

Lek. Anna Kowalczyk, prof. dr hab. n. med. Marcin Gruchała
I Katedra i Klinika Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Marcin Gruchała

Miejsce torasemidu w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych – jak odpowiednio dobrać dawkę?

Od wielu lat leki moczopędne znajdują zastosowanie w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego. Największą rolę odgrywają w leczeniu obrzęków różnego pochodzenia (nerkowego, wątrobowego, sercowego), nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca. Diuretyki stanowią niejednorodną grupę zarówno pod względem farmakokinetycznym, jak i farmakodynamicznym. Wśród powszechnie stosowanych w praktyce klinicznej główną rolę odgrywają: diuretyki tiazydowe, tiazydopodobne oraz pętlowe, które działają najsilniej (Rycina 1). Do najczęściej stosowanych diuretyków pętlowych należą furosemid i torasemid. Torasemid jest lekiem moczopędnym nowszej generacji, który łączy w sobie dużą skuteczność działania i większe bezpieczeństwo stosowania, odgrywając coraz większą rolę w leczeniu farmakologicznym nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca.

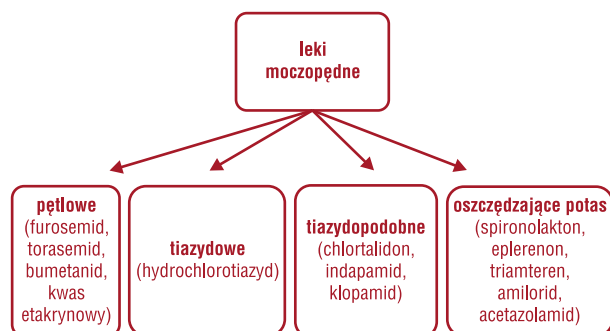
Torasemid na tle innych diuretyków – różnice farmakokinetyczne i farmakodynamiczne

Torasemid jest pochodną sulfonilomocznika należąca do tzw. diuretyków pętlowych, który działając w części grubej wstępującej pętli Henlego nefronu hamuje wchłanianie zwrotne sodu, chlorków i wody, wywołując tym samym efekt moczopędny. Należy podkreślić, że torasemid nie zmniejsza istotnie filtracji kłębuszkowej i wywiera neutralny wpływ na równowagę kwasowo-zasadową. Podobnie jak inne leki z tej grupy, zwiększa aktywność reninową osocza, wydalanie wapnia, magnezu i fosforanów. W porównaniu z furosemidem działa silniej (blisko czterokrotnie), co pozwala na stosowanie leku w odpowiednio mniejszych dawkach, minimalizując tym samym ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Chorzy leczeni diuretykami pętlowymi, zwłaszcza w dużych dawkach, są często narażeni na ryzyko wystąpienia groźnej hipokalemii, dlatego niezmiernie istotne jest, że torasemid zdecydowanie rzadziej wywołuje obniżenie poziomu potasu niż furosemid.

Torasemid wykazuje dobrą, niezależną od pokarmu dostępność biologiczną po podaniu doustnym (ok. 80%), osiągając t_{max} w ciągu 1-2 h. Lek prawie całkowicie wiąże się z białkami osocza. Pierwsze efekty działania moczopędnego występują w ciągu godziny po podaniu doustnym i już po

10-15 minutach po iniekcji dożylniej. Okres półtrwania leku wynosi 3-4 h, natomiast czas jego działania to około 6-8 h. Warto zaznaczyć, że zaburzenia czynności nerek i wątroby nie wywierają istotnego wpływu na wchłanianie leku. Torasemid jest w 80% metabolizowany w wątrobie i wydalany w wyniku wydzielania kanalikowego. Należy pamiętać, że u chorych z niewydolnością serca klirens leku jest mniejszy o połowę, czego nie obserwujemy u chorych z niewydolnością nerek. Czas działania leku może być wydłużony u chorych z niewydolnością wątroby. W przeciwieństwie do torasemidu, furosemid cechuje zmienna biodostępność oraz krótszy okres działania. Ponadto 50% leku jest wydalana w postaci niezmienionej.

Jak już wspomniano, najczęstszymi wskazaniami do stosowania torasemidu są obrzęki różnego pochodzenia oraz pierwotne nadciśnienie tętnicze w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi ciśnienie tętnicze. Jednym z najważniejszych przeciwwskazań do stosowania leku jest ciężka niewydolność nerek, zwłaszcza przednerkowa, z bezmoczem, a także ciężkie zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej. Podobnie jak w przypadku innych diuretyków pętlowych, podczas przewlekłego stosowania torasemidu może dojść do zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej (hipokalemii, hipomagnezemii, hipokalcemii) i metabolicznych, objawiających się przede wszystkim: hiperuryke-

Ryc. 1. Podstawowy podział leków moczopędnych

mią, hiperglikemią oraz hiperlipidemią. Zasadniczo torasemid nie wchodzi w istotne interakcje z innymi lekami, niemniej jednak może nasilać proarytmiczny wpływ glikozydów nasercowych, efekt hipotensyjny inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitors) czy antagonistów receptora dla angiotensyny (ARB, angiotensin receptor blockers), powodując nierzadko objawową hipotonię. Ponadto wskutek intensywnego leczenia moczopędnego, zwłaszcza w niewydolności serca, może dojść do wtórnej, przednerkowej niewydolności nerek wynikającej z hipowolemii. Torasemid jest dostępny w następujących dawkach: 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 200 mg w formie tabletek, doustnie oraz 20 mg/amp w formie dożylniej. Dawkowanie torasemidu jest zindywidualizowane, zwykle ściśle uzależnione od wskazania, w jakim się go stosuje, funkcji nerek czy politerapii. W leczeniu nadciśnienia tętniczego najczęściej stosujemy niższe dawki torasemidu (zwłaszcza że jest on najczęściej lekiem dodatkowym), sięgające od 2,5 do

10 mg/dobę. Dawki równe i przekraczające 20 mg/dobę są często stosowane u chorych z niewydolnością serca, również w leczeniu skojarzonym z furosemidem i diuretykami tiazydowymi. Ponadto wysokie dawki torasemidu (>20 mg/dobę) znajdują zastosowanie w leczeniu wielu chorych z opornymi obrzękami w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek oraz niewydolności wątroby.

Rola torasemidu w leczeniu niewydolności serca

Leki moczopędne są jedną z najczęściej stosowanych grup w ostrej i przewlekłej zastoinowej niewydolności serca (AHF, acute heart failure, CHF, chronic heart failure). Wśród nich preferowanymi są silnie działające diuretyki pętlowe (Tabela 1). Przez wiele lat główną rolę w objawowym leczeniu niewydolności serca odgrywał furosemid, obecnie coraz częściej stosuje się torasemid. Jak już wspomniano, torasemid wykazuje lepszą biodostępność niż furosemid, posiada dłuższy okres półtrwania, a także wywiera efekt antyaldosteronowy. Ponadto Lopez B. i wsp. wykazali, iż torasemid w przeciwieństwie do furosemidu skutecznie hamuje aktywację proteiny C-końcowego prokolagenu typu I (PCP, procollagen carboxy-terminal proteinase), związanej z procesem włóknienia miokardium, sugerując tym samym korzystną rolę tego leku w zapobieganiu włóknieniu mięśnia sercowego^[1]. Niemniej jednak w wielośrodkowym randomizowanym badaniu przeprowadzonym w grupie chorych ze stabilną niewydolnością serca oraz nadciśnieniem tętniczym nie potwierdzono wpływu torasemidu o przedłużonym uwalnianiu na poziom C-końcowego propeptydu prokola-

Tabela 1. Podstawowe zalecenia ESC (European Society of Cardiology) dotyczące stosowania leków moczopędnych u chorych z ostrą i przewlekłą niewydolnością serca (zmodyfikowano na podstawie^[10])

Zalecenie	Klasa zaleceń
Leki moczopędne są zalecane w celu zmniejszenia objawów i poprawy wydolności wysiłkowej u pacjentów z cechami i/lub objawami zastoiny	IA
Leki moczopędne należy rozważyć w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF u pacjentów z cechami i/lub objawami zastoiny	IIaB
Leki moczopędne są zalecane u pacjentów z zastoiną z HFpEF lub HFmrEF w celu zmniejszenia stopnia nasilenia cech i objawów przewodnienia	IB
Dożylnie podawane pętlowe leki moczopędne są zalecane u wszystkich pacjentów z AHF przyjętych z objawami przewodnienia w celu zmniejszenia objawów; zalecana jest regularna ocena objawów, diurezy, funkcji nerek i stężeń elektrolitów w trakcie stosowania dożylnych leków moczopędnych	IC
U pacjentów z AHF de novo lub u osób ze zdekompenowaną niewydolnością serca nieprzyjmujących dotychczas leków moczopędnych doustnie dawka początkowa powinna wynosić 20-40 mg i.v. furosemidu (lub równoważna). Dla pacjentów przyjmujących doustnie leki moczopędne dawka początkowa podawana i.v. powinna być przynajmniej równa dotychczas przyjmowanej dawce doustnej	IB
Zaleca się podawanie leków moczopędnych w dawkach frakcjonowanych lub w ciągłym wlewie, a dawka i czas trwania terapii powinny być dostosowane do występujących objawów i stanu klinicznego pacjenta	IB

HF, heart failure, niewydolność serca; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction, niewydolność serca z zachowaną funkcją skurczową; HFmrEF, heart failure with mid-range ejection fraction, niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową; AHF, acute heart failure, ostra niewydolność serca

geny typu I, a tym samym proces włóknienia miokardium^[2]. Jednoznaczny protekcyjny wpływ torasemidu na procesy włóknienia u chorych z niewydolnością serca pozostaje wciąż niejasny. Niewątpliwie potrzebne są dalsze badania dotyczące tego zagadnienia.

W leczeniu AHF najczęściej należy zastosować diuretyki pętlowe dożylnie, tj. furosemid (w bolusach lub pompie) lub torasemid (10-20 mg i.v., jednorazowo). U chorych przewlekle leczonych furosemidem należy zwykle zwiększyć dawkę. Od wielu lat znana jest efektywność torasemidu (najczęściej 20 mg i.v.) w zaostrzeniu przewlekłej niewydolności serca przebiegającej z zastojem w krążeniu płucnym^[3]. Hariman RJ i wsp. wykazali skuteczność torasemidu w dawce 20 mg (w porównaniu z 40 mg furosemidu) w redukcji duszności, obrzęków u chorych z zastoinową niewydolnością serca^[4]. W badaniu ASCEND-HF nie tylko potwierdzono efektywność działania tego leku u chorych AHF, ale także w zmniejszaniu ryzyka ponownych hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca^[5]. W badaniu DUEL wykazano przewagę torasemidu nad furosemidem w leczeniu zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca. Torasemid nie tylko skuteczniej zmniejszał nasilenie objawów dekomensacji, ale także okazał się bezpieczniejszy od furosemidu. W grupie leczonej torasemidem stwierdzono poprawę wskaźnika płucno-sercowego w RTG klatki piersiowej oraz zmniejszenie wymiarów i objętości lewej komory^[6].

W przewlekłej terapii torasemidem dawka początkowa wynosi 5-10 mg/dobę, dawka zwykła to 10-20 mg/dobę, maksymalna – zwykle ok. 40 mg/dobę. Najczęściej stosowana w praktyce klinicznej jest dawka 10-20 mg, przy czym efektywność działania większej dawki leku jest oczywiście wyższa, a rezultat długoterminowy lepszy. Chorzy objawowi, stosujący torasemid w dawce 20 mg, odnoszą z reguły większe korzyści leczenia bez istotnego wzrostu ryzyka działań niepożądanych^[7]. Większość chorych z ciężką, zastoinową niewydolnością serca, zwłaszcza leczonych jednym lekiem moczopędnym, wymaga wyższych dawek torasemidu, z reguły 20 mg lub większych. Wysokie dawki leków moczopędnych, zwłaszcza stosowanych w politerapii (dwa diuretyki pętlowe, dodatkowy diuretyk tiazydowy), są zwykle konieczne u chorych z ciężką, prawokomorową niewydolnością serca z towarzyszącymi obrzękami kończyn dolnych, wodobrzuszem.

Nie należy przekraczać dawki 200 mg/dobę. Na łamach „European Journal of Heart Failure” Müller K. i wsp. wykazali większą korzyść kliniczną (pod postacią zmniejszenia nasilenia duszności) i społeczną (mniejsza częstość oddawanego moczu) u chorych z niewydolnością serca leczonych am-

bulatoryjnie torasemidem niż w grupie stosującej furosemid. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca pomiędzy obiema grupami^[8]. Jednym z najważniejszych badań nad zastosowaniem torasemidu w niewydolności serca jest nierandomizowane TORIC (TOrasemide In Congestive Heart Failure), którego celem była ocena bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności torasemidu u chorych z przewlekłą niewydolnością serca (NYHA II-III). Badaniu poddano 1377 pacjentów z niewydolnością serca leczonych torasemidem (10 mg/dobę) lub furosemidem (40 mg/dobę) i innymi diuretykami przez 12 miesięcy. Wyniki badania potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo stosowania torasemidu w CHF. Wśród chorych leczonych torasemidem zaobserwowano niższą śmiertelność ($p < 0,05$) niż w grupie leczonej furosemidem. Największą poprawę kliniczną (według NYHA) stwierdzono w grupie otrzymującej furosemid i torasemid w porównaniu z chorymi leczonymi furosemidem i innymi diuretykami ($P < 0,00017$). Torasemid rzadziej niż inne leki moczopędne wywoływał istotną hipokaliemię^[9].

W przypadku oporności na leczenie furosemidem, objawiającej się brakiem lub niedostateczną odpowiedzią na leczenie standardowe, należy rozważyć zamianę na torasemid, połączenie obu leków (celem podwójnej blokady nefronu), ewentualnie połączenie z tiazydami lub blokerami receptora dla mineralokortykoidów (spironolakton, eplerenon). Należy pamiętać, że przyczyną rzekomej „oporności na diuretyki pętlowe” może być niestosowanie się do zaleceń, przyjmowanie zbyt dużej ilości płynów oraz przewlekłe stosowanie niesterydowych leków przeciwzapalnych^[10] (NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drugs).

Zastosowanie torasemidu w leczeniu nadciśnienia tętniczego

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego na 2015 r., w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym leczenie należy rozpocząć od preparatów o udowodnionym, korzystnym wpływie na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego zwanych lekami I rzutu, do których zaliczamy: diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne, β -adrenolityki, ARB, ACEI oraz blokery receptora dla angiotensyny^[11] (Rycina 2). Wybór leku powinien uwzględniać przede wszystkim obecność chorób współistniejących. W wielu przypadkach nadciśnienia tętniczego powikłanego i opornego zachodzi potrzeba rozszerzenia leczenia w oparciu o leki pomocnicze. Wśród nich znajdują się także diuretyki pętlowe. Ze względu na korzystniejszy profil farmakokinetyczny oraz

Ryc 2. Leki stosowane w terapii nadciśnienia tętniczego (na podstawie^[11])



ACEI (angiotensin-converting enzyme inhibitors), inhibitory konwertazy angiotensyny
ARB (angiotensin receptor blockers), blokery receptora dla angiotensyny

mniejsze ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, torasemid przewyższa furosemid, należąc tym samym do preferowanych leków wspomagających leczenie nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza u chorych z towarzyszącą niewydolnością serca czy niewydolnością nerek^[11]. Warto dodać, że mechanizm działania hipotensyjnego torasemidu wynika nie tylko z efektu diuretycznego jaki wywiera, ale także z wazodylatacji naczyń krwionośnych, wynikającej z nasilenia syntezy prostaglandyn, która pojawia się kilka tygodni przed rozwinięciem pełnego działania moczopędnego leku. Dawka początkowa torasemidu to 2,5-5 mg, która może być stopniowo zwiększana do podtrzymującej 10 mg/dobę. U chorych z ciężkim, opornym nadciśnieniem tętniczym może zaistnieć konieczność stosowania dawki 20 mg i większych, zwykle w politerapii. Wyższych dawek torasemidu wymagają z reguły chorzy obciążeni powikłanym nadciśnieniem tętniczym, a także schorzeniami współistniejącymi, takimi jak niewydolność nerek czy ciężka zastoinowa niewydolność serca, które często przebiegają z istotnymi obrzękami kończyn dolnych. Optymalny oczekiwany efekt hipotensyjny może być obserwowany dopiero po ok. 8-12 tygodniach leczenia. Należy pamiętać, że diuretyki pętlowe istotnie zwiększają efekt hipotensyjny ACEI i ARB, dlatego w leczeniu skojarzonym powinny być dawkowane ostrożnie, zwłaszcza u chorych w podeszłym wieku, szczególnie narażonych na hipotonię i jej powikłania.

Podsumowanie

Torasemid jest jednym z najskuteczniejszych diuretyków stosowanych w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych. Wysoki profil bezpieczeństwa w połączeniu z efektywnością działania czyni go ważną alternatywą i/lub uzupełnieniem leczenia opartego na innych lekach tej grupy, głównie furosemidzie. Największe korzyści z leczenia torasemidem występują u chorych z zaburzeniami gospodarki elektrolitowej

(zwłaszcza hipokalemii) oraz z zaburzeniami metabolicznymi. Torasemid stanowi ważne narzędzie w leczeniu niewydolności serca, jak również w monoterapii i politerapii nadciśnienia tętniczego.

Piśmiennictwo:

1. López B, González A, Beaumont J et al. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007. 50:859-67.
2. TORAFIC Investigators Group. Effects of prolonged-release torasemide versus furosemide on myocardial fibrosis in hypertensive patients with chronic heart failure: a randomized, blinded-end point, active-controlled study. *Clin Ther.* 2011. 33: 1204-1213.
3. Stringer KA, Watson W, Gratton M, Wolfe R. Intravenous torsemide as adjunctive therapy in patients with acute pulmonary edema. *J Clin Pharmacol.* 1994. 11:1083-7.
4. Hariman RJ, Bremner S, Louie EK i wsp. Dose-response study of intravenous torsemide in congestive heart failure. *Am Heart J.* 1994. 128(2):352-7.
5. Mentz RJ, Hasselblad V, DeVore AD i wsp. Torsemide Versus Furosemide in Patients With Acute Heart Failure (from the ASCEND-HF Trial). *Am J Cardiol.* 2016. 117(3):404-11.
6. Drożdż J. Najnowsze badania kliniczne z zakresu niewydolności serca – Berlin 2010. *Kardiologia po Dyplomie 2010.* 9 (11): 61-65.
7. Patterson JH, Adams KF Jr, Applefeld MM. Oral torsemide in patients with chronic congestive heart failure: effects on body weight, edema, and electrolyte excretion. *Torsemide Investigators Group. Pharmacotherapy.* 1994. 14(5):514-21.
8. Müller K, Gamba G, Jaquet F. Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV—efficacy and quality of life. *Eur J Heart Fail.* 2003. 5: 793-801.
9. Cosin J, Diez J. TORIC Investigators: Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur. J. Heart Failure* 2002. 4: 507-513.
10. Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca. *Kardiologia Polska* 2016. 74, 10: 1037-1147; DOI: 10.5603/KP.2016.014.
11. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego.