

# Nebivolol — czwarty $\beta$ -adrenolityk do stosowania w niewydolności serca?

W lutowym numerze *European Heart Journal* ukazały się wyniki randomizowanego, prospektywnego, wielośrodkowego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, badania klinicznego *Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with heart failure* (SENIORS), prezentowane dotychczas jedynie ustnie na ostatnim kongresie europejskich kardiologów w Monachium w 2004 roku. Było to pierwsze tak szerokie badanie kliniczne oceniające wpływ  $\beta$ -blokady na rokowanie chorych z niewydolnością serca w wieku  $\geq 70$  lat. W populacji 2128 pacjentów z klinicznym rozpoznaniem niewydolności serca [hospitalizacja z powodu niewydolności serca w ciągu roku przed włączeniem do badania lub udokumentowana frakcja wyrzutowa lewej komory (EF, *ejection fraction*)  $\leq 35\%$ ; u wszystkich chorych po włączeniu do badania oceniano ponownie EF metodą echokardiograficzną] w średnim okresie obserwacji 21 miesięcy podawano nebiwolol — nowoczesny  $\beta$ -adrenolityk tzw. III generacji — 1067 osobom (w dawkach od 1,25 mg zwiększanych do dawki optymalnej wynoszącej 10 mg/d.) lub placebo 1061 pacjentom. Średni wiek chorych wynosił  $76 \pm 5$  lat, średnia EF wynosiła 36% (u ponad 1/3 chorych stwierdzano EF  $> 35\%$ ), u 68% osób wcześniej w wywiadzie stwierdzono chorobę wieńcową. Średnia osiągnięta dawka nebiwololu wyniosła 7,7 mg/d. Pierwszorzędowe kryterium oceny badania (śmiertelność całkowita oraz hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych) stwierdzono u 31,1% osób z grupy otrzymującej nebiwolol oraz u 35% osób z grupy przyjmującej placebo (redukcja o 14%; HR 0,86; 95% CI 0,74–0,99). Śmiertelność sercowo-naczyniowa i częstość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych zmniejszyły się w grupie nebiwololu o 16% (HR 0,84; 95% CI 0,72–0,98). Śmiertelność całkowita w 21-miesięcznej obserwacji — zredukowana w grupie osób przyjmujących nebiwolol o 12% — nie osiągnęła jednak istotności statystycznej (HR 0,88; 95% CI 0,71–1,08).

Przeprowadzenie badania SENIORS było możliwe z punktu widzenia etycznego — w erze standardowego leczenia  $\beta$ -adrenolitykiem w niewydolności

serca — ze względu na fakt, że dotychczasowe badania dotyczące stosowania bisoprololu, karwedilolu i metoprololu w niewydolności serca uwzględniały osoby młodsze „o jedną dekadę”, w średnim wieku około 63 lat, a z większości badań wyłączano pacjentów z EF powyżej 40%.

Uzyskany wynik w zakresie pierwszorzędowego kryterium oceny wydaje się korzystny — obliczony na jego podstawie *number-needed-to-treat* (NNT) wynosi 24, co oznacza, że należy leczyć 24 chorych w okresie obserwacji analogicznym do czasu trwania badania, aby uniknąć zgonu lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. Warto podkreślić, że efekt taki osiągnięto w populacji leczonej intensywnie innymi lekami o udowodnionym statusie terapeutycznym w niewydolności serca (średnio: 83% pacjentów przyjmowało inhibitory konwertazy angiotensyny, 7% antagonistów receptorów angiotensyny, 86% diuretyki, 39% preparaty naporstnicy, 28% antagonistów aldosteronu). Wprawdzie nie osiągnięto redukcji w zakresie pojedynczego kryterium oceny badania — śmiertelności całkowitej — ale kształt krzywych Kaplana-Meiera pozwala postawić hipotezę, że byłoby to być może możliwe przy dłuższym okresie trwania obserwacji. W wyodrębnionej w toku analizy *post hoc* podgrupie badania SENIORS — pacjentów poniżej mediany wieku ( $< 75$  lat), z EF  $\leq 35\%$  (grupa odpowiadająca typowym chorym z dotychczas prowadzonych badań nad bisoprololem, karwedilolem czy metoprololem) stwierdzano bardzo znaczącą redukcję śmiertelności całkowitej, sięgającą 38% (HR 0,62; 95% CI 0,43–0,89). Może to świadczyć pośrednio, że nebiwolol jest co najmniej tak samo skuteczny w zmniejszaniu ryzyka zgonu u chorych z niewydolnością serca jak dotychczas przebadane leki  $\beta$ -adrenolityczne.

Wnioskowanie takie, oparte na pośrednich przesłankach, usprawiedliwia obiektywnie mniejsze korzyści z przyjmowania nebiwololu w stosunku do innych  $\beta$ -adrenolityków przebadanych dotychczas w niewydolności serca. Warto jednak pamiętać o specyficznej populacji badania SENIORS — osobach w wieku bardzo podeszłym (u których strategia nakierowana na przedłużenie życia nie jest kryterium

oceny łatwym do osiągnięcia) i w dużym stopniu z mało upośledzoną funkcją lewej komory (w przypadku których, prawdopodobnie, rokowanie jest o wiele lepsze niż w klasycznej skurczowej niewydolności serca).

W badaniu zwraca również uwagę bardzo dobra tolerancja leku (80% osób w grupie nebiwololu osiągnęło dawki  $\geq 5$  mg/d., 68% — dawkę docelową 10 mg/d.; przerwanie terapii nebiwolem z powodu nietolerancji jego najmniejszych dawek stwierdzano zaledwie u 2,2% osób *vs.* 0,8% w grupie placebo).

Podsumowując, zastosowanie w badanej grupie osób w 8. i 9. dekadzie życia nowoczesnego  $\beta$ -adrenolityku III generacji (podobnie jak w wypadku karwedilolu — dodatkowe właściwości wazodylatoryjne, stymulowanie uwalniania tlenu azotu z komórek śródbłonna, inne cechy plejotropowe), podawanego raz dziennie, znamienne zmniejszało częstość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonów. Osobiście sędzę, że badanie SENIORS stanowi wystarczający argument merytoryczny do zarejestrowania niewydolności serca jako nowego wskazania terapeutycznego dla stosowania nebiwo-

lolu, a dla lekarzy praktyków — do odważnego i pozbawionego wątpliwości stosowania  $\beta$ -blokady u wszystkich osób w wieku podeszłym bez przeciwwskazań, z szerokim spektrum uszkodzenia funkcji skurczowej i/lub rozkurczowej lewej komory. Wydaje się również, że badanie SENIORS, przeprowadzone w latach 2000–2003, którego Komitetowi Sterującemu przewodniczyli najwybitniejsi eksperci w dziedzinie niewydolności serca — Philip Poole-Wilson oraz Andrew Coats, zamyka erę wielkich badań klinicznych nad  $\beta$ -blokadą w niewydolności serca, w których stosowano placebo.

**Krzysztof J. Filipiak**

I Katedra i Klinika Kardiologii AM w Warszawie,  
Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej  
i Klinicznej AM w Warszawie

---

Adres do korespondencji: dr med. Krzysztof J. Filipiak  
I Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej  
Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej  
Akademii Medycznej  
ul. Banacha 1a  
02-097 Warszawa