

DIURETICI DELL'ANSA NELLO SCOMPENSO CARDIACO IN FASE DI RIACUTIZZAZIONE: RIABILITAZIONE PER LE ALTE DOSI, ANCORA DUBBI PER L'INFUSIONE CONTINUA?



Prof. Enrico Fiaccadori

Dipartimento di Clinica Medica & Nefrologia
Università di Parma
Parma
e-mail: enrico.fiaccadori@unipr.it

Nei pazienti con scompenso cardiaco la coesistenza di insufficienza cardiaca e renale e la congestione e/o il peggioramento della funzione renale si associano a un rilevante aumento della mortalità e della morbilità, oltre a complicare l'approccio terapeutico (1). I diuretici dell'ansa continuano a rappresentare una componente fondamentale della terapia (2). Benché nelle più importanti Linee Guida cardiologiche sullo scompenso cardiaco il razionale e le indicazioni all'uso di tali farmaci siano ampiamente condivisi e riconosciuti, vi è un'effettiva scarsità di forti evidenze scientifiche sull'argomento. Il rapporto costo/benefici legato all'uso dei diuretici nello scompenso non è sempre valutato in termini positivi, sulla base di studi osservazionali che suggeriscono, addirittura, un aumentato rischio di peggioramento della funzione renale e della mortalità, associato all'utilizzazione di diuretici dell'ansa a dosaggio elevato (3). Infine, non è del tutto definita la modalità di somministrazione ottimale, qualora si utilizzi la via endovenosa (boli endovenosi vs infusione continua) (4). Sull'argomento, è stato pubblicato di recente lo studio DOSE (*Diuretic Optimization Strategies Evaluation*), coordinato dal *National Heart Lung and Blood Institute Heart Failure Clinical Research Network* (5). Sono stati arruolati 308 pazienti con scompenso cardiaco riacutizzato in un trial multicentrico randomizzato con un disegno di tipo fattoriale 2x2. Sono state confrontate due differenti dosi di diuretico dell'ansa somministrate per via endovenosa (alte dosi, definite come dose endovenosa pari a 2.5 volte la precedente dose per via orale vs basse dosi, definite come dose endovenosa corrispondente alla dose precedentemente assunta per via orale), oltre a differenti modalità di somministrazione (infusione endovenosa continua vs boli ogni dodici ore). Gli *end-points* primari sono stati di efficacia (valutazione soggettiva della sintomatologia da parte del paziente, sulla base di una scala visuale) e di sicurezza (variazione dei livelli di creatinina plasmatica entro le 72 ore). Lo studio non ha dimostrato una differenza significativa negli *end-points* primari, sia per quanto riguarda differenti dosaggi di diuretico dell'ansa sia per quanto riguarda le modalità di somministrazione. Tuttavia, nei pazienti che avevano ricevuto dosi più elevate di diuretico, si sono osservati una maggiore negatività del bilancio dei fluidi e, in parallelo, un calo ponderale più rilevante (*end-points* abbastanza curiosamente definiti come "secondari"), seppure con un modesto aumento dell'incidenza di un transitorio peggioramento della funzione renale. Gli Autori, così come anche l'editoriale di accompagnamento all'articolo, concludono che lo studio dimostra la sostanziale sicurezza di dosi anche relativamente elevate di diuretici dell'ansa nello scompenso cardiaco riacutizzato (fino a 773 mg/72 ore, 25-75° 518-1100 mg), sottolineando, invece, la mancanza di benefici derivanti dall'infusione continua. È, tuttavia, da precisare che, nel caso dei pazienti studiati, non si trattava di forme cosiddette refrattarie di scompenso, in quanto la mediana della dose diuretica nelle 24 ore pre-randomizzazione era di circa 80 mg (25-75° percentile: 40-160 mg). Inoltre, tenendo presente il disegno dello studio, nel gruppo che aveva ricevuto il diuretico in infusione continua rientravano sia pazienti in regime a elevato dosaggio che pazienti trattati con un basso dosaggio. A riprova di ciò, la mediana delle dosi totali di diuretico somministrate in infusione continua nel corso delle 72 ore dello studio era pari a 480 mg (25-75° 300-773) (vedi Appendice con i dati supplementari del lavoro): ciò corrisponde a quantità medie giornaliere di circa 160 mg/die, con un minimo di 100 mg/24 ore. Non si può, quindi, escludere che, soprattutto nei pazienti con maggiore compromissione della funzione renale, il raggiungimento della soglia diuretica renale possa essere stato incompleto. Il messaggio dello studio sulle alte dosi di diuretico è sicuramente importante, data la carenza di dati provenienti da RCT sull'argomento e data la necessità di acquisire evidenze rigorose anche su trattamenti, come quello diuretico, ormai entrati indiscutibilmente nella pratica clinica comune. Lo studio, tuttavia, non appare del tutto generalizzabile a quei pazienti cosiddetti "refrattari", nei quali l'infusione continua, a dosi anche più elevate di quelle utilizzate, dovrebbe essere più efficace per motivi farmacocinetici.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI: L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Fiaccadori E, Regolisti G, Maggiore U, et al. Ultrafiltration in heart failure. *Am Heart J* 2011; 161 (3): 439-49.
2. 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 (3): 265-72.
3. Abdel-Qadir HM, Tu JV, Yun L, Austin PC, Newton GE, Lee DS. Diuretic dose and long-term outcomes in elderly patients with heart failure after hospitalization. *Am Heart J* 2010; 160 (2): 264-71.e1.
4. Allen LA, Turer AT, Dewald T, Stough WG, Cotter G, O'Connor CM. Continuous versus bolus dosing of furosemide for patients hospitalized for heart failure. *Am J Cardiol* 2010; 105 (12): 1794-7.
5. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *New Engl J Med* 2011; 364 (9): 797-805.