

# Korzyści wynikające z zastosowania torasemidu w leczeniu niewydolności serca w populacji pacjentów geriatrycznych

## *The benefits of using torsemide in elderly patients with congestive heart failure*

Sylwia Płusa, Katarzyna Mądra-Gackowska, Wojciech Ziółkowski

Katedra i Klinika Geriatrii Szpitala Uniwersyteckiego Nr 1 w Bydgoszczy

### Streszczenie

Niewydolność serca jest jedną z najczęstszych przyczyn hospitalizacji i rehospitalizacji u pacjentów w starszym wieku. Diuretyki pętlowe pozostają metodą z wyboru w leczeniu zastoinowej niewydolności serca. W poniższym artykule przedstawiono badania wskazujące, że torasemid może być skuteczniejszym i bezpieczniejszym lekiem niż furosemid w populacji pacjentów geriatrycznych. (*Gerontol Pol 2016, 24, 303-306*)

**Słowa kluczowe:** niewydolność serca, leczenie moczopędne, diuretyki pętlowe, torasemid

### Abstract

Heart failure is the commonest reason for hospitalisation and readmission among older adults. Loop diuretics remain the first-line treatment for congestive heart failure. This paper presents that torsemide may be more efficacious and safer than furosemide in elderly patients. (*Gerontol Pol 2016, 24, 303-306*)

**Key words:** heart failure, diuretic therapy, loop diuretics, torsemide

### Wprowadzenie

Niewydolność serca pozostaje jednym z największych problemów współczesnej medycyny. Szacuje się, że w Polsce niewydolność serca jest odpowiedzialna za blisko 38 tysięcy zgonów rocznie, co stanowi aż 22% zgonów mieszczących się w kategorii zgonów z przyczyn-sercowo-naczyniowych [1].

Z zestawienia danych o orzekaniu niewydolności serca jako przyczyny zgonu na przestrzeni lat wynika, że współczynnik ten zwiększył się od 1990 r. dwuipółkrotnie, tj. z ok. 9% w 1990 r. do ok. 22% w 2013 roku [1]. Wzrost liczby chorych z niewydolnością serca, jaki obecnie jest obserwowany w większości oddziałów kardiologicznych, jak i oddziałów internistycznych wiąże się z jednej strony ze zwiększoną ilością skutecznych interwencji u chorych z chorobą niedokrwienną serca, z drugiej zaś ze starzeniem się społeczeństwa i zwiększającym się odsetkiem pacjentów powyżej 80 roku

życia. Wiek jest istotnym czynnikiem predykcijnym śmiertelności w niewydolności serca w ciągu 30 dni oraz w ciągu roku [2], a u osób starszych leczenie tej choroby jest często utrudnione przez schorzenia towarzyszące [3]. Do najczęstszych schorzeń współtowarzyszących, które mogą utrudniać leczenie niewydolności serca u pacjentów w podeszłym wieku, zalicza się: niewydolność nerek, niedokrwistość, przewlekłe choroby płuc, depresja, choroby zwyrodnieniowe stawów, zaburzenia neurologiczne oraz zaburzenia odżywiania.

Znaczącym problemem w tej grupie chorych jest także wysoki odsetek rehospitalizacji związanych z chorobą podstawową i okresami jej zaostrzenia. Wśród pacjentów hospitalizowanych i wypisanych z rozpoznaniem niewydolności serca w grupie osób powyżej 70 roku życia, odsetek chorych powracających do szpitala w ciągu 90 dni sięga 22% [3]. Większość hospitalizacji z powodu zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca wiąże się z objawami przewodnienia i zdecydowana większość

pacjentów jest wówczas leczona diuretykami pętlowymi w formie dożylniej.

Sama hospitalizacja z powodu niewydolności serca jest niekorzystnym zwrotem w progresji i negatywnym czynnikiem rokowniczym dla przebiegu i śmiertelności [4] w tym schorzeniu. Charakterystyczny przebieg choroby znakomicie zilustrowali w swoim opracowaniu Murray i wsp. [5], wskazując na zawsze niepewny wynik leczenia kolejnych zaostrzeń, a w wypadku powodzenia terapii niepełny powrót do stanu wyjściowego.

### Wytyczne leczenia niewydolności serca a wiek pacjenta

Leczenie niewydolności serca obejmuje nie tylko farmakoterapię i metody mechanicznego wspomaganie pracy serca jako pompy, ale również kontrolę czynników ryzyka, właściwą edukację pacjenta i jego najbliższego otoczenia, a także stosowanie zaleceń dietetycznych i modyfikację stylu życia. Do najistotniejszych zaleceń pozafarmakologicznych mogących wpłynąć na poprawę jakości życia, złagodzenie objawów oraz zmniejszenie częstości powtórnych hospitalizacji zalicza się ograniczenie spożywania sodu (do 2000 mg/dobę) oraz utrzymywanie reżimu płynowego. Całkowita ilość przyjmowanych płynów może wahać się w zależności od stopnia zaawansowania choroby i obecności schorzeń towarzyszących, a także indywidualnej reakcji chorego na wprowadzenie ograniczenia przyjmowania płynów.

Farmakoterapia w niewydolności serca osób w wieku podeszłym nie odbiega w założeniu od ogólnych wytycznych populacyjnych. Należy jednak zwrócić uwagę na wciąż ograniczoną ilość badań klinicznych, w których brano pod uwagę jedynie osoby starsze. Przeciwnie- osoby w wieku podeszłym są zwykle wykluczane z prób klinicznych, głównie z uwagi na niewydolność narządową czy obecność chorób towarzyszących.

Do leków, których stosowanie w niewydolności serca uznaje się za obligatoryjne [6] zaliczane są betablokery, inhibitory ACE (lub ARB - w przypadku nietolerancji inhibitora ACE), antagoniści aldosteronu (u wszystkich po zawale serca, u osób z niewydolnością serca o innej etiopatogenezie- od III klasy wg NYHA) oraz leki moczopędne w dawce zależnej od aktualnej retencji płynów.

W ramach bazy danych Cochrane dokonano przeglądu dowodów z prób klinicznych, w których oceniano stosowanie diuretyków w niewydolności serca. Metaanalizą objęto łącznie 14 prób klinicznych, w których udział wzięło 525 pacjentów. W 7 badaniach skuteczność diuretyków kontrolowano względem placebo, a w 7 porównywano z innymi lekami (inhibitorami ACE,

digoksyną). Dane dotyczące umieralności były dostępne z 3 prób klinicznych z udziałem 202 uczestników. Wykazano, że leczenie diuretykami wiązało się ze zmniejszeniem umieralności [ryzyko względne (HR, hazard ratio) = 0,24; 95% przedział ufności (CI, confidence interval): 0,07–0,83; p = 0,02], zmniejszeniem częstości hospitalizacji z powodu NS (HR = 0,07; 95% CI: 0,01–0,52; p = 0,01) oraz poprawą ogólnej wydolności fizycznej [7]. W leczeniu niewydolności serca preferowane są diuretyki pętlowe. W przypadku opornych obrzęków zalecane jest zwiększenie dawki diuretyku pętlowego, a przy braku efektu zmiana furosemidu na torasemid, dodanie lub zwiększenie dawki antagonisty aldosteronu lub dołączenie leku tiazydowego. W przypadku opornych obrzęków diuretyki pętlowe można stosować w skojarzeniu (zazwyczaj czasowo) z diuretykami tiazydowymi ze względu na synergistyczne działanie.

### Zastosowanie torasemidu w leczeniu niewydolności serca u osób w podeszłym wieku

Torasemid stanowi pochodną sulfonilomocznika, która wywiera działanie moczopędne poprzez zahamowanie Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup> transportera w obrębie odcinka grubościennego ramienia wstępującego w pętli nefronu. Z uwagi na miejsce swojego działania określane jest mianem diuretyku pętlowego. Torasemid wykazuje działanie cztery razy silniejsze od furosemidu. Po podaniu doustnym dostępność biologiczna leku wynosi około 80%, efekt pierwszego przejścia przez wątrobę jest niewielki, a czas stężenia maksymalnego (t<sub>max</sub>) wynosi 1–2 godziny. Działanie moczopędne pojawia się 1 godzinę po podaniu doustnym oraz 10 minut po podaniu dożylnym i trwa 6–8 godzin. Lek wiąże się w 99% z białkami osocza, czas półtrwania wynosi średnio 3–4 godziny, a w 80% jest metabolizowany w wątrobie (biologiczny okres półtrwania zwiększa się jedynie nieznacznie w niewydolności nerek)[8]. Poza klasycznym działaniem moczopędnym torasemidu, wykazuje on również aktywność jako antagonist receptorów aldosteronowych, a także jako wazodylatant [8]. Efekt naczyniorozszerzający w nerkach polega na zwiększeniu przepływu krwi, filtracji kłębuszkowej oraz wtórnie- dodatkowemu zwiększeniu diurezy.

Bezpośredniego porównania dwóch stosowanych obecnie diuretyków pętlowych dokonano w badaniu Torasemid in Congestive Heart Failure Study (TORIC). Badanie to potwierdziło wysoką skuteczność i bezpieczeństwo stosowania torasemidu u chorych z niewydolnością serca. Śmiertelność była znacząco niższa w grupie przyjmującej torasemid (n = 17, 2,2%) w porówna-

niu do grupy pacjentów przyjmujących furosemid lub inne diuretyki ( $n = 27$ , 4,5%) ( $p < 0,05$ ). Poprawa wydolności fizycznej i jakości życia, definiowana jako przejście do niższej klasy niewydolności serca wg NYHA była obserwowana u większej grupy chorych przyjmujących torasemid ( $n = 356$ , 45,8%) niż wśród tych, którzy otrzymywali furosemid lub inne diuretyki ( $n = 223$ , 37,2%) ( $p = 0,00017$ ). W grupie chorych otrzymujących torasemid znacząco rzadziej dochodziło również do znaczącego spadku poziomu potasu w surowicy krwi ( $n = 95$ , 12,9%) niż w konkurencyjnej grupie chorych ( $n = 102$ , 17,9%) ( $p = 0,013$ ) [9]. Zmniejszone ryzyko hipokaliemii wynika bezpośrednio z działania przeciwaldosteronowego, którego efektem jest niewspółmiernie niskie wydalanie potasu z moczem w stosunku do wysokiej natriurezy u osób z prawidłową funkcją nerek oraz u chorych z obniżoną filtracją kłębuszkową.

Torasemid jest także lekiem neutralnym metabolicznie zarówno wobec gospodarki lipidowej, jak i węglowodanowej [10,11].

Niedocenianym i rzadko branym pod uwagę przez lekarzy schorzeniem jest nietrzymanie moczu o różnej etiologii u chorych w populacji geriatrycznej. Nasilenie problemu po zastosowaniu leków o silnym działaniu diuretycznym powoduje nierzadko okresowe przerwanie przyjmowania leków w obawie przed niekontrolowanym oddawaniem moczu, a nawet całkowite zaprzestanie terapii. W obliczu powyższych faktów godne uwagi jest, że pacjenci przyjmujący torasemid istotnie rzadziej zgłaszali uczucie nagłego parcia na mocz (1,66 dla grupy torasemidu vs 2,00 dla grupy furosemidu;  $p < 0,0001$ ). Z tego powodu chorzy z grupy torasemidu podawali istotnie mniejsze ograniczenie codziennej aktywności życiowej ( $p = 0,005$ ) [12].

Przytoczone uprzednio dane o rehospitalizacjach chorych z niewydolnością serca nabierają szczególnego znaczenia w populacji chorych geriatrycznych, u których każdy pobyt w szpitalu wiąże się ze znaczącym ryzykiem śmiertelności, głównie w przebiegu zakażeń wewnątrzszpitalnych. W projekcie Murraya i wsp. oceniono wpływ torasemidu i furosemidu na hospitalizacje pacjentów z niewydolnością serca [10]. Uczestniczyło w nim 234 chorych w klasie czynnościowej NYHA wynoszącej średnio: 2,8 w grupie torasemidu oraz 2,6 w grupie furosemidu. U pacjentów stosujących torasemid odnotowano istotnie mniej hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca ( $p < 0,01$ ) oraz hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych ( $p = 0,03$ ) niż u przyjmujących furosemid. Torasemid doprowadził do zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca o 60% ( $p < 0,01$ ) oraz redukcji ryzyka hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych o 34% ( $p < 0,02$ ). Chorzy w grupie torasemidu w porównaniu z grupą furosemidu mieli istotnie krótszy czas hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca ( $p = 0,02$ ) oraz nieistotnie krótszy czas pobytu w szpitalu z przyczyn sercowo-naczyniowych ( $p = 0,06$ ).

W kontekście powyższych danych wynikających z analizy przeprowadzonych badań klinicznych oraz metaanaliz uzasadniony wydaje się wybór torasemidu jako preferowanego diuretyku pętlowego u chorych z niewydolnością serca w populacji pacjentów geriatrycznych.

#### Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

#### Piśmiennictwo

1. [http://bip.stat.gov.pl/download/gfx/bip/pl/defaultstronaopisowa/461/1/1/rrl\\_zachorowalnosc\\_i\\_umieralnosc.pdf](http://bip.stat.gov.pl/download/gfx/bip/pl/defaultstronaopisowa/461/1/1/rrl_zachorowalnosc_i_umieralnosc.pdf)
2. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, et al. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: Derivation and validation of a clinical model. *JAMA*. 2003;290:2581-7.
3. Vinson JM, Rich MW, Sperry JC i wsp. Early readmission of elderly patients with congestive heart failure. *J Am Geriatr Soc*. 1990;38:1290-5.
4. Fraticelli A, Gesuita R, Vespa A, et al. Congestive heart failure in the elderly requiring hospital admission. *Arch Gerontol Geriatr*. 1996;23:225-38.
5. Murray SA, Kendall A, Boyd K, et al. Illness trajectories and palliative care. *BMJ*. 2005;330:1007-11.
6. Nessler J, Windak A, Oleszczyk M, et al. Zasady postępowania w niewydolności serca. *Lek Rodz*. 2015(1).
7. Faris R, Flather MD, Purcell H, et al. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2006;1:833-8.

8. Vargo DL, Kramer WG, Black PK, et al. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 1995;57:601-9.
9. Cosin J, Diez J. TORIC investigators Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail*. 2002;4:507-13.
10. Murray M, Deer M, Ferguson J, et al. Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am J Med*. 2001;111:513-20.
11. Filipiak K (red.). Torasemid. Biblioteka czasopisma *Cardiology Journal* 2011, tom 14.
12. Curtis L, Gricner MA, Hammill BG, et al. Early and long-term outcomes of heart failure in elderly persons, 2001–2005 *Arc. Inter. Med*. 2008;168:2481-8.
13. Ishido H, Senzaki H. Torasemide for the treatment of heart failure. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2008;8(2):127-32.
14. Imazi M, Cotroneo A, Gaschino G, et al. Postępowanie w niewydolności serca u osób starszych. *Folia Cardiol Exc*. 2008;3(6-7):309-22.