

Przegląd randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych w grupie osób w wieku podeszłym

W niniejszym przeglądzie omawiane są wyniki badań klinicznych pierwotnie projektowanych w populacji po 65 roku życia lub sub-analzy i meta-analzy badań klinicznych wykonywanych w szerszych populacjach wiekowych, a dotyczących osób w wieku podeszłym.

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii bisoprololem i karwedilolem u pacjentów w podeszłym wieku z niewydolnością serca - badanie CIBIS-ELD

Comparison of the efficacy and safety of bisoprolol and carvedilol in elderly patients with heart failure – the CIBIS-ELD trial

Marcin Barylski¹, Maciej Ciebiada²

¹ Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

² Klinika Pneumonologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

W terapii niewydolności serca zatwierdzone są beta-adrenolityki o różnych profilach farmakologicznych, ale nadal stosowane są one zbyt rzadko lub w zbyt małych dawkach. Celem badania CIBIS-ELD było porównanie tolerancji i skuteczności klinicznej dwóch beta-adrenolityków u starszych chorych z niewydolnością serca z zachowaną lub upośledzoną frakcją wyrzutową lewej komory. W badaniu nie wykazano zwiększonej tolerancji na żaden z beta-adrenolityków. Stosowanie bisoprololu znacznie częściej wiązało się ze zmniejszeniem częstotliwości rytmu serca oraz z częstszymi objawami ubocznymi bradykardii ograniczającymi zwiększanie dawek. Z kolei zażywanie karwedilolu częściej prowadziło do redukcji natężonej objętości wydechowej, jak również do objawów ubocznych związanych z układem oddechowym, które jednak nie uniemożliwiały zwiększania dawki leku. Klinicyści powinni dobrać dawkę leku poprzez jej stopniowe zwiększanie indywidualnie dostosowane do potrzeb chorego. U pacjentów z wolnym rytmem serca preferowany powinien być karwedilol, zaś u osób z chorobami płuc bisoprolol. *Geriatrics 2012; 6: 1-4.*

Słowa kluczowe: niewydolność serca, beta-adrenolityk, podeszły wiek, tolerancja, dawka docelowa, czynność płuc

Abstract

Various beta-adrenolytics with distinct pharmacological profiles are approved in heart failure, yet they remain underused and underdosed. The aim of the CIBIS-ELD study was to compare the tolerability and clinical effects of two proven beta-adrenolytics in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction. Overall tolerability to target doses was comparable. The use of bisoprolol resulted in greater reduction of heart rate and more, dose-limiting, bradycardic adverse events. The use of carvedilol led to a reduction of forced expiratory volume and more, non-dose-limiting, pulmonary adverse events. It appears that clinicians should follow an individualized, slower, titration scheme. For patients with low resting heart rates, physicians might prefer prescription of carvedilol, and for patients with lung disease, the favourable beta-blocker might be bisoprolol. *Geriatrics 2012; 6: 1-4.*

Keywords: heart failure, beta-adrenolytic drug, old age, tolerability, target dose, lung function

Wprowadzenie

Przewlekła niewydolność serca (NS) wiąże się z dużą śmiertelnością, zachorowalnością, znacznym pogorszeniem jakości życia oraz stanowi niemałe obciążenie dla całego systemu zdrowia [1]. W 3 dużych badaniach klinicznych obejmujących prawie 9000 pacjentów ze skurczową NS udowodniono 30% redukcję śmiertelności oraz 40% zmniejszenie częstości hospitalizacji w odniesieniu do trzech beta-adrenolityków: bisoprololu, karwedilolu i bursztynianu metoprololu [2-4].

Z kolei inne badania wykazały, że jedynie 20-40% chorych z NS przyjmuje beta-adrenolityki, a średnia dawka leku stanowi zaledwie połowę dawki zalecanej [5, 6]. Taka sytuacja może być wynikiem wcześniejszych przeciwwskazań do stosowania beta-adrenolityków w NS, z drugiej zaś strony, może odzwierciedlać brak tolerancji beta-adrenolityków u chorych, którzy są zazwyczaj w podeszłym wieku, mają wiele współistniejących schorzeń i przyjmują szereg innych leków. Warto również zauważyć, że wiele poprzednich prób klinicznych z beta-adrenolitykami, obejmowało pacjentów z niewydolnością serca, którzy byli młodsi (średni wiek 61-64 lata) niż ci spotykani w codziennej praktyce (średni wiek 71-75 lat) [2-4, 7, 8].

Cel badania i rodzaj protokołu

Celem badania CIBIS-ELD (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study in ELDerly) było porównanie tolerancji dwóch najczęściej stosowanych beta-adrenolityków (bisoprololu i karwedilolu) u pacjentów w podeszłym wieku z niewydolnością serca z zachowaną lub upośledzoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) [9]. CIBIS-ELD jest pierwszym, randomizowanym badaniem z podwójnie ślepej próbą, którego pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła tolerancja bisoprololu i karwedilolu stosowanych w zalecanych dawkach docelowych [9].

Drugorzędowymi punktami końcowymi były: odsetek osiągniętych dawek docelowych na końcu badania i dawka osiągnięta przed pierwszym błędem miareczkowania. Do klinicznych drugorzędowych punktów końcowych zaliczono:

- stopień klasyfikacji NYHA,
- częstotliwość rytmu serca,
- ciśnienie krwi (mierzone podczas każdej wizyty przed zmianieniem dawki),
- LVEF,

- ocenę funkcji rozkurczowej,
- próbę 6-minutowego marszu,
- objętość wydechową pierwszosekundową (FEV₁),
- punktację uzyskaną z ankiety QoL (SF36) dotyczącej zdrowia fizycznego, jak też statusu psychospołecznego. Ankietę wypełniano na zakończenie badania.

Badana populacja i rodzaj zastosowanej interwencji

Do badania zakwalifikowano 883 chorych z 41 ośrodków europejskich. Rekrutacja do badania trwała od kwietnia 2005 do kwietnia 2008 r. Ostatecznie włączono 876 chorych. Przyjęto następujące kryteria włączenia: wiek \geq 65 lat, objawowa przewlekła NS w klasie \geq II wg NYHA lub LVEF \leq 45%.

W chwili rozpoczęcia badania chorzy nie mogli przyjmować beta-adrenolityków lub stosowali \leq 25% rekomendowanej dawki bądź odpowiadającą jej dawkę innego leku.

W projekcie nie wzięły udziału osoby, u których stwierdzono przeciwwskazania do stosowania beta-adrenolityków, takie jak: hipotonia (skurczowe ciśnienie krwi w spoczynku $<$ 90 mmHg), ciężka choroba płuc lub ciężka postać astmy, częstotliwość rytmu serca $<$ 55/min, blok zatokowo-przedsienny II lub III stopnia (bez stymulatora) bądź zespół chorej zatoki [9].

Po rekrutacji pacjentów przydzielono w sposób randomizowany do dwóch grup przyjmujących odpowiednio: bisoprolol lub karwedilol. Podczas fazy wstępnego ustalenia dawki leków wizyty chorych u lekarza zaplanowano co 2 tygodnie. Według schematu miareczkowania opartego na wytycznych European Society of Cardiology (ESC) z 2005 r. podczas każdej wizyty podwajano dawkę leku tak, aby w ciągu 6 tygodni osiągnąć próg 10 mg bisoprololu raz na dobę oraz 25 mg karwedilolu 2 razy na dobę (dla pacjentów z masą ciała $>$ 85 kg 50 mg 2 razy na dobę w ciągu 8 tygodni). W razie potrzeby badacze mogli zredukować dawkę lub opóźnić jej podwojenie. Następnie przez 4 tygodnie trwała faza podtrzymująca. Końcowa wizyta odbywała się po 10 tygodniach (12 tyg. dla pacjentów z masą ciała $>$ 85 kg). Wybrane cechy wyjściowej charakterystyki badanej populacji przedstawiono w tabeli 1 [9].

Tabela 1. Badanie CIBIS-ELD - wybrane cechy wyjściowej charakterystyki badanej populacji [9]

	Wszyscy pacjenci (n=876)	Bisoprolol (n=431)	Karwedilol (n=445)
Kobiety, n (%)	329 (38)	167 (39)	162 (36)
Średni wiek (lata)	72,8	72,9	72,7
Klasa NYHA, n (%)			
I	34 (4)	15 (4)	19 (4)
II	575 (66)	272 (63)	303 (68)
III	258 (30)	139 (32)	119 (27)
IV	9 (1)	5 (1)	4 (1)
Hospitalizacja z powodu NS w ciągu ostatnich 12 miesięcy, n (%)	314 (36)	143 (33)	171 (38)
Średnia częstość rytmu serca/min	73	74	73
Średnie ciśnienie tętnicze (mmHg)			
skurczowe	137	137	137
rozkurczowe	80	80	80
Średnia LVEF (%)	42	42	42
LVEF > 45%, n (%)	250 (29)	123 (29)	127 (29)
Dystans w trakcie 6-minutowego marszu (m)	322	319	325
Mediana NT-pro-BNP (pg/ml)	609	596	630
Średnia FEV1 (ml)	2192	2185	2197
Nadciśnienie tętnicze, n (%)	724 (83)	353 (82)	371 (84)
Cukrzyca, n (%)	223 (26)	107 (25)	116 (26)
Hiperlipidemia, n (%)	548 (63)	261 (61)	287 (65)
Choroba naczyń obwodowych lub udar, n (%)	121 (14)	59 (14)	62 (14)
Migotanie przedsionków, n (%)	164 (19)	83 (19)	81 (18)
POChP, n (%)	65 (7)	28 (7)	37 (8)
Dysfunkcja nerek (GFR < 60), n (%)	338 (39)	165 (38)	173 (39)
Depresja, n (%)	73 (8)	34 (8)	39 (9)

Wyniki badania

Nie zaobserwowano znaczących różnic między grupami w charakterystyce pacjentów. Nie wykazano zwiększonej tolerancji na żaden z beta-adrenolityków. Pierwszorzędowy punkt końcowy osiągnęło 24% chorych z grupy bisoprololu i 25% chorych z grupy karwedilolu ($p = 0,64$). Ogólnie u 31% chorych udało się osiągnąć pełną tolerowaną dawkę, a 55% pacjentów tolerowało dawkę równą co najmniej połowie dawki docelowej [9].

Średnia dzienna dawka, którą udało się osiągnąć do czasu obserwacji, wynosiła 5,0 mg bisoprololu

i 23,9 mg karwedilolu dla pacjentów z masą ciała ≤ 85 kg (47,7 mg dla chorych > 85 kg). Łącznie 668 (75,7%) osób nie osiągnęło pierwotnego punktu końcowego i doświadczyło co najmniej 1 błędu miareczkowania.

Stosowanie bisoprololu znacznie częściej wiązało się ze zmniejszeniem częstości rytmu serca (dostawiana różnica średnich 2,1 uderzeń/min; $p = 0,008$) oraz z częstszymi objawami ubocznymi bradykardii ograniczającymi zwiększanie dawek (16 v. 11%; $p = 0,02$). Do sercowych działań niepożądanych zaliczono spadek częstości rytmu serca < 55 uderzeń/min lub < 60 uderzeń/min, ale gdy spadek wynosił $> 15\%$ [9].

Z kolei zażywanie karwedilolu częściej prowadziło do redukcji FEV₁ (dostosowana różnica średnich 50 ml; p = 0,03), jak również do objawów ubocznych związanych z układem oddechowym, które jednak nie uniemożliwiały zwiększania dawki leku (10 v. 4%; p < 0,001). Do płucnych działań niepożądanych należały: zmiana FEV₁ o ≥ 20% lub objawy kliniczne, takie jak trudności w oddychaniu, zaburzenia obturacyjne i skurcz oskrzeli [9].

W grupie karwedilolu zaobserwowano więcej epizodów niedokrwiistości (12 v. 7%; p < 0,01). Innymi efektami ubocznymi beta-adrenolityków niewykazujących różnic między grupami były: pogorszenie w zakresie NS, niedociśnienie, hospitalizacja i zgon.

Do przyczyn ustalenia zbyt niskiej dawki końcowej, zbyt wolnego zwiększania dawki bądź odstawienia leku zaliczono: redukcję częstotliwości rytmu serca ≤ 60 uderzeń/min (n = 70; 8,0%), obniżenie ciśnienia skurczowego ≤ 100 mmHg i rozkurczowego ≤ 60 mmHg (n = 21; 2,4%), przyczyny logistyczne (n = 14; 1,6%) oraz odmowę pacjenta przyjmowania leku z nieświadomego powodu (n = 31; 3,5%). Podczas trwania badania jednakowej poprawie w obu grupach uległy: wydolność serca wg NYHA, LVEF, próba 6-minutowego marszu i QoL. Również wartości ciśnienia krwi obniżyły się w podobnym stopniu [9].

Komentarz Autorów

W badaniu CIBIS-ELD nie wykazano znaczącej różnicy w tolerancji bisoprololu i karwedilolu u starszych osób z NS. Należy jednak zwrócić uwagę na działania niepożądane tych dwóch beta-adrenolityków. I tak, bradykardię częściej stwierdzano w grupie bisoprololu, podczas gdy pacjenci otrzymujący karwedilol byli bardziej narażeni na komplikacje związane z układem oddechowym. Dlatego też wydaje się, że klinicyści powinni dobierać dawkę leku poprzez jej stopniowe zwiększanie indywidualnie dostosowane do potrzeb chorego.

U pacjentów z wolnym rytmem serca preferowany powinien być karwedilol, zaś u osób z chorobami płuc bisoprolol.

Adres do korespondencji:

Marcin Barylski

Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji
Kardiologicznej

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Pl. Hallera 1; 90-647 Łódź

☎ (+48 42) 639-30-80

✉ mbarylski3@wp.pl

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Piśmiennictwo

1. McMurray JJ, Stewart S. Heart failure: epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000;83:596-602.
2. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
3. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
4. Packer M, Fowler MB, Roecker EB i wsp. Effect of Carvedilol on the Morbidity of Patients with Severe Chronic Heart Failure: Results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194-9.
5. Calvert MJ, Shankar A, McManus RJ. Evaluation of the management of heart failure in primary care. *Fam Pract* 2009;26:145-53.
6. Komajda M, Follath F, Swedberg K i wsp.; Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The Euroheart Failure Survey programme - a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe: Part 2: treatment. *Eur Heart J* 2003;24:464-74.
7. Cleland JG, Swedberg K, Follath F i wsp.; Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The EuroHeart Failure Survey programme - a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe: Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003;24:442-63.
8. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG i wsp.; Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or metoprolol European trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
9. Dungen HD, Apostolovic S, Inkrot S i wsp. Titration to target dose of bisoprolol vs carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. *Eur J Heart Fail* 2011;13:670-80.