

Jak stosować furosemid w zdekompensowanej niewydolności serca?

Summary of the article:

Felker GM, Lee KL, Bull DA et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *Engl J Med*, 2011; 364: 797–805

Błażej Kozłowski

Międzyleski Szpital Specjalistyczny, Warszawa

Badanie DOSE było prospektywnym randomizowanym podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym oceniającym różne strategie dożylnego leczenia furosemidem u pacjentów z zaostrzeniem niewydolności serca (HF). Badanie przeprowadzono w okresie 03.2008–11.2009 w 26 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie. Środki finansowe pochodziły z *National Heart, Lung, and Blood Institute*. Do badania włączono 308 pacjentów z zaostrzeniem HF leczonym nie dłużej niż 24 h. Niewydolność serca rozpoznawano u pacjentów z dusznością wysiłkową, ortopnoe lub obrzękami obwodowymi przy współistnieniu co najmniej jednego z następujących objawów: osłuchowe cechy zastojów, obrzęki obwodowe, wodobrzusze, radiologiczne cechy zastojów w krążeniu małym. Dodatkowym warunkiem włączenia do badania były: wywiad wcześniejszego rozpoznania HF i leczenia doustnym diuretykiem pętlowym w dawce 80–240 mg furosemidu lub równoważnej przez co najmniej miesiąc przed hospitalizacją. Kryteriami wykluczającymi z badania były: hipotonia < 90 mm Hg, stężenie kreatyniny w surowicy > 3,0 mg/dl (265,2 μmol/l) oraz konieczność przyjmowania wazodylatorów dożylnych lub leków inotropowo-dodatnich innych niż digoksyna. Protokół badania nie wykluczał pacjentów przedszpitalnie leczonych diuretykami pętlowymi i tiazydem. Do badania włączono zarówno pacjentów z upośledzoną, jak i zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF).

Analizę przeprowadzono metodą *2-by-2 factorial design*. Pacjenci (n = 308) zostali podzieleni na grupy terapeutyczne stosujące niską (n = 151) i wysoką dawkę furosemidu (n = 157);

jednocześnie randomizacja określała sposób dawkowania furosemidu: w postaci bolusu *i.v.* co 12 h (n = 156) lub wlewu ciągłego *i.v.* (n = 152). W strategii niskiej dawki furosemid podawano drogą dożylną w dawce równej dawce przyjmowanej doustnie przed hospitalizacją. W strategii wysokiej dawki furosemid podawano drogą dożylną w dawce 2,5 × większej niż doustna dawka przed hospitalizacją. Członkowie zespołu terapeutycznego byli zaślepieni pod względem stosowanej terapii (wszyscy pacjenci otrzymywali zarówno bolus leku co 12 h, jak i ciągły wlew leku badanego, przy czym jeden z leków stanowiło placebo). Leczenie zgodne z randomizacją prowadzono przez 72 h. Po upływie pierwszych 48 h w zależności od odpowiedzi była możliwa modyfikacja dawki furosemidu: zwiększenie dawki o 50%, kontynuacja lub konwersja do leczenia doustnego. Po upływie 72 h schemat dalszego leczenia był określany przez lekarza prowadzącego, który pozostawał nieświadomy wcześniej stosowanej metody terapii.

Obserwację prowadzono do 60. dnia od randomizacji. Pierwotne punkty końcowe obejmowały skuteczność leczenia i jego bezpieczeństwo. Skuteczność terapii oceniano na podstawie globalnej oceny objawów wyrażonej w skali wzrokowo-analogowej. Pacjenci byli proszeni o umiejscowienie swojego samopoczucia na prostej, której granice wyznaczały punkty możliwie najgorszego i najlepszego samopoczucia. Wynik stanowiła odległość w milimetrach (0–100 mm) powyżej punktu wyznaczającego potencjalnie najgorsze samopoczucie. Ocenie poddawano pole pod krzywą wyznaczoną na podstawie wyników kolejnych badań wykonywanych do 72 h od włączenia do badania. Bezpieczeństwo leczenia oce-

Adres do korespondencji:

lek. Błażej Kozłowski, Międzyleski Szpital Specjalistyczny, ul. Bursztynowa 2, 04–749 Warszawa, e-mail: blazkz@yahoo.com

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

niano na podstawie zmiany stężenia kreatyniny w surowicy do 72 h od włączenia do badania.

Do wtórnych punktów końcowych należały: uczucie duszności oceniane w skali wzrokowo-analogowej, zmiana masy ciała, odsetek pacjentów wolnych od retencji płynów po 72 h (ośrodkowe ciśnienie żyłne < 8 cm, bez ortopnoe i maksymalnie śladowe obrzęki obwodowe), pogorszenie czynności nerek (wzrost kreatyniny o więcej niż 0,3 mg/dl), zaostrenie lub utrzymywanie się objawów HF, niepowodzenie leczenia, zmiany w stężeniach biomarkerów. Wyróżniono także złożony punkt końcowy obejmujący: zgon, rehospitalizację lub konsultację w izbie przyjęć w ciągu 60 dni od randomizacji, a także złożony punkt końcowy uwzględniający liczbę dni hospitalizacji lub zgon w ciągu 60 dni od randomizacji.

Charakterystyka grup była podobna. Średni wiek wynosił 66 lat, kobiety stanowiły 27%, pacjenci rasy czarnej — 25%. W ciągu poprzedzającego roku 74% osób było hospitalizowanych z powodu HF. Czynność nerek była umiarkowanie upośledzona [(średnie stężenie kreatyniny 1,5 mg/dl (132,6 μ mol/l)], NT-pro BNP wynosiło średnio 7439 pg/ml, LVEF wynosiła średnio 35%. Zachowaną czynność skurczową lewej komory (LVEF > 50%) stwierdzano u 27% pacjentów. Średni czas od wystąpienia objawów do randomizacji wynosił 14,6 h, a średni czas stosowania badanego leku — 65,3 h.

U pacjentów w grupie furosemidu podawanego w bolusie częściej niż w grupie ciągłego wlewu konieczne było zwiększenie dawki leku po 48 h (21% v. 11%; $p = 0,01$). Między powyższymi grupami nie stwierdzano istotnych różnic pod względem prawdopodobieństwa szybszego zakończenia leczenia dożylnego (22% v. 26%; $p = 0,44$). Średnia całkowita dawka furosemidu podana w ciągu 72 h wynosiła w grupie bolusu 592 mg, zaś w grupie ciągłego wlewu — 480 mg ($p = 0,06$). Pomędzy powyższymi grupami nie stwierdzano różnic pod względem globalnej oceny objawów ($p = 0,47$). Częstość występowania wtórnego punktu końcowego była także podobna. Grupy leczenia bolusem i ciągłym wlewem nie różniły się istotnie pod względem zmiany stężenia kreatyniny w surowicy po 72 h (0,05 v. 0,07 mg/dl; $p = 0,45$), w czasie całej hospitalizacji oraz po 60 dniach. Nie stwierdzano istot-

nych interakcji między poszczególnymi sposobami podaży furosemidu i jego dawkowania a częstością występowania pierwotnych punktów końcowych.

Leczenie wysoką dawką częściej niż niską dawką umożliwiało konwersję do leczenia doustnego po 48 h (31% v. 17%; $p < 0,001$). Leczenie niską dawką częściej wiązało się z koniecznością jej zwiększenia po 48 h (24% v. 9%; $p = 0,003$). Średnia całkowita dawka furosemidu podana w ciągu 72 h wynosiła odpowiednio 358 mg i 773 mg. Stwierdzano nieistotny statystycznie trend w kierunku większej poprawy w globalnej ocenie objawów w grupie wysokiej dawki ($p = 0,06$) oraz nieistotną statystycznie różnicę pod względem wartości kreatyniny ($p = 0,21$). Stosowanie wysokiej dawki furosemidu prowadziło do istotnie większej diurezy, redukcji masy ciała i szybszego ustąpienia duszności. Jednocześnie w grupie wysokiej dawki furosemidu częściej dochodziło do wzrostu kreatyniny o więcej niż 0,3 mg/dl (pierwotny punkt końcowy oceniający bezpieczeństwo). Wystąpił on u 23% pacjentów w grupie wysokiej dawki i 14% pacjentów w grupie niskiej dawki ($p = 0,04$). Mimo to w grupach niskiej i wysokiej dawki furosemidu nie stwierdzano istotnych statystycznie różnic pod względem zmiany stężenia kreatyniny w surowicy po 72 h (0,04 v. 0,08 mg/dl; $p = 0,21$), w czasie całej hospitalizacji oraz po 60 dniach.

W grupie wysokiej dawki w porównaniu z grupą niskiej dawki stwierdzano mniej poważnych zdarzeń niepożądanych (38% v. 50%; $p = 0,03$). Sposób podawania leku w bolusie lub w ciągłym wlewie nie wpływał na częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych (w obydwu grupach 44%). Średni czas hospitalizacji wynosił 5 dni i nie różnicował poszczególnych grup. Wtórny punkt końcowy w postaci zgonu, rehospitalizacji bądź konsultacji w izbie przyjęć w ciągu 60 dni od randomizacji występował z podobną częstością w poszczególnych grupach (42%). Grupy nie różniły się także pod względem liczby dni wolnych od zgonu i hospitalizacji.

Przedstawione badanie nie potwierdza wyższości podawania furosemidu w ciągłym wlewie dożylnym w zaostreniu niewydolności serca. Pozwala ono przyjąć strategię stosowania furosemidu w dwóch bolusach dożylnych w dawce $2,5 \times$ przewyższającej dotychczasową dawkę doustną.

Konflikt interesów: nie zgłoszono