

Miejsce torasemidu wśród diuretyków pętlowych w leczeniu niewydolności serca i nadciśnienia tętniczego

The role of torasemide as a loop diuretic in the treatment of heart failure and hypertension

Marcin Grabowski

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Diuretyki pętlowe stanowią powszechnie stosowaną grupę leków w leczeniu objawów niewydolności serca. Według ostatnich wytycznych znalazły także miejsce jako możliwy kolejny krok postępowania w opornym nadciśnieniu tętniczym. W obrębie grupy między furosemidem i torasemidem istnieją różnice farmakologiczne i kliniczne.

Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (1), 1–4

Słowa kluczowe: diuretyki pętlowe, niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, torasemid

ABSTRACT

Loop diuretics is a group of drugs commonly used to treat symptoms of heart failure. According to recent guidelines they might be considered as a possible next step in resistant hypertension. Within this group there are differences in pharmacological and clinical properties between furosemide and torasemide.

Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (1), 1–4

Key words: loop diuretics, heart failure, hypertension, torasemide

WPROWADZENIE

Diuretyki stanowią farmakologiczną grupę powszechnie stosowanych leków, zróżnicowanych między sobą pod względem siły i mechanizmu działania. Podgrupę i jedną z silniejszych cząsteczek działających diuretycznie wśród nich stanowią diuretyki pętlowe. Głównym wskazaniem do ich stosowania była dotychczas objawowa niewydolność serca z cechami prze-

wodnienia w organizmie. Obecnie diuretyki pętlowe — szczególnie nowszy przedstawiciel tej grupy, jakim jest torasemid — są postrzegane także jako kolejny krok w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Mimo podobnego efektu diuretycznego furosemidu i torasemidu obecnie podkreśla się potencjalne różnice tych leków w zakresie efektu klinicznego oraz wpływu na ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W ostatnim czasie ukazały się dokumenty eksperckie, w tym stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej i Sekcję Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego [1] oraz dokument auto-

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Marcin Grabowski
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
e-mail: marcin.grabowski@wum.edu.pl

rów amerykańskich [2], w których zwrócono uwagę na różnice między tymi cząsteczkami i zalecono stosowanie torasemidu.

RÓŻNICE W FARMAKOKINETYCE

Silę działania diuretyków określa się na podstawie szacowanego zwiększenia wydalanej ilości sodu, czyli tak zwanego ładunku sodowego. Według tego kryterium zarówno torasemid, jak i furosemid są zaliczane do diuretyków o silnym działaniu. W praktyce jednak obserwuje się różnice. Furosemid działa znacznie krócej (6–8 h) niż torasemid (do 12 h). Różnica pod względem czasu działania wynika między innymi z wolniejszej eliminacji torasemidu. Dłuższy czas działania torasemidu umożliwia stosowanie go raz na dobę, ale to nie jedyna przewaga tego leku. Początek działania po podaniu doustnym w przypadku furosemidu wynosi do 60 min, natomiast w przypadku torasemidu po upływie 60 min; dożylnie w przypadku obu leków — po upływie około 10 min, a szczyt działania — po około 2 godzinach. Okres działania leku jest korzystniejszy w przypadku torasemidu i wynosi do około 12 godzin w porównaniu z furosemidem, którego czas trwania wynosi do 8 godzin. Po podaniu doustnym leków biodostępność furosemidu wynosi około 50% i jest zmienna osobniczo, natomiast w przypadku torasemidu biodostępność leku wynosi aż 80%. Korzystniejsze w odniesieniu do torasemidu jest również proponowane dawkowanie leku, które najczęściej wynosi raz na dobę, natomiast furosemid należy podawać do 3 razy/dobę.

Silę efektu moczopędnego torasemidu i furosemidu można pośrednio ocenić jako spodziewaną poprawę w zakresie klinicznych objawów niewydolności serca po zastosowaniu obu leków w dawkach równoważnych. W badaniu TORIC (*TOrasemide In Congestive Heart Failure*) porównano kliniczne objawy niewydolności serca i rokowanie u 778 osób leczonych torasemidem (w dawce 10 mg/d.) i 599 osób leczonych innym diuretykiem (88% pacjentów przyjmowało furosemid w dawce 40 mg/d.). Zmniejszenie objawów niewydolności serca odnotowano u 56% badanych w grupie leczonej torasemidem i 46,5% badanych w grupie kontrolnej [3].

Ważnym z perspektywy pacjenta jest fakt, że różnica w czasie od doustnego przyjęcia dawki do momentu rozpoczęcia działania moczopędnego nie jest duża, ale w przypadku furosemidu pacjenci częściej odczuwają nagłą parcie, dlatego można odnieść mylne wrażenie, że efekt moczopędny furosemidu jest większy.

BADANIE TORIC

TOrasemide In Congestive Heart Failure to badanie, w którym podjęto się próby porównania efektywności leczenia moczopędnego w grupie 1377 chorych z zastoinową niewydolnością serca w II–III klasie czynnościowej według *New York Heart Association* (NYHA). Pacjentów leczono torasemidem (10 mg/d.) lub furosemidem (40 mg/d.). Była też niewielka grupa chorych, których poddano terapii innymi lekami moczopędnymi [1].

Wyniki badania potwierdziły zarówno dobrą tolerancję, jak i wysoką efektywność leczenia torasemidem pacjentów z zastoinową niewydolnością serca. Analiza śmiertelności w leczonych grupach wykazała jej istotne zmniejszenie ($p < 0,05$) wśród pacjentów leczonych torasemidem (2,2%) w porównaniu z leczonymi furosemidem (4,5%).

Efektywność leczenia analizowano jako poprawę stanu klinicznego pacjenta, a wykładnikiem była zmiana jego kwalifikacji do odpowiednich klas według NYHA. Dużo częściej ($p < 0,00017$) obserwowano poprawę stanu klinicznego chorego w grupie leczonej torasemidem (45,8%) niż w grupie przyjmujących furosemid lub inne diuretyki (37,2%). Częstość występowania hipokaliemii była istotnie ($p < 0,013$) mniejsza w grupie leczonej torasemidem (12,9%) niż w grupie leczonej furosemidem (17,9%). Wyniki badania jednoznacznie dowiodły wysokiej efektywności i bezpieczeństwa torasemidu w porównaniu z furosemidem i innymi diuretykami.

NIEWYDOLNOŚĆ SERCA

Stosowanie diuretyków w niewydolności serca zaleca się w przypadku leczenia pacjentów z objawami zastoju, w celu łagodzenia duszności i obrzęków. Mogą być stosowane praktycznie u wszystkich chorych z jawnymi objawami niewydolności serca, niezależnie od frakcji wyrzutowej lewej komory. Diuretyki stosuje się jako leki działające objawowo, w najmniejszej koniecznej do osiągnięcia efektu klinicznego dawce, i jako dodane do standardowej terapii niewydolności serca, czyli do inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensyn-converting enzyme*) lub sartańów, beta-adrenolityków i ewentualnie antagonistów receptora mineralokortykoidowego. Dawkowanie jest zmienne zależnie od aktualnego nasilenia objawów — częściowo jest wymiernikiem nasilenia objawów oraz ciężkości i zaawansowania niewydolności serca. W praktyce część wyedukowanych pacjentów może we własnym zakresie modyfikować dawkowanie. Jednym z kryteriów wskazujących na stan wydolności krążenia, który może być wskaźnikiem dawkowania, pozostaje

domowy, codzienny pomiar masy ciała i odnotowanie jest zwiększenia [4].

W leczeniu obrzęków i innych objawów wynikających z niewydolności serca torasemid stosuje się w dawkach dostosowanych do nasilenia objawów. Sugeruje się rozpoczęcie terapii od dawki 5 mg i stopniowe jej zwiększanie aż do ustąpienia objawów; zwykle nie przekracza się dawki dobowej 40 mg [5].

NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

W najnowszych wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2015 roku [6] wymieniono diuretyki pętłowe, ze wskazaniem na torasemid, w tak zwanych grupach innych leków pomocnych w terapii nadciśnienia tętniczego. Autorzy zwrócili uwagę na zasadność preferencji dla torasemidu ze względu na jego korzystniejszą farmakokinetykę oraz fakt, że torasemid wykazuje większą biodostępność, lepsze wchłanianie i dłuższy okres półtrwania niż furosemid. Ponadto wykazuje potencjalny dodatkowy wpływ przeciwaldosteronowy, co prawdopodobnie dało się zaobserwować w postaci korzystniejszego rokowania pacjentów stosujących torasemid w badaniu TORIC [3, 6]. Śmiertelność pacjentów w grupie leczonej torasemidem była 2-krotnie mniejsza niż w grupie kontrolnej (2,2 v. 4,5%; $p < 0,05$) [1].

Według tych wytycznych diuretyk pętłowy wskazuje się jako możliwy kolejny krok leczenia opornego nadciśnienia tętniczego — do zastosowania zamiast leku tiazydowego/tiazydopodobnego, zwłaszcza w przypadku upośledzonej funkcji nerek, a obowiązkowo u chorych z obniżonym przesączaniem kłębuszkowym (eGFR [*estimated glomerular filtration rate*] < 30 ml/min/1,73 m²). Oporne nadciśnienie tętnicze definiuje się jako ciśnienie tętnicze o wartości co najmniej 140/90 mm Hg w przypadku stosowania minimum trzech leków (w tym diuretyku), właściwie skojarzonych i w pełnych dawkach [4].

Według obserwacji klinicznych i dokumentów rejestracyjnych w leczeniu nadciśnienia tętniczego zarejestrowana sugerowana dawka torasemidu to 2,5 mg raz/dobę. W takiej dawce podstawowym działaniem leku jest efekt naczyniorozkurczowy. Na maksymalny efekt hipotensyjny należy poczekać do 12 tygodni. W przypadku niedostatecznej skuteczności zaleca się zwiększenie dawki do 5 mg raz/dobę [3].

PRAKTYKA STOSOWANIA DIURETYKÓW

Przed rozpoczęciem terapii należy ocenić czynność nerek i stężenie elektrolitów. Terapię rozpoczyna się zwy-

kle od małych dawek dostosowanych do objawów i oznak przewodnienia, ciśnienia tętniczego oraz czynności nerek. Po 1–2 tygodni wskazana jest ponowna ocena stężeń mocznika, azotu mocznika we krwi (BUN, *blood urea nitrogen*), kratyniny i potasu. Hipokaliemii można zapobiegać poprzez zwiększenie dawki inhibitora ACE lub sartanu, dołączenie antagonisty receptora mineralokortykoidowego oraz zastosowanie suplementu potasu.

W przypadku istotnej niewydolności nerek możliwe jest pogorszenie ich funkcji lub zupełny brak reakcji organizmu na lek moczopędny. Stosując diuretyki pętłowe z innymi diuretykami, można się spodziewać hipotonii, hipowolemii i hipokaliemii oraz upośledzenia funkcji nerek, natomiast niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą osłabiać efekt moczopędny.

Dawkowanie furosemidu i torasemidu

Dawki furosemidu i torasemidu można porównać, stosując przelicznik 4:1 (na jednostki wagowe, czyli mg). Przyjmuje się, że 40 mg furosemidu ma podobny efekt diuretyczny jak 10 mg torasemidu. Wydaje się, że w przypadku pacjentów z niewydolnością nerek zasadne jest stosowanie przelicznika 2,5:1, czyli 40 mg furosemidu odpowiada 15 mg torasemidu. Należy jednak pamiętać, że przeliczniki te trzeba dopasować indywidualnie do każdego chorego, ponieważ — szczególnie w przypadku furosemidu — biodostępność może być osobniczo zmienna. Po zamianie preparatów wskazana jest obserwacja objawów klinicznych i wartości ciśnienia tętniczego, a także ewentualna optymalizacja dawkowania. W praktyce niedoszacowanie może dotyczyć zarówno zbyt słabego, jak zbyt silnego efektu klinicznego przy zamianie preparatów [7].

Praktyka kliniczna wskazuje, że może się zdarzyć niedoszacowanie efektu diuretycznego, i to zarówno przy zamianie furosemidu na torasemid, jak i w sytuacji odwrotnej. Torasemid jest stosowany raz na dobę. W wybranych sytuacjach, na przykład w przypadku pacjentów wymagających stosunkowo dużych dawek furosemidu, można rozważyć podanie drugiej w ciągu doby dawki torasemidu (około południa lub we wczesnych godzinach popołudniowych).

Oporność na diuretyki

W niektórych sytuacjach można obserwować tak zwane zjawisko oporności na leczenie moczopędne, które przejawia się zmniejszeniem lub nawet całkowitym brakiem efektu moczopędnego, mimo kontynuacji

przyjmowania leku przez chorego. Odpowiada za to mechanizm nazywany „zjawiskiem zahamowania”, który polega na zwiększeniu wchłaniania sodu w kanalikach nerkowych i, w wyniku tego, zwiększeniu resorpcji wody, po zakończeniu działania moczopędnego leku. Wówczas zwiększone wydalanie sodu w okresie działania diuretyku jest rekompensowane zwiększoną retencją w czasie między kolejnymi dawkami. Według wytycznych *European Society of Cardiology* (ESC) w przypadku wystąpienia zjawiska oporności na furosemid jednym z zalecanych postępowań jest jego zamiana na torasemid [2]. Zjawisko zahamowania znacznie rzadziej obserwuje się w trakcie leczenia torasemidem ze względu na dłuższy czas działania moczopędnego tego leku.

PODSUMOWANIE

Podsumowując, furosemid i torasemid różnią się budową cząsteczek, biodostępnością i czasem działania moczopędnego. Wśród możliwych korzyści z leczenia torasemidem, które przekładają się na lepsze rokowanie chorych, wymienia się między innymi dłuższy czas działa-

nia moczopędnego, lepszy *compliance* pacjentów i mniejszą częstość występowania działań niepożądanych, w tym hipokaliemii. Istnieją również obserwacje kliniczne wskazujące na mniejszą częstość incydentów klinicznych w przypadku stosowania torasemidu (wyniki badania TORIC).

PIŚMIENNICTWO

1. Mamcarz A., Filipiak K.J., Drożdż J. i wsp. Diuretyki pętlowe stare i nowe — czym się kierować przy wyborze leku? Stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej i Sekcję Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiolog. Pol.* 2015; 73: 225–232.
2. Buggey J., Mentz R.J., Pitt B. i wsp. A reappraisal of loop diuretic choice in heart failure patients. *Am. Heart J.* 2015; 169: 323–333.
3. Cosin J., Diez J.; on behalf of the TORIC Investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur. J. Heart Fail.* 2002; 4: 507–513.
4. McMurray J.J.V., Adamopoulos S.D., Anker S.D. i wsp. Wytyczne ESC dotyczące rozpoznania oraz leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca na 2012 rok. *Kardiolog. Pol.* 2012; 70 (supl. II): 101–176.
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
6. Tykarski A., Narkiewicz K., Gaciong Z. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciś. Tętn. Prakt.* 2015; 1: 1–70.
7. Dryła W., Kuch M. Torasemid i furosemid — podobieństwa i różnice. *Med. Fakt.* 2014; 2: 7–11.