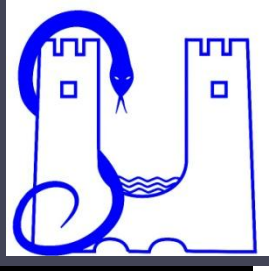
www.urgencemonastir.com



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 MARCH 3, 2011 VOL. 364 NO. 9

Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure

G. Michael Felker, M.D., M.H.S., Kerry L. Lee, Ph.D., David A. Bull, M.D., Margaret M. Redfield, M.D., Lynne W. Stevenson, M.D., Steven R. Goldsmith, M.D., Martin M. LeWinter, M.D., Anita Deswal, M.D., M.P.H., Jean L. Rouleau, M.D., Elizabeth O. Ofili, M.D., M.P.H., Kevin J. Anstrom, Ph.D., Adrian F. Hernandez, M.D., Steven E. McNulty, M.S., Eric J. Velazquez, M.D., Abdallah G. Kfoury, M.D., Horng H. Chen, M.B., B.Ch., Michael M. Givertz, M.D., Marc J. Semigran, M.D., Bradley A. Bart, M.D., Alice M. Mascette, M.D., Eugene Braunwald, M.D., and Christopher M. O'Connor, M.D., for the NHLBI Heart Failure Clinical Research Network*

Background

Les Diurétiques de l'anse sont une composante essentielle de la thérapie pour les patients en décompensation d’insuffisance cardiaque, mais il y a peu de données prospectives pour guider leur utilisation.

Méthodes:

- étude prospective, en double aveugle, randomisée,
- 308 patients en décompensation d'insuffisance cardiaque
- furosémide administré par voie intraveineuse:
  - bolus toutes les 12 heures
  - perfusion continue
  - faible dose (équivalente à la dose journalière du patient par voie orale)
  - dose élevée (2,5 fois la dose faible).
- ajustement des doses après 48 heures.
- l'évaluation globale des patients:
  - quantifiée par une échelle visuelle analogique de dyspnée au cours de 72h
  - changement du taux de créatinine sérique de référence à 72h

Critères d'inclusion

- la présence d'au moins un des symptômes (dyspnée, orthopnée, ou œdème)
- et un signe (râles, œdème périphérique, d'ascite, ou pulmonaire
congestion vasculaire à la radiographie)
- une histoire d'insuffisance cardiaque chronique
- dose orale de furosémide comprise entre 80 mg et 240 mg au moins 1 mois avant l'hospitalisation,

Critères d'exclusion

- la pression artérielle inférieure à 90 mm Hg
- taux de créatinine supérieure à 3,0 mg / déc (265,2 umol par litre)
- les patients nécessitant des vasodilatateurs par VIV ou agents inotropes (autre que la digoxine)

Résultats

- 308 patients
- période: Mars 2008 et Novembre 2009 à 26 cliniques aux États-Unis et le Canada.
- L'âge moyen est de 66 ans
- 27% étaient des femmes
- 25% étaient noirs.
- La fraction d'éjection moyenne était de 35%,
- 27% des patients avaient une fraction d'éjection de 50% ou plus.

Table 1. Baseline Characteristics of the Study Participants, According to Treatment Group.*

Characteristic	Bolus Every 12 Hr (N=156)	Continuous Infusion (N=152)	Low Dose (N=151)	High Dose (N=157)
Age — yr	66.2±13.2	65.8±14.1	65.9±13.3	66.2±13.9
Male sex — no. (%)	115 (74)	111 (73)	110 (73)	116 (74)
White race — no. (%)	114 (73)	108 (71)	106 (70)	116 (74)
Dose of oral furosemide or furosemide equivalent — mg/day	134±53	127±50	131±52	131±51
Ejection fraction (%)	35±18	35±18	33±17	36±18
Hospitalization for heart failure within previous 12 mo — no./total no. (%)	114/155 (74)	111/149 (74)	115/150 (77)	110/154 (71)
Ischemia as cause of heart failure — no. (%)	91 (58)	85 (56)	88 (58)	88 (56)
History of atrial fibrillation or flutter — no. (%)	84 (54)	78 (51)	82 (54)	80 (51)
Diabetes mellitus — no. (%)	81 (52)	77 (51)	77 (51)	81 (52)
Implantable cardioverter–defibrillator — no. (%)	63 (40)	56 (37)	62 (41)	57 (36)
ACE inhibitor or ARB — no. (%)	104 (67)	93 (61)	94 (62)	103 (56)
Beta-blocker — no. (%)	133 (85)	123 (81)	125 (83)	131 (83)
Aldosterone antagonist — no. (%)	42 (27)	44 (29)	43 (28)	43 (27)
Systolic blood pressure — mm Hg	118±19	121±22	120±19	119±21
Heart rate — beats/min	76±14	80±17	78±15	79±17
Oxygen saturation — %	96±3	96±3	96±3	96±3
Jugular venous pressure ≥8 cm of water — no./total no. (%)	137/151 (91)	130/141 (92)	128/141 (91)	139/151 (92)
Orthopnea — no./total no. (%)	134/146 (92)	133/148 (90)	137/147 (93)	130/147 (88)
Sodium — mg/dl	138±4	138±4	138±4	138±4
BUN — mg/dl	37±21	38±24	38±23	37±22
Creatinine — mg/dl	1.5±0.5	1.5±0.5	1.5±0.5	1.5±0.5
NT-proBNP — pg/ml	7308±7097	7570±7557	8125±7624	6758±6961
Cystatin C — mg/liter	1.6±0.5	1.6±0.6	1.6±0.5	1.6±0.6

* Plus–minus values are means ±SD. All P values are greater than 0.05 for the comparisons of baseline characteristics across groups (bolus vs. continuous infusion and low-dose vs. high-dose strategy). To convert the values for blood urea nitrogen (BUN) to millimoles per liter, multiply by 0.357. To convert the values for creatinine to micromoles per liter, multiply by 88.4. ACE denotes angiotensin-converting enzyme, ARB angiotensin-receptor blocker, and NT-proBNP N-terminal pro-brain natriuretic peptide.

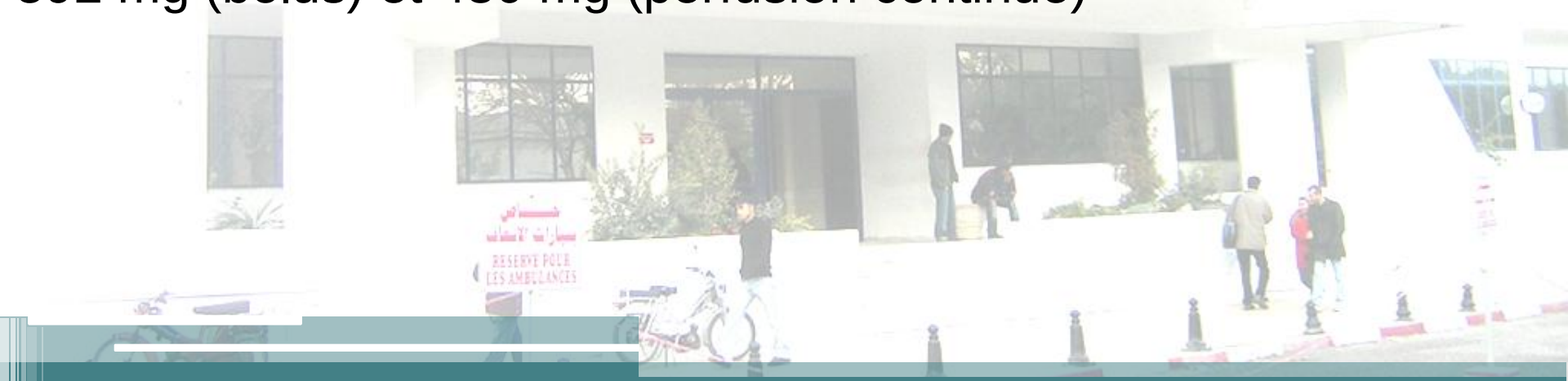
www.urgencemonastir.com

Résultats

Bolus versus perfusion continue

Les patients qui ont reçu des bolus intraveineux de furosémide toutes les 12 heures ont nécessité plus de furosémide à 48 heures.

La dose totale de diurétiques reçu au cours des 72heures était de 592 mg (bolus) et 480 mg (perfusion continue)



Pas de différence significative entre les deux groupes de traitement pour les symptômes (ASC moyenne, 4236 ± 1440 avec bolus et 4373 ± 1404 avec une perfusion continue; P = 0,47) .

La variation de taux de créatinine sérique par rapport au départ à 72 heures (variation moyenne de la créatinine niveau, de 0,05 ± 0,3 mg/ décilitre [4,4 ± 26,5 micromol par/litre]avec le bolus et 0,07 ± 0,3 mg/décilitre [6,2 ± 26,5 pmol / l] avec la perfusion continue; P = 0,45)

- La créatinine sérique et le taux de cystatine C étaient similaires entre les groupes pendant l'hospitalisation et à 60 jours

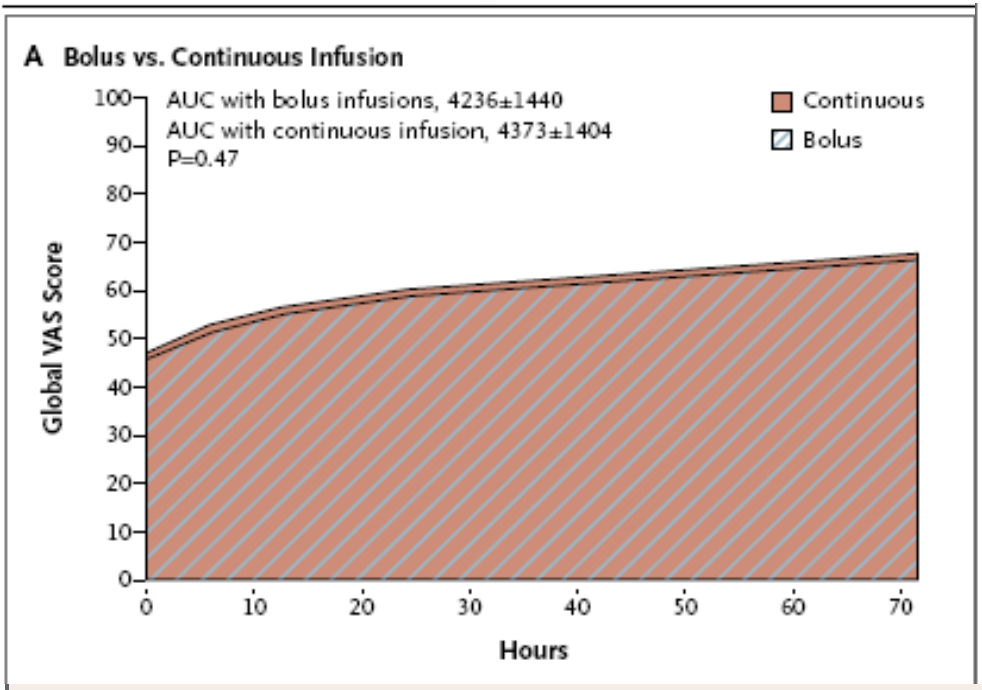
faible dose par rapport à la forte dose

Les patients assignés à la stratégie forte dose ont été plus susceptibles à passer à la voie orale à 48 heures (31% vs 17%, P <0,001).

Inversement, les patients du groupe faible dose ont été plus susceptibles de nécessiter une augmentation de 50% de la dose à 48 heures que ceux du groupe dose élevée (24% vs 9%,P = 0,003).

La dose totale médiane de diurétiques reçue au cours des 72 heures était de

- 358 mg avec la stratégie à faible dose
- 773 mg avec la stratégie de haute dose
- (P <0,001)



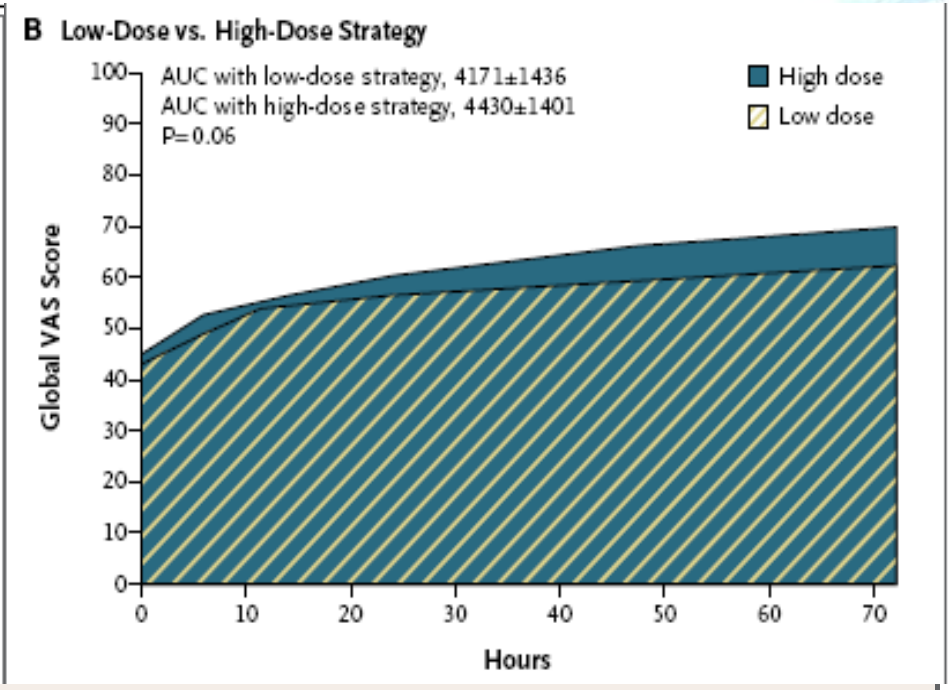


Figure 1. Patients' Global Assessment of Symptoms during the 72-Hour Study-Treatment Period.

Patients' global assessment of symptoms was measured with the use of a visual-analogue scale and quantified as the area under the curve (AUC) of serial assessments from baseline to 72 hours. Mean (±SD) AUCs are shown for the group that received boluses every 12 hours as compared with the group that received a continuous infusion (Panel A) and for the group that received a low dose of the diuretic (equivalent to the patients' previous oral dose) as compared with the group that received a high dose (2.5 times the previous oral dose) (Panel B). Plus–minus values are means ±SD.

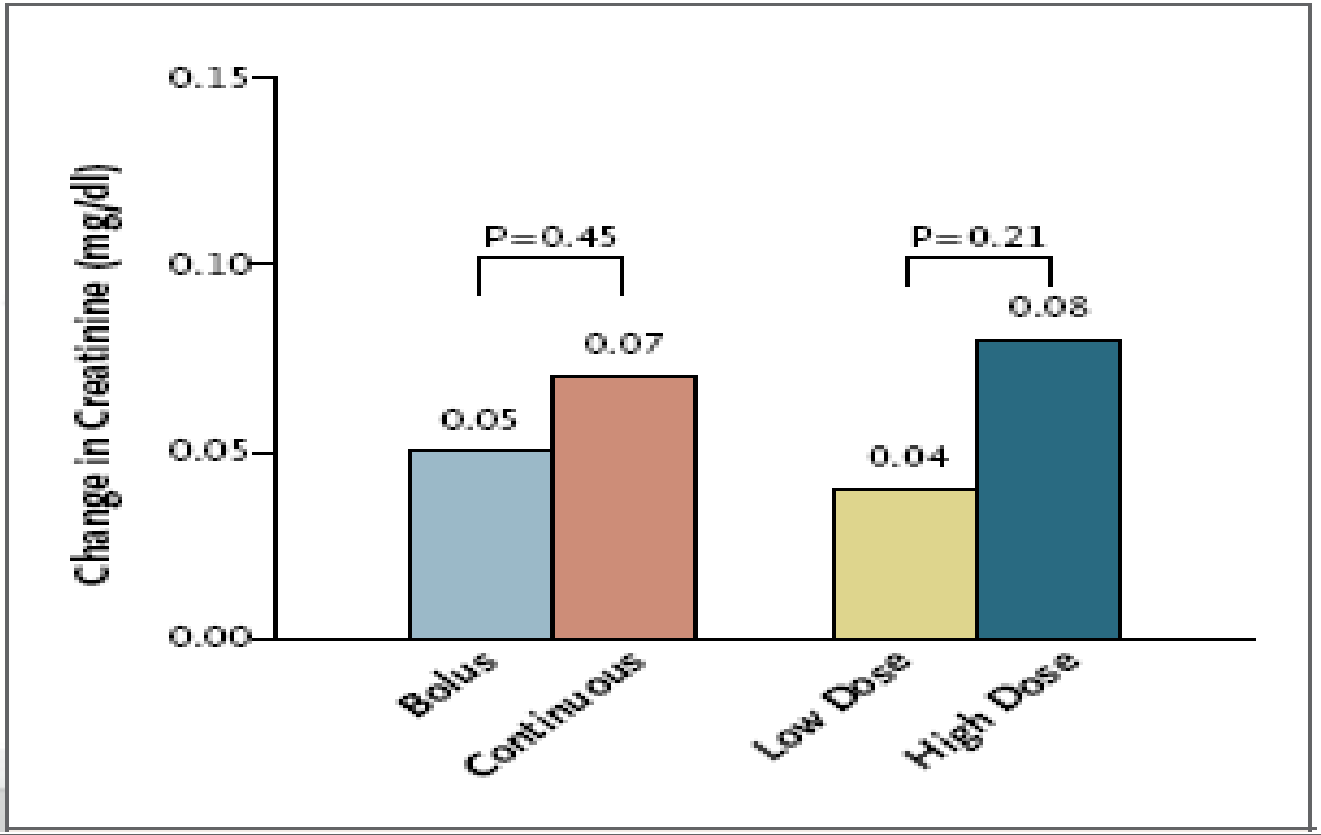


Figure 2. Mean Change in Serum Creatinine Level. The mean change in the serum creatinine level over the course of the 72-hour study-treatment period is shown for the group that received boluses every 12 hours as compared with the group that received a continuous infusion and for the group that received a low dose of the diuretic (equivalent to the patients' previous oral dose) as compared with the group that received a high dose (2.5 times the previous oral dose). To convert the values for creatinine to micromoles per liter, multiply by 88.4.

Table 2. Secondary End Points for Each Treatment Comparison.*

End Point	Bolus Every 12 Hr (N=156)	Continuous Infusion (N=152)	P Value	Low Dose (N=151)	High Dose (N=157)	P Value
AUC for dyspnea at 72 hr	4456±1468	4699±1573	0.36	4478±1550	4668±1496	0.04
Freedom from congestion at 72 hr — no./total no. (%)	22/153 (14)	22/144 (15)	0.78	16/143 (11)	28/154 (18)	0.09
Change in weight at 72 hr — lb	−6.8±7.8	−8.1±10.3	0.20	−6.1±9.5	−8.7±8.5	0.01
Net fluid loss at 72 hr — ml	4237±3208	4249±3104	0.89	3575±2635	4899±3479	0.001
Change in NT-proBNP at 72 hr — pg/ml	−1316±4364	−1773±3828	0.44	−1194±4094	−1882±4105	0.06
Worsening or persistent heart failure — no./total no. (%)	38/154 (25)	34/145 (23)	0.78	38/145 (26)	34/154 (22)	0.40
Treatment failure — no./total no. (%)†	59/155 (38)	57/147 (39)	0.88	54/147 (37)	62/155 (40)	0.56
Increase in creatinine of >0.3 mg/dl within 72 hr — no./total no. (%)	27/155 (17)	28/146 (19)	0.64	20/147 (14)	35/154 (23)	0.04
Length of stay in hospital — days			0.97			0.55
Median	5	5		6	5	
Interquartile range	3–9	3–8		4–9	3–8	
Alive and out of hospital — days			0.36			0.42
Median	51	51		50	52	
Interquartile range	42–55	38–55		39–54	42–56	

* Plus–minus values are means ±SD. To convert pounds to kilograms, divide by 2.2. AUC denotes area under the curve, and NT-proBNP N-terminal pro-brain natriuretic peptide.

† Treatment failure was defined as the development of any one of the following during the 72 hours after randomization: increase in serum creatinine level of more than 0.3 mg per deciliter (26.5 μmol per liter), worsening or persistent heart failure, clinical evidence of excessive diuresis requiring intervention (e.g., administration of intravenous fluids), or death.

www.urgencemonastir.com

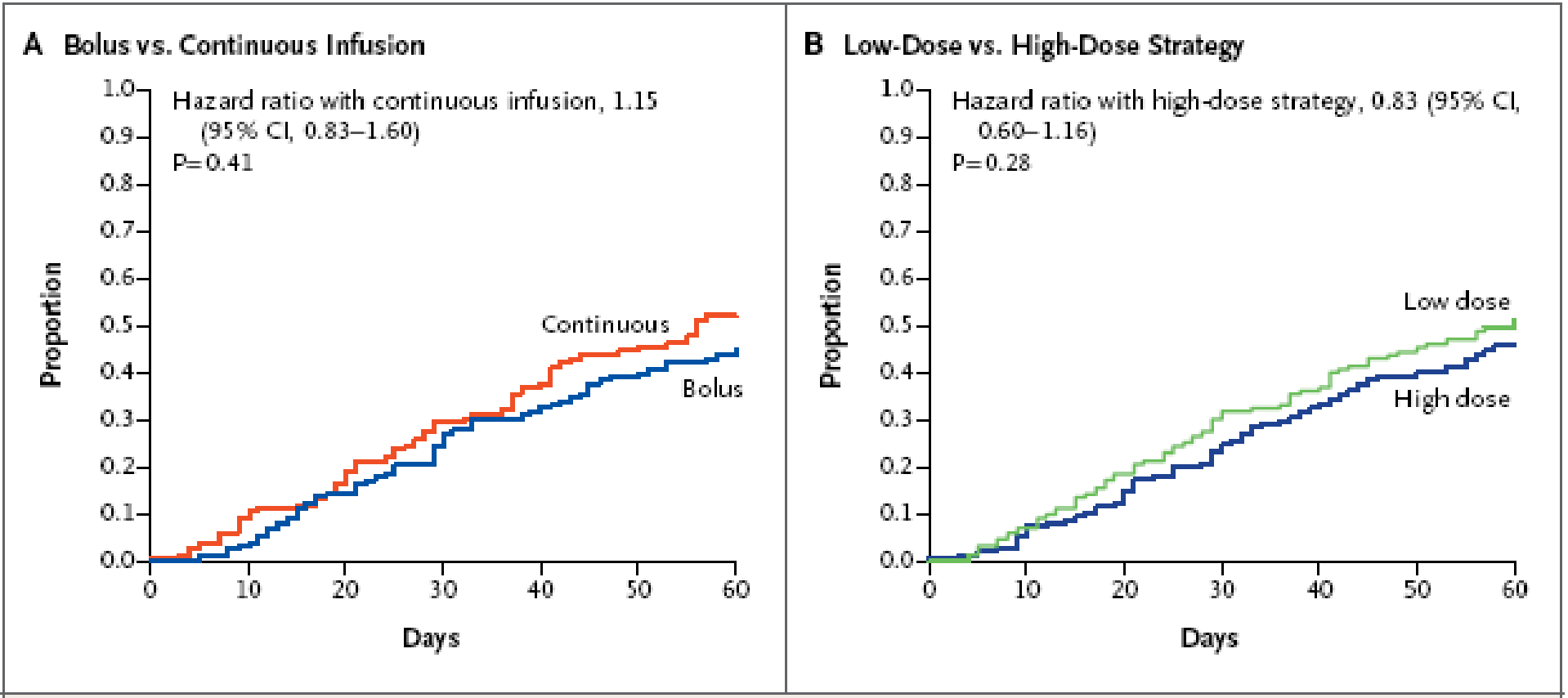


Figure 3. Kaplan–Meier Curves for the Clinical Composite End Point of Death, Rehospitalization, or Emergency Department Visit.

Kaplan–Meier curves are shown for death, rehospitalization, or emergency department visit during the 60-day follow-up period in the group that received boluses every 12 hours as compared with the group that received a continuous infusion (Panel A) and in the group that received a low dose of the diuretic (equivalent to the patients' previous oral dose) as compared with the group that received a high dose (2.5 times the previous oral dose) (Panel B).

Discussion:

Il existe plusieurs limites pour cette étude:
Les patients qui ont participé à l'étude avaient des antécédents d'insuffisance cardiaque chronique et nécessite des doses modérées à élevées de diurétiques de l'anse (entre 80 et 240 mg de furosémide par jour).
Les résultats peuvent ne pas s'appliquer aux patients nouvellement diagnostiqués insuffisance cardiaque.
.

Conclusion

En ce qui concerne l’utilisation des diurétiques dans l’insuffisance cardiaque: Il n'y avait pas de différences significative entre le bolus et le continu ni entre les doses faibles et les doses élevées.