

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*

N Engl J Med 2011;364:797-805.

Copyright © 2011 Massachusetts Medical Society.

背景①

- 静注ループ利尿薬は、急性非代償性心不全患者の治療の不可欠な要素であるが、その使用を導くため前向きデータは少なく、現在のガイドラインは、主に専門家の意見に基づいている。
- その結果、臨床の現場では、投与方法及び投与量の両方に関して、大きく異なる。

背景②

- ループ利尿薬の高用量は、レニン-アンジオテンシン系と交感神経系の活性化、電解質異常、腎機能悪化などの有害な影響を及ぼす可能性があり、観察研究は、腎不全、心不全の進行、および死亡を含む利尿薬と有害な臨床転帰の高用量との関連を示している。
- 薬物動態と薬力学的データは、断続的なボラス投与に比較して持続注入の潜在的なメリットがあることを示唆しており、いくつかの小さな研究では、心不全患者におけるループ利尿薬の持続静注の役割を評価しているが、これらの研究は、臨床上の疑問を解決するためには力不足であった。

目的

- これらの不確実性を踏まえて、急性非代償性心不全患者を対象に、ループ利尿薬フロセミドの治療効果を静注法別・用量別に比較した。

方法①

- 研究デザイン: 前向き二重盲検無作為化試験
- 対象: 急性非代償性心不全患者308人
(米国およびカナダの26臨床現場で、
2008年3月から2009年11月の間に在籍)

方法②

- 適格基準: 24時間以内に少なくとも一つの症状(呼吸困難、起座呼吸、または浮腫)と一つサイン(ラ音、末梢浮腫、腹水、心不全の胸部X線検査での肺血管うっ血)があり診断された急性非代償性心不全患者
- 追加の適格基準は、入院前の少なくとも1カ月間の慢性心不全の既往と、経口ループ利尿薬の毎日の服用歴(フロセミドを80mgから240mgのケースと、異なるループ利尿薬の場合に同等の用量の間の用量)。
- 除外: 収縮期血圧90mmHg未満、または血清クレアチニン値が3.0mg/dL(265.2 μ mol/L)以上、静脈血管拡張薬や強心薬(ジゴキシン以外)を必要とする心不全の患者

方法③

- フロセミドの静脈内投与を12時間毎のボース投与または持続静注のいずれかの投与方法、低用量(患者の以前の経口投与量に相当)または高用量(以前経口投与の2.5倍)のいずれかに割り当てた。
- 2x2factorialにて1:1:1:1で割り付けを行った。
- 48時間後に指定された投与量への調節を許可した。72時間後、全ての治療は事前の調査、治療の割付けを知らない医師の判断でオープンラベルとなった。

方法④

- Primary end points:

- ・有効性の主要エンドポイントは、72時間の経過において、ビジュアルアナログスケールでスコアの曲線下面積(AUC)として定量化した患者の全般的症状評価

- ・安全性の主要エンドポイントは72時間での血清クレアチニン値のベースラインからの変化量

方法⑤

- Secondary end points

- 患者が報告する呼吸困難
- 体重変化と体液減少
- 72時間でのうっ血から改善された患者の割合
(< 8 cmの頸静脈圧、起座呼吸なし、
微少末梢性浮腫、浮腫なしと定義)
- 腎機能悪化
(血清クレアチニン値 0.3 mg/dL以上の増加)

方法⑥

- **Secondary end points**

- 心不全の悪化または持続

- 治療の失敗

- 72時間、7日目、退院時、60日目での
バイオマーカー値の変化量

- 臨床エンドポイントとして死亡、再入院、60日以内のER再診の合計、入院日数または無作為化後60日間の死亡日数の合計

結果①

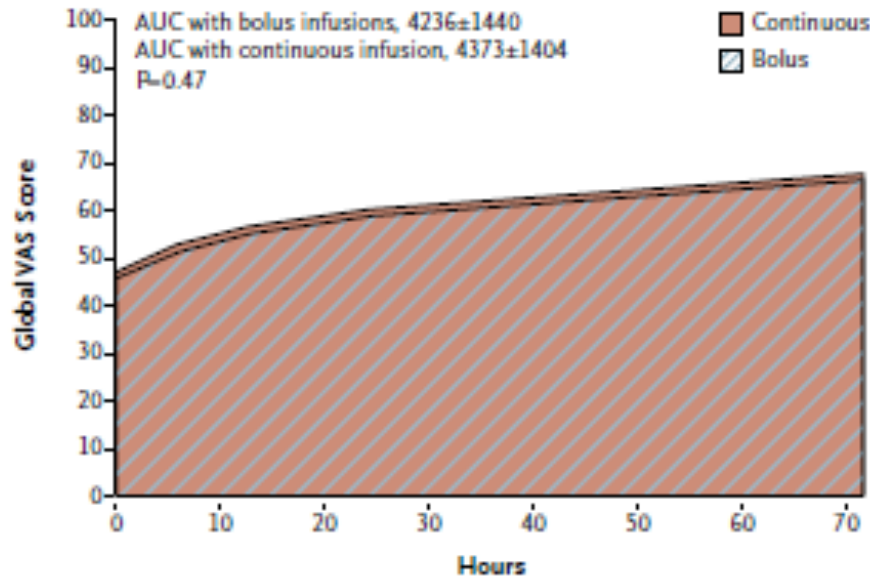
Table 1. Baseline Characteristics of the Study Participants, According to Treatment Group.*

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 (66)
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.

結果②

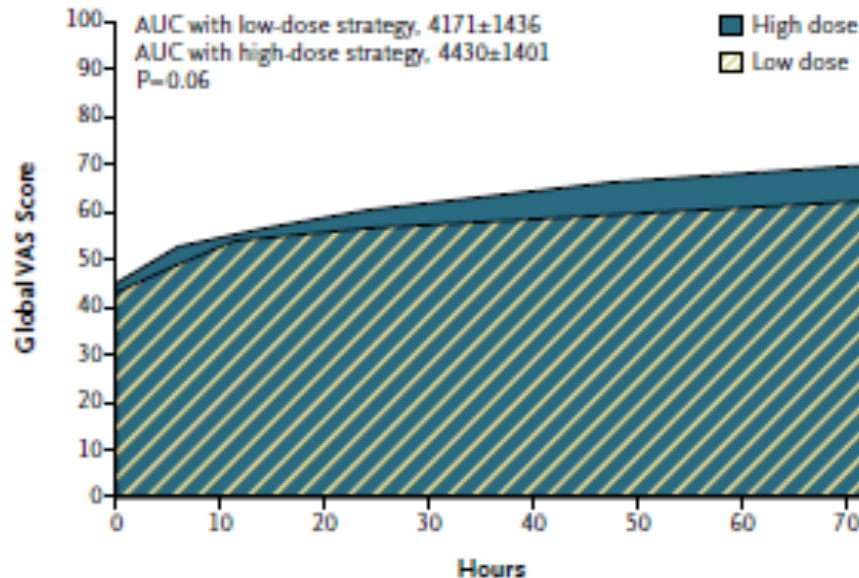
A Bolus vs. Continuous Infusion



・ボラス投与と持続静注での比較において、患者の全般的症状評価に有意な差はなかった。

(mean AUC, 4236±1440 and 4373±1404, respectively; P = 0.47)

B Low-Dose vs. High-Dose Strategy

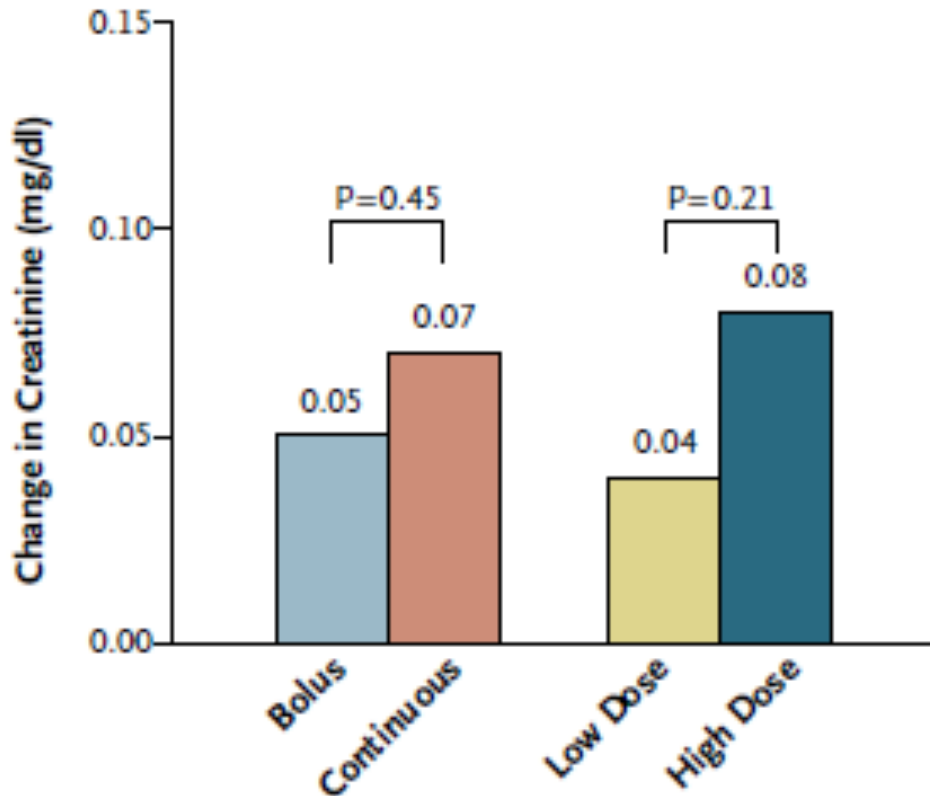


・低用量の戦略と高用量の比較において、患者の全般的症状評価の改善傾向のための有意な差はなかった。

(mean AUC, 4430±1401 vs. 4171±1436; P = 0.06)

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

結果③



・ボラス投与と持続静注での比較において、血清クレアチニン値の平均変化量に有意な差はなかった。

(0.05 ± 0.3 mg/dl [4.4 ± 26.5 μ mol / dl] and 0.07 ± 0.3 mg/dl [6.2 ± 26.5 μ mol/dl], respectively; P = 0.45)

・低用量と高用量の比較において、血清クレアチニン値の平均変化量の有意な差はなかった。

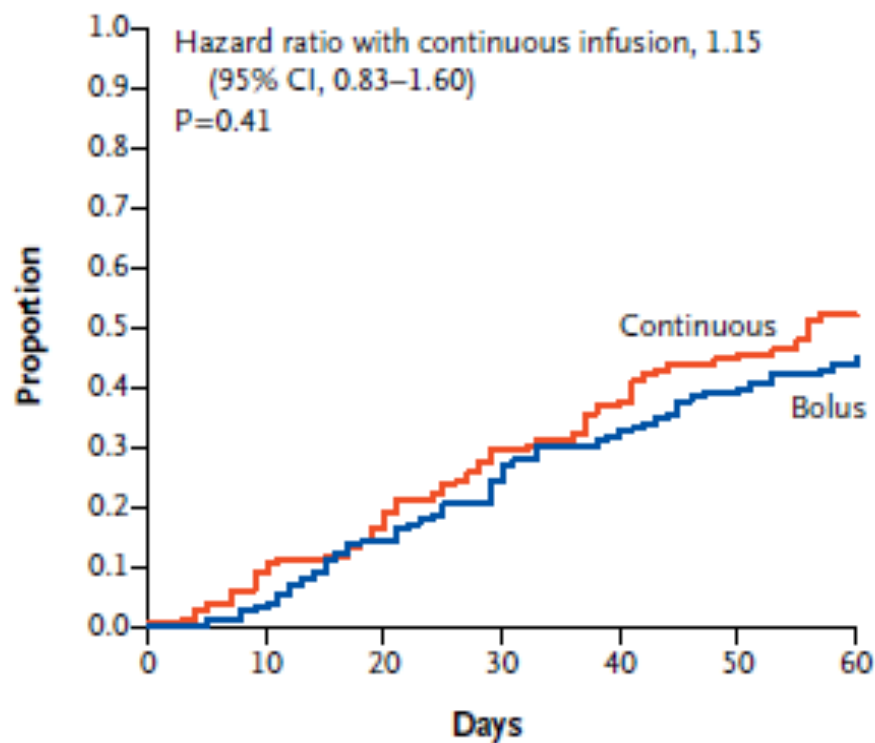
(0.08 ± 0.3 /dl [7.1 ± 26.5 μ mol/dl] with the high-dose strategy and 0.04 ± 0.3 mg/dl [3.5 ± 26.5 μ mol/dl] with the low-dose strategy, P = 0.21)

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	

- ・ボラス投与と持続静注の比較において、様々なSecondary end pointsで群間差はなかった。
- ・低用量と高用量の比較において、高用量でより体液減少、体重減少が多く、呼吸困難から改善が多かった。
- ・高用量の戦略は、多量利尿といくつかの二次的評価において有利な転帰に関連付けられていたが、一時的な腎機能悪化にも関連していた。

A Bolus vs. Continuous Infusion



B Low-Dose vs. High-Dose Strategy

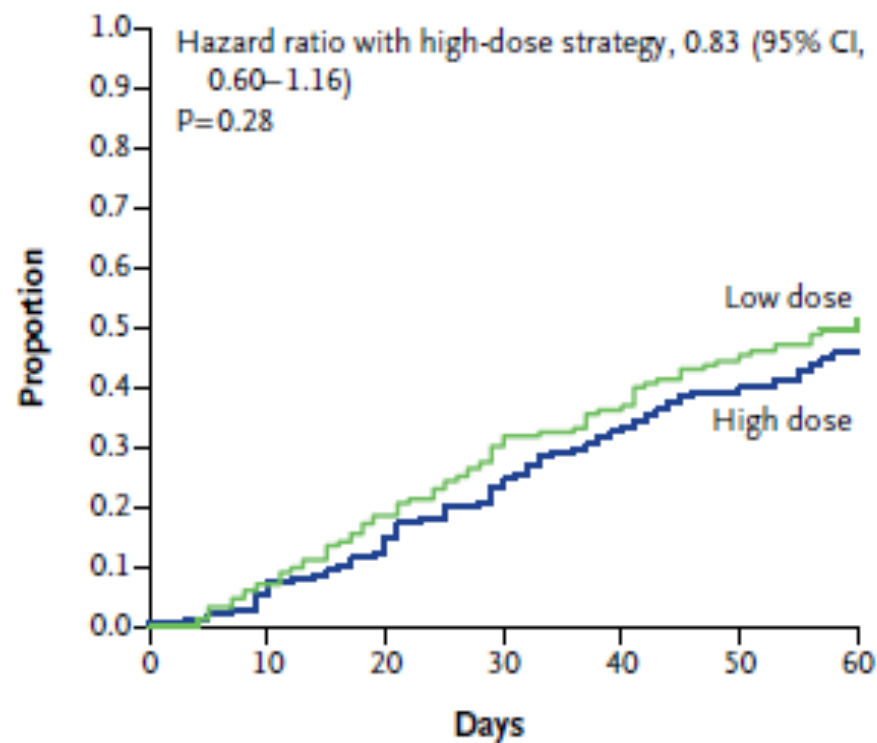


Figure 3. Kaplan–Meier Curves for the Clinical Composite End Point of Death, Rehospitalization, or Emergency Department Visit.

・60日間のフォローアップ期間内の死亡、再入院、ER再診の合計は130例(42%)で、持続静注群とボラス投与群との間に有意差は認められなかった。

(67 and 63 events, respectively; hazard ratio with continuous infusion, 1.15; 95% confidence interval [CI], 0.83 to 1.60; P = 0.41)

・高用量群と低用量群との間に有意差は認められなかった。

(63 and 67 events, hazard ratio with high dose, 0.83; 95% CI, 0.60 to 1.16; P = 0.28)

考察①

- 持続静注とボーラス投与の比較に関しては、有効性および安全性のエンドポイントの広範囲にわたり、治療群間に有意差は認められなかった。
- これらの結果は以前の研究とは一致しておらず、ボーラス投与と比較し持続注入を提唱する非常に小さい研究では、低い程度の腎機能障害は高い利尿に関連付けられている。
- この原因の1つとして考えられるは、ボーラス投与の患者に継続的なプラセボの注入を使用したことで、利尿を促進することが示されている仰臥位の時間を増やしている能性がある。

考察②

- 高用量と低用量の比較に関しては、有効性および安全性の主要エンドポイントの治療群間に有意差は認められなかった。しかし、高用量では、呼吸困難の改善、高い体液消失や体重減少、および少数の重篤な有害事象の大きな緩和と関連していた。
- 以前の研究では、呼吸困難の大きな緩和は、退院後のより良好な転帰と関連している。
- 呼吸困難は、この試験でいくつかの2次エンドポイントの一つでした。高用量と低用量の群間の呼吸困難のAUC測定値の差は、統計的有意性のための事前に指定した閾値を満たしていたが、これは検出するきっかけとなった可能性が残っている。

考察③

- これまでの研究では、高容量の利尿薬は腎機能悪化に関連することが示唆されており、これはループ利尿薬は、転帰不良につながる可能性がある」と提唱されている。
- 腎機能悪化は、短期的には高用量の戦略でより頻繁に発生したが、低用量群よりも高用量群で60日間で臨床転帰の悪化の証拠はなかった。
- この観察結果は、心不全で入院中の一時的な腎機能悪化は、退院後の転帰に影響を与えないという他の最近のデータが示唆することと一致している。
- これらの結果は、高用量利尿薬と転帰不良とを結ぶ事前観測は、高用量の有害な影響ではなく病気の重症度を反映しているのかもしれないということを示唆している。

Limitation

- 試験に参加した患者は、慢性心不全の既往や外来にてループ利尿薬の中等度～高用量の処方を受けていた。今回の知見は、新たに診断された心臓の障害や、より緩やかな利尿剤を必要とするそれらの患者には適用できない場合がある。
- 試験の臨床事象の群間差を検出するためのパワーがなかった。
- 多くの参加者は、無作為化前の期間にオープンラベルの利尿薬治療を受け、試験はまた、無作為に割り当てられた48時間後に利尿剤の投与戦略の調整を可能にした。これらの調整は、72時間のエンドポイントの群間で観察された差異に影響を与えている可能性がある。

結論

- 急性非代償性心不全患者308人を対象に、ループ利尿薬フロセミドの治療効果を用量別・静注法別に前向き二重盲検無作為化試験で比較した。
- 患者の全般的症状評価およびクレアチニン値の平均変化量について、ボーラス静注群と持続点滴静注群、低用量群と高用量群に有意な差は認められなかった。