obwodowego. Jednak mechanizmu korzystnego działania nebiwololu w niewydolności serca nie poznano do końca. Spośród potencjalnych mechanizmów autorzy wymieniają między innymi zmniejszenie napięcia ściany naczyń, zmniejszenie niekorzystnego pobudzenia neurohormonalnego i zmniejszenie częstości ostrych zdarzeń wieńcowych. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych podczas terapii β -adrenolitykami jest u chorych w podeszłym wieku większe w porównaniu z osobami młodszymi. W badaniu SENIORS u większości pacjentów w grupie otrzymującej nebiwolol (68%) stosowano maksymalną dawkę leku. Według autorów może to częściowo wynikać z właściwości wazodylatacyjnych nebiwololu. Wyników badania SENIORS nie należy więc odnosić do innych leków β -adrenolitycznych.

Cytowane przez autorów wyniki kilku badań wskazują, że u osób w podeszłym wieku β -adrenolityki stosowano znacznie rzadziej niż u młodszych pacjentów. Mogło to wynikać ze skąpych danych na temat skuteczności i tolerancji tych leków w grupie starszych osób. Autorzy wyrażają przekonanie, że badanie SENIORS może wpłynąć na zmianę podejścia do terapii niewydolności serca w tej grupie wiekowej.

W podsumowaniu autorzy stwierdzają, że nebiwolol, lek β -adrenolityczny o właściwościach wazodylatacyjnych, jest skutecznym i dobrze tolerowanym lekiem w terapii niewydolności serca u starszych pacjentów.

Łukasz Stolarczyk

Adres do korespondencji: dr med. Łukasz Stolarczyk
Wydawnictwo Via Medica
ul. Świętokrzyska 73
80-180 Gdańsk