

## 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-analizy i meta-analizy badań klinicznych wykonywanych w szerszych populacjach wiekowych, a dotyczących osób w wieku podeszłym.

### Zastosowanie wysoce selektywnego beta-adrenolityku III generacji w leczeniu niewydolności serca u osób w wieku podeszłym - wyniki badania SENIORS

#### *Therapy with highly selective beta-adrenolytic drug of the third generation in elderly with heart failure - the results of the SENIORS study*

Marcin Barylski<sup>1</sup>, Maciej Banach<sup>2</sup>,

<sup>1</sup> Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>2</sup> Zakład Nadciśnienia Tętniczego, Katedra Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

## Streszczenie

Niewydolność serca jest ważnym problemem opieki zdrowotnej. W Europie liczba chorych z dysfunkcją serca sięga już prawie 10 mln, a w Polsce znacznie przekracza 0,5 mln. Niewydolność serca jest zespołem klinicznym, cechującym się niedostateczną perfuzją tkanek obwodowych, zaburzeniami regulacyjnymi oraz retencją płynów. Poprawa kurczliwości serca jest jednym z głównych celów terapeutycznych u pacjentów z zaburzeniem czynności lewej komory. Na podstawie opublikowanych dotychczas wielośrodkowych, randomizowanych badań klinicznych możemy z całą pewnością powiedzieć, że beta-blokery są lekami pierwszego rzutu w leczeniu niewydolności serca. Opublikowane w 2005 roku wyniki badania SENIORS (*Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with heart failure*) wykazały, że stosowanie nebiwololu (beta-blokera o właściwościach naczyniorozszerzających) u pacjentów w wieku podeszłym z niewydolnością serca, w istotny sposób zmniejsza ryzyko zgonu lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. *Geriatrics* 2010; 4: 55-59.

Słowa kluczowe: SENIORS, nebiwolol, niewydolność serca

## Summary

Heart failure is a very important problem in health care system. In Europe there are almost 10 millions and in Poland half a million patients with left ventricular dysfunction. Heart failure is a clinical disorder characterized by insufficient perfusion of peripheral tissues and fluid retention. Improvement of heart contractility is one of the major therapeutic aims among patients with left ventricular dysfunction. Basing on many multicenter, randomized clinical trials, we can surely state that beta-blockers are first-line treatment of heart failure. The results of the SENIORS study (*Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with heart failure*) published in 2005, showed that treating elderly patients with heart failure with nebiwolol (a beta-blocker with vasodilating properties), reduces the composite risk of all cause mortality or cardiovascular hospital admission compared with placebo. *Geriatrics* 2010; 4: 55-59.

Keywords: SENIORS, nebiwolol, heart failure

## Wprowadzenie

Niewydolność serca (NS) jest coraz poważniejszym problemem opieki zdrowotnej. Liczba chorych z NS sięga w Europie już prawie 10 mln, a w Polsce znacznie przekracza 0,5 mln. Szacuje się, że w Europie chorobowość na niewydolność serca wynosi średnio od 0,3 do 1,9 proc., natomiast w grupie chorych po 65. roku życia ponad 10 proc. Zapadalność waha się od 1 do 5 na 1 000 osób na rok wśród pacjentów do 45. roku życia i ulega podwojeniu w każdej następnej dekadzie życia. W zależności od stopnia zaawansowania choroby, roczna przeżywalność chorych wynosi 40-80 proc. (w IV klasie wg NYHA - *New York Heart Association*, nawet poniżej 40 proc.). Dlatego rokowanie u chorych z niewydolnością serca jest podobne do rokowania w chorobie nowotworowej. Około 50 proc. przypadków niewydolności serca stanowią pacjenci z chorobą niedokrwienną, współistniejącą często z nadciśnieniem tętniczym, a 4 do 30 proc. pacjenci z izolowanym nadciśnieniem tętniczym. Pozostałe 20-40 proc. to pacjenci z kardiomiopatią rozstrzeniową [1].

Istnieją obecnie jednoznaczne dowody, że beta-blokery, podobnie jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I), znamienne zmniejszają śmiertelność i częstość nagłych zgonów oraz łagodzą objawy u chorych z niewydolnością serca. Po ostrym (np. w wyniku zawału serca) lub przewlekłym (np. spowodowanym nadciśnieniem tętniczym) uszkodzeniu mięśnia sercowego, zwiększa się aktywność układu renina-angiotensyna i współczulnego układu nerwowego. Aktywacja układu współczulnego może przyspieszać remodeling lewej komory, pogarszać czynność serca i obniżać próg pojawiania się zagrażających życiu arytmii. Beta-blokery powodują korzystne zmiany w budowie i czynności komór poprzez zmniejszenie szkodliwego wpływu nadmiernego i przewlekle wzmożonego adrenergicznego pobudzenia mięśnia sercowego. Do innych korzystnych działań należą: zwolnienie rytmu serca i obniżenie ciśnienia tętniczego, hamowanie układu renina-angiotensyna, zmniejszenie częstości występowania arytmii przedsionkowych i komorowych oraz przeciwdziałanie niedokrwieniu [2].

Istnieją pewne wątpliwości co do tolerancji leków beta-adrenolitycznych u osób w podeszłym wieku. Także dlatego, że wraz z wiekiem rośnie liczba przeciwwskazań do stosowania tej grupy leków. Dodatkowo chorzy w podeszłym wieku często nie są włączani do dużych badań klinicznych, wobec czego lekarze

zmuszeni są do ekstrapolacji wyników badań na tę specyficzną grupę. Odpowiedź na powyższe pytania i wątpliwości przyniosły wyniki badania SENIORS (*Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with heart failure*), określającego wpływ nebiwololu na rokowanie u pacjentów z niewydolnością serca po 75. roku życia. Było to pierwsze, tak szerokie badanie kliniczne oceniające wpływ beta-blokady na rokowanie chorych z niewydolnością serca w wieku  $\geq 70$  lat.

## Cel badania i rodzaj protokołu

Badanie SENIORS było badaniem prospektywnym, randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą, wielośrodkowym, przeprowadzonym metodą grup równoległych, do którego zrekrutowano chorych z kilkunastu ośrodków w 11 krajach w Europie w okresie od sierpnia 2000 do grudnia 2002 [3].

Pierwotny punkt końcowy stanowiła całkowita śmiertelność sercowo-naczyniowa lub hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Dodatkowy punkt końcowy stanowił: zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgon lub hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny, zgon z jakiegokolwiek przyczyny lub hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny. Definicja hospitalizacji obejmowała przyjęcie do szpitala na  $\geq 24$  godziny, z wyjątkiem przyjęć planowych [3].

## Badana populacja i rodzaj zastosowanej interwencji

Przeprowadzenie badania SENIORS było możliwe z punktu widzenia etycznego - w erze standardowego leczenia beta-adrenolitykiem w NS - ze względu na fakt, że dotychczasowe badania nad bisoprololem, karwedilolem i metoprololem w NS, uwzględniały osoby młodsze „o jedną dekadę”, w średnim wieku około 63 lat, a z większości badań wyłączano pacjentów z EF  $> 40\%$ .

Kryteria kwalifikujące do badania SENIORS stanowiły: wiek 70 lat, przewlekła niewydolność serca (PNS) w wywiadach oraz jedno z następujących kryteriów: hospitalizacja w ciągu ostatnich 12 miesięcy z powodu niewydolności serca lub udokumentowana frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF - *Left Ventricle*

Tabela 1. Wyjściowa charakterystyka pacjentów włączonych do badania SENIORS [3]

wiek	76 lat
mężczyźni	63%
klasa wg NYHA	
I	3%
II	56%
III	39%
IV	2%
LVEF (mediana)	34%
LVEF ≤35% (odsetek chorych)	65%
LVEF >35% (odsetek chorych)	35%
częstotliwość rytmu serca	79 p/min
ciśnienie tętnicze	139/81 mmHg
palenie tytoniu	5%
choroba wieńcowa w wywiadach	68%
przebyty zawał serca	44%
przebyta PCI	4%
przebyte CABG	9%
nadciśnienie tętnicze	62%
hiperlipidemia	46%
migotanie przedsionków	35%
cukrzyca	26%
przyjmowane leki	
diuretyki	86%
inhibitory ACE	82%
antagoniści receptora angiotensynowego	7%
antagoniści aldosteronu	28%
glikozydy naporstnicy	39%
leki antyarytmiczne	13%
leki hipolipemizujące	21%
leki przeciwkrzepliwe	15%
kwas acetylosalicylowy	42%
antagoniści wapnia	11%
stężenie kreatyniny	103 μmol/l

Ejection Fraction) 35% rozpoznana w ciągu ostatnich 6 miesięcy [3].

Chorych przydzielano losowo do 2 grup, w których otrzymywali odpowiednio: nebiwolol lub placebo. Nebiwolol podawano początkowo w dawce 1,25 mg/d. Jeśli chory dobrze ją znosił, zwiększano dawkę stopniowo co 1-2 tygodnie (maks. w ciągu 16 tygodni) do 10 mg/d [3].

Kryteria wyłączenia stanowiły: wprowadzenie nowego leku z powodu PNS w ciągu ostatnich 6 tygodni, jakiegokolwiek zmiany stosowanych leków sercowo-naczyniowych w ciągu ostatnich 2 tygodni, PNS z powodu nieoperowanej wady zastawek, stosowanie beta-blokerów, znaczna niewydolność wątroby lub nerek, incydent naczyniowo-mózgowy w ciągu

ostatnich 3 miesięcy, planowana przezskórna (PCI) lub operacyjna (CABG) rewaskularyzacja wieńcowa, przeciwwskazania lub nietolerowanie beta-blokerów w przeszłości (częstotliwość rytmu serca <60 /min lub ciśnienie tętnicze skurczowe <90 mmHg) [3].

Wyjściowo badane grupy nie różniły się znamieniem pod względem cech demograficznych i klinicznych (Tabela 1).

## Wyniki badania

Do badania zakwalifikowano 2128 chorych: 1067 otrzymywało nebiwolol, a 1061 - placebo. Średni okres obserwacji wynosił 21 miesięcy. Średni wiek chorych wynosił 76±5 lat, średnia LVEF 36% (u ponad jednej

trzeciej chorych stwierdzano LVEF >35%), 68% osób miało uprzedni wywiad wieńcowy. Średnia dobową dawkę nebiwololu wynosiła 7,7 mg. W porównaniu z wartościami wyjściowymi średnie obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego wyniosło 6,3/4,2 mmHg w grupie nebiwololu i 4,3/2,4 mmHg w grupie placebo, a częstotliwość rytmu serca zmniejszyła się odpowiednio o 10,3 i 1,5 p/min [3]. W grupie nebiwololu, w porównaniu z grupą placebo, stwierdzono (Tabela 2):

- 14% redukcję śmiertelności całkowitej oraz hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (31,1% vs 35,3%; HR: 0,86; 95% CI: 0,74-0,99; p=0,039), przy czym różnice w częstości występowania składowych tego złożonego punktu końcowego nie były statystycznie istotne: ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (HR: 0,88; 95% CI: 0,71-1,08; p=0,21) i ryzyko hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR: 0,9; 95% CI: 0,76-1,06);
- podobną częstość zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (11,5% vs 13,7%; HR: 0,84; 95% CI: 0,66-1,07);
- 16% redukcję częstości zgonu lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (28,6% vs 33%; HR: 0,84; 95% CI: 0,72-0,98);
- podobną częstość hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny (33,6% vs 34,3%; HR: 0,96; 95% CI: 0,82-1,1);
- podobne ryzyko zgonu lub hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny (38,2% vs 41,8%; HR: 0,9; 95% CI: 0,78-1,02) [3].

Korzystny wpływ nebiwololu na główny punkt

końcowy pojawił się po 6 miesiącach i narastał z czasem leczenia.

Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na: wiek, płeć, LVEF, obecność cukrzycy w wywiadach i przebyty zawał serca - nie wykazała znamienych różnic pod względem głównego punktu końcowego [3]. W wyodrębnionej w toku analizy post hoc podgrupie badania SENIORS - pacjentów poniżej mediany wieku (<75 lat), z LVEF ≤35% (grupa odpowiadająca typowym chorym z dotychczas prowadzonych badań nad bisoprololem, karwedilolem czy metoprololem), stwierdzono mniejsze ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego (HR: 0,73; 95% CI: 0,56-0,96) oraz bardzo znaczącą redukcję śmiertelności całkowitej, sięgającą 38% (HR: 0,62; 95% CI: 0,43-0,89) [3]. Może to świadczyć pośrednio, że nebiwolol jest co najmniej tak samo skuteczny w zmniejszaniu ryzyka zgonu u chorych z NS jak dotychczas przebadane beta-adrenolityki.

Wnioskowanie takie, oparte na pośrednich przesłankach, usprawiedliwia obiektywnie mniejsze korzyści z przyjmowania nebiwololu w stosunku do innych beta-adrenolityków przebadanych dotychczas w NS. Warto jednak pamiętać o specyficznej populacji badania SENIORS - osobach w wieku bardzo podeszłym (u których, strategia nakierowana na przedłużenie życia nie jest łatwym do osiągnięcia punktem końcowym badania) i w dużym stopniu z mało upośledzoną funkcją lewej komory (w przypadku których,

Tabela 2. Nebiwolol w porównaniu z placebo w leczeniu PNS u chorych w podeszłym wieku, w średnim okresie 21 miesięcy [3]

Punkt końcowy badania	Placebo (%)	Nebiwolol (%)	RRR* (95% CI)	NNT** (95% CI)
zgon z jakiegokolwiek przyczyny lub hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych	35,3	31,1	12% (1-22)	24 (13-355)
zgon z jakiegokolwiek przyczyny	18,1	15,8	11% (od -7 do 27)	-
zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	13,7	11,5	15% (od -6 do 32)	-
hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych	26	24	9% (od -5 do 21)	-
zgon lub hospitalizacja (z przyczyn sercowo-naczyniowych)	33	28,6	13% (2-24)	23 (13-186)
hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny	34,3	33,6	3% (od -8 do 15)	-
zgon lub hospitalizacja (z jakiegokolwiek przyczyny)	41,8	38,2	8% (od -1 do 18)	-

\* RRR (*relative risk reduction, względne zmniejszenie ryzyka*) - część prawdopodobieństwa (ryzyka) wystąpienia niekorzystnego punktu końcowego „usunięta” w wyniku zastosowania określonej interwencji (leku lub zabiegu); \*\*NNT (*number needed to treat*) - liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu

prawdopodobnie, rokowanie jest o wiele lepsze niż w klasycznej skurczowej NS). W grupie nebiwololu, w porównaniu z grupą placebo, częstsza była bradykardia (11,1% vs 2,6%), a rzadsze - dławica piersiowa (4,9% vs 6,8%) i niestabilna dławica piersiowa (2,9% vs 4,2%). Według autorów badania efekt ten był związany z beta-blokadą. Inne objawy niepożądane były podobnie częste w obu grupach [3].

W badaniu zwraca również uwagę bardzo dobra tolerancja leku (80% osób w grupie nebiwololu osiągnęło dawki  $\geq 5$  mg/24 h, 68% - dawkę docelową 10 mg/24 h; przerwanie terapii nebiwolelem z powodu nietolerancji nawet jego najmniejszych dawek stwierdzano zaledwie u 2,2% osób vs 0,8% w grupie placebo) [3].

### Komentarz Autorów

Badanie SENIORS niewątpliwie wykazało, że zastosowanie w badanej grupie osób w ósmej i dziewiątej dekadzie życia nowoczesnego beta-adrenolityku III generacji, podawanego raz dziennie, w istotny sposób zmniejsza ryzyko zgonu lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Wynik ten jest bardzo istotny z kilku powodów: po pierwsze, niewydolność serca występuje zdecydowanie częściej u osób w podeszłym wieku niż u osób młodych i w średnim wieku, po drugie, lekarze boją się stosować beta-adrenolityki u pacjentów w zaawansowanym wieku, po trzecie, około połowa chorych w podeszłym

wieku z niewydolnością serca wraca do szpitala w ciągu trzech miesięcy od wypisania.

Badanie SENIORS stanowi istotny argument przemawiający za stosowaniem nebiwololu u osób z niewydolnością serca nie tylko w wieku podeszłym, a lekarzy praktyków przekonuje do odważnego i pozbawionego wątpliwości stosowania beta-blokady u wszystkich osób w podeszłym wieku bez przeciwwskazań, z szerokim zakresem uszkodzenia funkcji skurczowej i/lub rozkurczowej lewej komory [4].

Należy jednak pamiętać, że u pacjentów z innymi współistniejącymi z niewydolnością serca poważnymi schorzeniami nie należy oczekiwać zdecydowanej poprawy w zakresie wydłużenia życia lub zmniejszenia liczby hospitalizacji w wyniku stosowania beta-adrenolityków, ponieważ pierwsze efekty ujawniają się dopiero po kilku miesiącach ich stosowania, a w pełni są widoczne po około 2 latach. Rokowanie w momencie rozpoznania niewydolności serca u osób w podeszłym wieku jest bardzo poważne i tacy pacjenci wymagają szczególnej uwagi.

Adres do korespondencji:

Marcin Barylski

Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji  
Kardiologicznej

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

90-647 Łódź, ul. Pl. Hallera 1

Tel.: (+48 42) 639 30 80

E-mail: mbarylski3@wp.pl

### Piśmiennictwo

1. Kannel WB. Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Fail Rev* 2000;5:167-73.
2. Gheorghiadu M, Colucci WS, Swedberg K. Beta-blockers in chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:1570-5.
3. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebiivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-25.
4. McMurray J. Making sense of SENIORS. *Eur Heart J* 2005;26:203-6.