

## Leczenie diuretyczne u pacjentów z zaostrzeniem objawów niewydolności serca



dr n. med. Katarzyna Kozar-Kamińska  
Klinika Niewydolności Serca i Transplantologii,  
Instytut Kardiologii, Warszawa

Opracowano na podstawie: Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med* 2011;364:797-805.

**D**ekompensacja przewlekłej niewydolności serca jest jedną z najczęstszych przyczyn hospitalizacji wśród pacjentów po 65. r.ż. Jednym z kluczowych elementów postępowania terapeutycznego w tej grupie chorych jest intensyfikacja terapii lekami moczopędnymi. Wytyczne dotyczące stosowania tych leków opierają się głównie na konsensusach ekspertów, a nie wynikach dużych badań klinicznych.

W prospektywnym badaniu DOSE (Diuretic Optimization Strategies Evaluation) oceniano różne metody terapii za pomocą leków moczopędnych u pacjentów z zaostrzeniem objawów niewydolności serca. Badanie przeprowadzono z randomizacją, z podwójnie ślepą i podwójnie pozorowaną próbą. Włączono do niego 308 pacjentów z ostrą niewydolnością serca hospitalizowanych w 26 ośrodkach w USA i Kanadzie. Losowo przydzielono ich do grupy leczonych furosemidem dożylnie w „małej” dawce (odpowiadającej dziennej dawce doustnej, tj. 80-240 mg/24h; średnio 131 mg/24h) lub „dużej” dawce (2,5-krotnie większej od dawki doustnej). Lek podawano w ciągłym wlewie dożylnym lub we wstrzyknięciach w odstępach 12-godzinnych. Po upływie 48-godzin od momentu włączenia do badania przeprowadzano ponowną ocenę stanu klinicznego pacjentów i dokonywano zmian w zastosowanym leczeniu moczopędnym.

Główny parametr końcowej oceny skuteczności obejmował określany przez pacjenta stopień nasilenia objawów niewydolności serca w ciągu 72 godzin od chwili włączenia do badania, natomiast główny parametr końcowej oceny bezpieczeństwa dotyczył zmiany stężenia kreatyniny w surowicy po 72 godzinach od momentu włączenia do badania.

Drugorzędowymi parametrami oceny końcowej były: duszność, zmiana masy ciała i utrata płynów, ustąpienie zastoju, pogorszenie czynności nerek w jakimkolwiek momencie terapii, nasilenie bądź utrzymywanie się objawów niewydolności serca, nieskuteczność terapii (nieustępująca niewydolność serca, pogorszenie wydolności nerek, zgon), zmiana stężenia biomarkerów oraz kliniczne punkty końcowe, w tym: całkowita liczba zgonów, ponownych hospitalizacji i wizyt na oddziale pomocy doraźnej, a także sumaryczny czas hospitalizacji lub zgonów w czasie 60 dni od momentu włączenia do badania.

Bez względu na sposób podawania leku moczopędnego (wstrzyknięcie v. ciągły wlew i.v.) i dawkę (mała v. duża) nie zanotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami przy ocenie głównego parametru oceny końcowej, aczkolwiek u pacjentów otrzymujących lek w większych dawkach zaobserwowano silną tendencję do szybszego ustępowania objawów niewydolności serca ( $p < 0,06$ ).

Stosowanie leku moczopędnego w dużej dawce prowadziło do większej utraty płynów i redukcji wyjściowej masy ciała, ale jednocześnie powodowało przejściowe zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. Pacjenci w tej grupie częściej otrzymywali doustny lek moczopędny już po 48 godzinach od rozpoczęcia leczenia (31% v. 17%,  $p < 0,001$ ). U pacjentów stosujących lek w małej dawce częściej zachodziła konieczność jej zwiększenia po 48 godzinach (24% v. 9%,  $p = 0,003$ ). Podobna zależność dotyczyła pacjentów otrzymujących lek moczopędny w formie wstrzyknięć dożylnych (21% v. 11%,  $p = 0,01$ ).

W 60-dniowej obserwacji nie wykazano różnicy pomiędzy grupami w ocenie zdarzeń klinicznych stanowiących parametry oceny końcowej.

### Komentarz:



prof. dr hab. med. Tomasz Zieliński  
Klinika Niewydolności Serca i Transplantologii,  
Instytut Kardiologii, Warszawa

Leki moczopędne to grupa leków, bez której trudno sobie wyobrazić terapię ciężkiej niewydolności serca. Warto zauważyć, że niedawno minęło 50 lat od wprowadzenia do praktyki klinicznej współczesnych leków moczopędnych, tj. diuretyków tiazydowych i pętlowych. Paradoksalnie, mimo że leki te są niezwykle często stosowane w leczeniu zastoinowej niewydolności serca, sposób terapii w większym stopniu opiera się na wiedzy patofizjologicznej i wieloletnim doświadczeniu klinicznym niż wynikach badań z randomizacją.

Ze względu na szybkość działania oraz utrudnione wchłanianie z przewodu pokarmowego w przypadku nasilenia objawów niewydolności serca preferuje się dożylną drogę podawania diuretyków pętlowych. Istnieją jednak wątpliwości, czy furosemid lepiej podawać w postaci powtarzanych wstrzyknięć, czy też w postaci ciągłych wlewów.

Próby stosowania furosemidu we wlewie ciągłym wynikają z tego, że po jednorazowym dożylnym podaniu początek jego działania występuje już po około 5 minutach, maksymalne działanie po 30-60 minutach, ale efekt diuretyczny trwa około 2 godzin, a także z wyników wcześniejszych prób leczenia odpornej niewydolności serca oraz zachęcających wyników badań obejmujących niewielkie grupy pacjentów.<sup>1,2</sup>

W marcowym wydaniu „The New England Journal of Medicine” Felker i wsp. przedstawiają wyniki badania klinicznego DOSE,<sup>3</sup> którego celem było sprawdzenie dwóch hipotez badawczych:

- Czy stosowanie wlewu ciągłego furosemidu ma przewagę nad podawaniem go w postaci dwóch wstrzyknięć co 12 godzin.
- Czy istnieje różnica w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania furosemidu w dawce dożylniej 2,5 razy większej v. równej dotychczas przyjmowanej doustnie.

Do badania włączono hospitalizowanych pacjentów z objawami wskazującymi na dekomensację przewlekłej niewydolności serca, z retencją płynów, którzy byli wcześniej leczeni lekami moczopędnymi (co najmniej 80 mg furosemidu/24 h). Wyłączono chorych wymagających leczenia inotropowego, z ciśnieniem skurczowym <90 mmHg lub stężeniem kreatyniny w surowicy >3 mg/dl.

Na podstawie tych kryteriów widać, że grupę badaną stanowili pacjenci z zaostrzeniem przewlekłej ciężkiej niewydolności serca, którzy już w momencie włączenia do badania byli bardzo intensywnie leczeni lekami moczopędnymi (średnia dawka dobowa przekraczała 3 tabletki furosemidu! [średnia dawka 131 mg/24h]). Potwierdzają to również inne cechy charakteryzujące grupę: 74% pacjentów w ciągu 12 miesięcy poprzedzających badanie było hospitalizowanych z powodu niewydolności serca, średnie stężenie NT-proBNP (N-końcowego fragmentu prohormonu peptydu natriuretycznego typu B) wynosiło 7439 pg/ml, a średnia frakcja wyrzutowa 35%.

Ponieważ stosowanie leków moczopędnych jest leczeniem objawowym, autorzy badania w przypadku głównego parametru oceny końcowej dla pomiaru skuteczności terapii przyjęli analogową wizualną skalę nasilenia objawów, a dla oceny bezpieczeństwa zmianę stężenia kreatyniny w surowicy w ciągu pierwszych 72 godzin od włączenia do badania.

Felker i wsp. nie wykazali różnic w zakresie głównych parametrów oceny końcowej, tj. nasilenia objawów oraz zmian stężenia kreatyniny, w zależności od sposobu podawania furosemidu (wlew v. powtarzane dawki). Nie uzyskano również istotnych statystycznie różnic w zakresie większości parametrów drugorzędowych. Autorzy zauważyli jednak, że pacjenci leczeni powtarzanymi dawkami furosemidu podawanymi dożylnie co 12 godzin częściej wymagali zwiększenia dawki po 48 godzinach niż pacjenci, u których stosowano ciągły wlew.

Jeżeli chodzi o weryfikację drugiej hipotezy badawczej, tj. porównanie grup leczonych dużą i mniejszą dawką furosemidu, autorzy stwierdzili, że skuteczniejsze jest stosowanie większej dawki. Wskazywał na to silniejszy trend w zakresie zmniejszenia natężenia objawów w analogowej skali wizualnej ( $p < 0,06$ ) i znamienne statystycznie różnice w częstości wcześniejszego włączenia leczenia doustnego oraz brak konieczności zwiększenia dawki furosemidu w ciągu 48 godzin, a także szybsza utrata masy ciała i mniejsza liczba zdarzeń niepożądanych. Niemniej w tej grupie pacjentów u większego odsetka osób odnotowano przejściowe pogorszenie czynności nerek zdefiniowane jako wzrost stężenia kreatyniny w surowicy o 0,3 mg/dl w ciągu 72 godzin leczenia (23% v. 14%).

Za ograniczenie pracy należy uznać wątpliwość, czy wybrany główny parametr oceny końcowej skuteczności leczenia, na podstawie którego określono niezbędną liczebność grupy badanej, jest dostatecznie czułym parametrem oceny, co zasygnalizowano w artykule redakcyjnym autorstwa Fonarowa.<sup>4</sup>

Zwraca również uwagę to, że w badanych grupach z ciężką niewydolnością serca intensywnie leczonych lekami moczopędnymi już przed przyjęciem do szpitala częstość stosowania innych leków należących do kanonu terapii przewlekłej niewydolności serca była mała ( $\beta$ -adrenolityki 83%, inhibitory ACE lub sartany około 64%, leki z grupy antagonistów aldosteronu zaledwie 28%). W pracy nie podano również dawek tych leków.

**Praktycznym przesłaniem wynikającym z badania DOSE jest to, że u pacjentów hospitalizowanych z powodu zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca z objawami retencji płynów leczenie furosemidem podawanym dożylnie w ciągłym wlewie lub w powtarzanych wstrzyknięciach charakteryzuje się podobną skutecznością i bezpieczeństwem. Skuteczność furosemidu w dużych dawkach będących ekwiwalentem 2,5-krotnej dawki leku przyjmowanego wcześniej doustnie jest większa, natomiast wymaga kontroli czynności nerek.**

#### Piśmiennictwo:

1. van Meyel JJ, Smits P, Dormans T, et al. Continuous infusion of furosemide in the treatment of patients with congestive heart failure and diuretic resistance. *J Intern Med* 1994;235:329-34.
2. Thomson MR, Nappi JM, Dunn SP, et al. Continuous versus intermittent infusion of furosemide in acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2010;16:188-93.
3. Felker GM, Lee KL, Bull AD, et al. Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med* 2011;364:797-805.
4. Fonarow GC. Comparative effectiveness of diuretic regimens. *N Engl J Med* 2011;364:877-8.