

Jak leczyć diuretykami chorych z niewydolnością serca?

Co wiemy, a czego nie wiemy po badaniu DOSE?

dr n. med. Piotr Rozentryt

III Katedra i Kliniczny Oddział Kardiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze



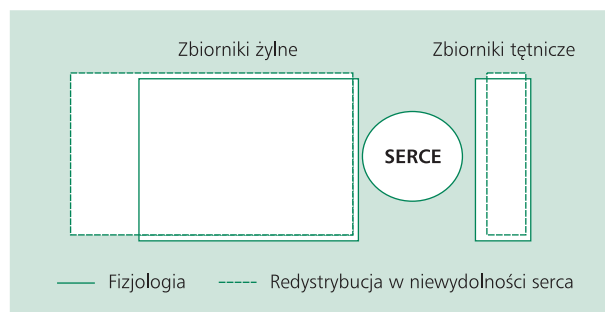
Diuretyki są od lat podstawą leczenia zdekompensowanej niewydolności serca. Mimo powszechnego stosowania praktyka ta nie ma wsparcia w badaniach klinicznych o dobrej jakości. Oparta jest przede wszystkim na wiedzy eksperckiej, a nie na dowodach naukowych. Strategia leczenia w różnych ośrodkach bardzo znacząco się

różni w zakresie zarówno dawek stosowanych leków, jak i taktyki ich podawania.

Badanie *Diuretics Optimisation Strategies Evaluation trial* (DOSE) jest pierwszą prospektywną randomizowaną próbą kliniczną, w której analizie poddano skuteczność i bezpieczeństwo 4 odmiennych strategii leczenia diuretykiem pętlowym pacjentów ze zdekompensowaną niewydolnością serca (HF) [1]. Wyniki tej próby klinicznej stawiają więcej pytań, niż udzielają rozstrzygających odpowiedzi i z pewnością badanie to jest pierwszym krokiem na długiej drodze ku optymalnemu zastosowaniu diuretyków w niewydolności serca. Nim jednak przystąpimy do komentarza wyników badania, warto zwrócić uwagę na pewne aspekty patofizjologiczne HF, które mogą istotnie wpływać na interpretację badania DOSE.

Przyczyną powstawania objawów klinicznych HF jest wielokierunkowa adaptacja ustroju do upośledzonej funkcji serca. Kluczowym elementem tej adaptacji jest redystrybucja między zbiornikami naczyniowymi, a następnie zwiększenie objętości płynu zewnątrzkomórkowego. Upośledzona funkcja serca powoduje zmniejszenie objętości płynu w zbiorniku tętnicznym. W następstwie aktywowane są różne systemy hormonalne (renina–angiotensyna–aldosteron, wazopresyna, endotelina i inne) oraz sympatyczny układ nerwowy w celu przywrócenia objętości zbiornika tętniczego. Wywołana przez wydzielone hormony zmiana funkcji ne-

rek promuje zatrzymywanie soli, a zwiększone pragnienie prowadzi do uzupełnienia wody i w efekcie do zwiększenia globalnej objętości płynu. Adaptacja ta nie zachodzi natychmiastowo, istotne klinicznie zwiększenie objętości płynu zewnątrzkomórkowego pojawia się po kilku godzinach od zadziałania bodźca. Znacznie wcześniejsze są zmiany oporu wielu obszarów naczyniowych, przede wszystkim tętnic (różne w zależności od obszaru naczyniowego), które powodują odmienną od fizjologicznej dystrybucję (redystrybucję) płynu zewnątrzkomórkowego [2]. Podtrzymywany jest przepływ przez najważniejsze organy i następuje przemieszczenie płynu do obszarów naczyniowych o najmniejszym oporze. Tym obszarem są naczynia żyłne. Konsekwencją tego stanu jest niedopełnienie zbiorników tętnicznych podtrzymujące neuroaktywację i przepełnienie zbiorników żylnych (ryc. 1). Na poziomie serca zwiększone ciśnienie napełniania pozwala przez jakiś czas utrzymać w spoczynku perfuzję narządową na wystarczającym poziomie. Jej niedostatek pojawia się w sytuacji zwiększania zapotrzebowania metabolicznego tkanek, czyli podczas wysiłku [3].



Rycina 1. Redystrybucja płynu zewnątrzkomórkowego w niewydolności serca

Adres do korespondencji:

dr n. med. Piotr Rozentryt, III Katedra i Kliniczny Oddział Kardiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca, ul. Szpitalna 2, 41–800 Zabrze, tel: +48 32 373 36 00, faks: +48 32 278 15 92, e-mail: p.rozentryt@sccs.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

Sytuacja ta jest odpowiedzialna za powstawanie zasadniczych objawów klinicznych HF, a redukcja nadmiernej objętości płynu zewnątrzkomórkowego jest od lat kluczowym elementem leczenia. W ostatnich latach ten element patofizjologii HF zyskuje na znaczeniu. Zauważono, że przekrwienie bierne różnych narządów, czynnościowo równoznaczne z ich tętnicznym niedokrwieniem, nie tylko pogarsza jakość życia, ale także bardzo obciąża rokowanie [4–6].

W różnych sytuacjach klinicznych przekrwienie narządowe może wynikać w różnym stopniu z akumulacji płynu i z jego narządowej redystrybucji. Przykładem może być obrzęk płuc w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego u chorego nigdy dotąd nieleczonego z powodu choroby serca i podobnie klinicznie wyglądający obrzęk płuc u chorego z ustalonym rozpoznaniem HF. W pierwszym przypadku przekrwienie płuc jest spowodowane redystrybucją płynu bez zwiększenia całkowitej objętości zewnątrzkomórkowej, w drugim — z nasileniem redystrybucji z już wcześniej zwiększoną objętością płynową. Ten aspekt patofizjologii ma duże znaczenie w różnych postaciach klinicznych HF w rozmaitych okresach jej ewolucji. W pierwszym przypadku leczenie diuretyczne, zmniejszając wielkość przestrzeni wodnej w płucach, prowadzi równocześnie do zubożenia w płyn innych obszarów naczyniowych (nerki, trzewia, mózg) z nierzadko niekorzystnymi następstwami. W drugim skuteczne zmniejszenie przestrzeni wodnej płucnej niekoniecznie prowadzi do deficytów w innych obszarach. To samo leczenie diuretyczne może być w obu przypadkach podobnie skuteczne w zakresie eliminacji objawów, ale zupełnie różne w zakresie bezpieczeństwa. W przypadku nadmiernej redukcji objętości płynu w obszarze nerek można mieć do czynienia z ich ostrym uszkodzeniem i wzrostem stężenia kreatyniny. Mechanizmy odpowiedzialne za lokalizację narządową nadmiaru płynu to przede wszystkim zmniejszenie kurczliwości serca i odruchowe zwiększenie oporu naczyniowego. Lokalizacja płucna płynu ma charakter wtórny, a więc interwencja poprawiająca kurczliwość (rewaskularyzacja) i wynikające z tego ograniczenie odruchów prowadzących do zwiększenia oporu systemowego są postępowaniem przyczynowym. Leczenie diuretyczne ma w tym przypadku przewagę czynnika czasu.

Różnice w dystrybucji płynu mogą mieć także charakter strukturalny. Na przykład u chorego z dużą niedokrwinną niedomykalnością mitralną, przy tej samej globalnej objętości płynu zewnątrzkomórkowego, dystrybucja płucna będzie prawdopodobnie znacznie zwiększona w porównaniu z osobą bez niedomykalności mitralnej. Innym przykładem może być redystrybucja trzewna u chorego z pierwotnym uszkodzeniem prawej komory w porównaniu z dominującą redystrybucją płucną u chorego po zawale serca. Jak widać z powyższych przykładów, w obrębie HF z upośledzoną kurczliwością może występować bardzo zróżnicowana dystrybucja nadmiaru płynu zewnątrzkomórkowego.

W przypadku HF z zachowaną czynnością skurczową sprawa wydaje się bardziej skomplikowana, a przyczyny retencji płynu i jej redystrybucji centralnej są znacznie mniej zrozumiałe. Wskazują na to różnice w cechach klinicznych tej postaci HF [7], a przede wszystkim nieskuteczność interwencji ograniczających neuroaktywację, które okazały się efektywne w skurczowej HF [8]. To właśnie sugeruje odmienność mechanizmów prowadzących do akumulacji i redystrybucji płynu zewnątrzkomórkowego.

Efektywność leczenia diuretycznego zależy od wielkości filtracji kłębuszkowej. Ta z kolei, poza wieloma innymi czynnikami, jest warunkowana wielkością przepływu krwi przez nerki (pojemność minutowa — mechanizm tętniczny) i centralnym ciśnieniem żylnym (mechanizm żylny) [9]. Odpowiedź na pytanie, czy skuteczność leczenia diuretycznego różni się w zależności od mechanizmu upośledzającego filtrację (tętniczny v. żylny) u chorych z HF nie jest ustalona. Otwarte pozostaje pytanie, czy bezpieczeństwo danej strategii leczenia diuretycznego może być różne w zależności od wymienionych odmienności.

Kryteria włączenia do badania DOSE obejmowały chorych bez z góry założonej frakcji wyrzutowej. Pacjenci mieli objawy zrekompensowanej HF, które rozpoznawano, gdy występował co najmniej 1 z objawów (duszność wysiłkowa, ortopnoe, obrzęki), łącznie z co najmniej 1 z wyników badania przedmiotowego lub badań obrazowych (osłuchowe cechy zastoiny płucnej, obrzęki, obecność wodobrzucha, przekrwienie płucne w radiogramie klatki piersiowej). U chorych rozpoznano HF przed co najmniej miesiącem i od tego czasu byli leczeni diuretykami. Około 75% spośród nich było w ostatnim roku było hospitalizowanych z powodu HF. W charakterystyce pacjentów nie podano, jaki był odsetkowy udział poszczególnych kryteriów, na podstawie których chorych włączono do badania. Średnia frakcja wyrzutowa lewej komory wynosiła 35%, a u 27% jej wartość przekraczała 50%. Nie podano danych dotyczących struktury i funkcji prawej komory, obecności i charakteru wad zastawkowych. Na podstawie tych informacji można stwierdzić, że chorzy cechowali się istotną akumulacją płynów, trudno jednak precyzyjnie opisać jej dystrybucję narządową. Prawdopodobnie w badaniu uczestniczyli pacjenci o heterogenicznej charakterystyce redystrybucji płynu. Dodatkowo ocenę utrudnia obecność ok. 1/3 chorych z zachowaną czynnością skurczową.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z 4 metod leczenia: (1) diuretyk pętlowy w 2 dożylnych wstrzyknięciach w dawce równej dotychczas stosowanej doustnie; (2) diuretyk pętlowy w 2 dożylnych wstrzyknięciach w dawce 2,5-krotnie większej od dotychczas stosowanej doustnie; (3) diuretyk pętlowy w ciągłym wlewie w dawce równej dotychczas stosowanej doustnie; (4) diuretyk pętlowy w ciągłym wlewie w dawce równej 2,5-krotnie większej od dotychczas stosowanej doustnie.

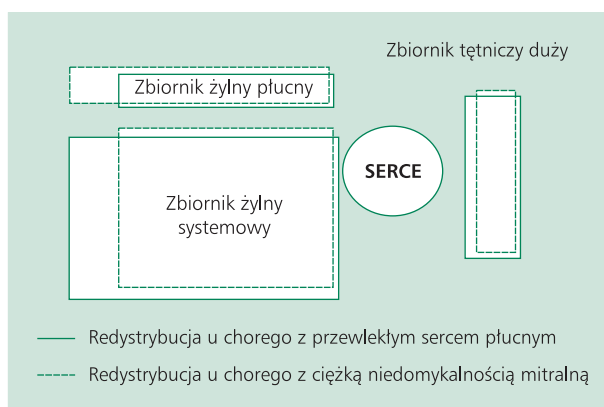
Każda z powyższych strategii była kontrolowana za pomocą placebo, stanowiąc uzupełnienie dla stosowanej strategii w technice *double-blind, double-dummy* (pacjent wylosowany do grupy bolusów otrzymywał odpowiedni wlew z placebo i odwrotnie).

Czego nauczyły nas wyniki tego badania? Strategia leczenia wlewem rzadziej niż w przypadku wstrzyknięć co 12 h wymagała zwiększenia dawki diuretyku po 48 h ($p < 0,01$). Trudno zatem jednoznacznie interpretować brak różnic w zakresie redukcji objawów między metodami. Na korzyść strategii ciągłego wlewu przemawia zastosowanie mniejszej ogólnej dawki diuretyku w celu osiągnięcia podobnej redukcji objawów podmiotowych (480 mg v. 592 mg; $p = 0,06$). Pacjenci stosujący wysokie dawki rzadziej niż osoby z grupy niskich dawek wymagali zwiększenia dawki leku po 48 h ($p = 0,003$). U chorych otrzymujących wysokie dawki zaobserwowano nieistotnie statystycznie ($p = 0,06$) większą poprawę w zakresie objawów podmiotowych.

Stężenia kreatyniny i cystatyny C, czułego miernika czynności filtracyjnej nerek, zwiększały się w porównywalnym stopniu we wszystkich strategiach. Należy jednak zauważyć, że w dodatkowym materiale dołączonym na stronach internetowych *New England Journal of Medicine* przedstawiono zachowanie się tych markerów czasie aż do 60 dni. Dla strategii małych dawek stężenie kreatyniny i cystatyny C ma do 60. dnia stały trend narastający. Przy strategii wysokich dawek trendy te w przypadku obu markerów mają charakter opadający, począwszy od 7.–8. dnia terapii.

Stosowanie stężenia kreatyniny czy estymowanej na tej podstawie filtracji kłębuszkowej jako markerów pogorszenia czynności nerek ma w HF poważne ograniczenia [10]. Dokumentowane w wielu badaniach epidemiologicznych skojarzenie pogorszenia czynności nerek w trakcie leczenia diuretycznego ze złym rokowaniem i wnioskowanie o szkodliwości diuretyków może być złudzeniem. Jego przyczyną może być dobór do leczenia diuretycznego jedynie chorych z klinicznymi obrzękami, co stanowi dowód nieprawidłowego kontrolowania przez nerki wielkości przestrzeni zewnątrzkomórkowych. Mówiąc prościej, do leczenia diuretykami kwalifikuje się chorych z nieprawidłową funkcją nerek. Pogorszenie ich czynności może być w tym przypadku dowodem większego zaawansowania HF [11]. Istnieją obecnie dane wskazujące, że być może pogorszenie czynności nerek w trakcie leczenia diuretycznego może być mniejszym złem niż mniej skuteczne leczenie diuretyczne i pozostawienie nadmiaru płynu zewnątrzkomórkowego [12].

Pytania po badaniu DOSE. Biorąc pod uwagę poważne różnice patofizjologiczne, w tym udokumentowaną nieskuteczność terapii o udowodnionej wartości u chorych z HF z zachowaną czynnością skurczową, można oczekiwać, że włączenie takich pacjentów do badania DOSE mogło wpłynąć niekorzystnie na klarowność wyników. Moim zdaniem było to błędem. Stosunkowo mała liczebność takich chorych uniemożliwi zapewne wiarygodne wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie w tej ważnej podgrupie pacjentów.



Rycina 2. Różnice w redystrybucji płynu zewnątrzkomórkowego w różnych sytuacjach klinicznych

Brak informacji o ważnych determinantach dystrybucji płynów, takich jak struktura i funkcja prawej komory oraz obecność niedomykalności zastawek żylnych, stanowi dalsze utrudnienie. Byłoby niezwykle cenne dokonanie oceny odpowiedzi i bezpieczeństwa różnych strategii w zależności od tych czynników. Sądzę, że Autorzy badania na ołtarzu uniwersalności wyników złożyli ich precyzję.

Sądzę ponadto, że badanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii diuretykami pętlowymi wymaga znacznie większego niuansowania. Dobór metody leczenia nie powinien być warunkowany jedynie globalną oceną obecności akumulacji płynów. Moim zdaniem zbyt małą wagę przywiązuje się do przyczyn, wielkości i lokalizacji redystrybucji niezależnie od stwierdzonej akumulacji płynu zewnątrzkomórkowego. Przyczyna, charakter, czas trwania HF mogą mieć zasadniczy wpływ na zachowanie się symptomów, dynamikę zmian obrazu klinicznego i bezpieczeństwo terapii. Trudno mi sobie wyobrazić, że ten sam sposób leczenia moczopędnego będzie w jednakowym stopniu skuteczny i bezpieczny dla tak różnych stanów, jak przewlekłe serce płucne z niewydolnością prawokomorową i przewlekła niedomykalność mitralna. Oba schorzenia z objawami retencji płynów, ale z różną skalą akumulacji oraz odmiennym obrazem redystrybucji płynu zewnątrzkomórkowego (ryc. 2).

Ze względu na pionierski charakter wyniki badania DOSE są trudne do przecenienia. Jednak ze względu na trudność materii wyniki jego wyznaczają początek długiej drogi do racjonalizacji leczenia moczopędnego na podstawie dowodów naukowych.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. 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.
2. Goh CY, Ronco C. Cardio-renal syndromes. *J Renal Care*, 2010; 36: 9–17.
3. Tang WHW, Mullens W. Cardiorenal syndrome in decompensated heart failure. *Heart*, 2010; 96: 255–260.

4. Agarwal R. Hypervolemia is associated with increased mortality among hemodialysis patients. *Hypertension*, 2010; 56: 512–517.
5. Yu M, Pei K, Moran S et al. A Prospective Randomized Trial Using Blood Volume Analysis in Addition to Pulmonary Artery Catheter, Compared With Pulmonary Artery Catheter Alone, to Guide Shock Resuscitation in Critically Ill Surgical Patients. *Shock*, 2011; 35: 220–228. doi:10.1097/SHK.1090b1013e3181fc9178.
6. Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail*, 2010; 12: 423–433.
7. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2006; 355: 251–259.
8. Huang D, Cheng JW. Pharmacologic management of heart failure with preserved ejection fraction. *Ann Pharmacother*, 2010; 44: 1933–1945.
9. Braam B, Cupples W, Joles J, Gaillard C. Systemic arterial and venous determinants of renal hemodynamics in congestive heart failure. *Heart Failure Rev*, 2011; 1–15.
10. Smilde TDJ, Van Veldhuisen DJ, Navis G, Voors AA, Hillege HL. Drawbacks and prognostic value of formulas estimating renal function in patients with chronic heart failure and systolic dysfunction. *Circulation*, 2006; 114: 1572–1580.
11. Mielniczuk LM, Flavell C, Tsang SW et al. High dose diuretics in ambulatory chronic heart failure patients — cause or marker of instability? *J Cardiac Failure*, 2006; 12: S99.
12. Testani JM, Chen J, Mccauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation*, 2010; 122: 265–272.