

Torasemid w terapii niewydolności serca odpornej na leczenie moczopędne – przypadek kliniczny wraz z komentarzem

Torsemide in the treatment of diuretic resistance in heart failure – a clinical case with commentary

Marcin Barylski¹, Małgorzata Górską-Ciebiada², Maciej Ciebiada³

¹ Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

² Zakład Propedeutyki Chorób Cywilizacyjnych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

³ Klinika Pulmonologii Ogólnej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

U części chorych z przewlekłą niewydolnością serca, pomimo stosowania dużych dawek furosemidu, nie można osiągnąć pożądanego efektu moczopędnego. Brak skuteczności leczenia może wynikać ze zwiększonego kompensacyjnego wchłaniania sodu w dystalnej części nefronu lub wtórnej aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron, do których dochodzi po ustaniu działania leku. Przełamanie oporności jest czasami możliwe dzięki zwiększeniu dawki i częstości podawania furosemidu albo dodaniu innego diuretyku pętlowego lub tiazydowego. Innym sposobem jest zamiana furosemidu na torasemid, który wykazuje mniejszą podatność na rozwój oporności ze względu na dłuższy okres półtrwania i dodatkową aktywność antyaldosteronową. Artykuł przedstawia przypadek kliniczny 58-letniego mężczyzny z niewydolnością serca, omawiając miejsce torasemidu w przypadku pojawienia się oporności na leczenie moczopędne. *Geriatrics 2017; 11: 150-154.*

Słowa kluczowe: oporność na leczenie moczopędne, furosemid, torasemid

Abstract

Some patients with chronic heart failure despite of high doses of furosemide can not achieve the satisfactory diuretic effect. Lack of efficacy may be due to increased absorption of the sodium in the distal nephron or secondary activation of the renin-angiotensin-aldosterone axis which occur after the cessation of drug action. Overcoming of resistance is sometimes possible by increasing the dose and frequency of administration of furosemide or adding another loop or thiazide diuretic. Another way is changing furosemide into torasemide which shows less susceptibility to the development of resistance due to the longer half-life and an additional antialdosterone activity. The article presents the clinical case of a 58-year-old male with heart failure and discusses the place of torasemide in the treatment of diuretic resistance. *Geriatrics 2017; 11: 150-154.*

Keywords: diuretic resistance, furosemide, torasemide

Opis przypadku

58-letni mężczyzna z nadciśnieniem tętniczym, przewlekłą chorobą wieńcową, ciężką pozawałową niewydolnością serca (frakcja wyrzutowa lewej komory – *left ventricular ejection fraction* – ok. 28%), po wszczepieniu kardiowertera-defibrylatora z funkcją resynchronizującą w celu prewencji pierwotnej nagłego zgonu sercowego, po raz kolejny został przyjęty do

szpitala z powodu duszności wysiłkowej (dystans 50 metrów), duszności w pozycji leżącej, obrzęków kończyn dolnych. Trzy tygodnie wcześniej chory przebył infekcję wirusową górnych dróg oddechowych. Ostatnio chory przyjmował: furosemid 2 × 40 mg, eplerenon 1 × 25 mg, ramipril 1 × 5 mg, bisoprolol 1 × 5 mg, kwas acetylosalicylowy 1 × 75 mg, atorwastatynę 1 × 40 mg.

Badanie przedmiotowe

Stan ogólny średniociężki. Rytm serca miarowy, 85/min., szmer niedomykalności zastawki mitralnej. Nad polami płucnymi szmer pęcherzykowy prawidłowy. Obsutronnie symetryczne trzeszczenia nad polami płucnymi sięgające do kątów łopatek. Brzuch miękki, niebolesny, bez wyczuwalnych oporów, perystaltyka zachowana. Wątroba wystaje na ok. 2 cm spod prawego łuku żebrowego. Ciastowate obrzęki kończyn dolnych sięgające do połowy ud. Ciśnienie tętnicze – 115/70 mmHg (średnia z 2 pomiarów w odstępach 2-minutowych), takie samo na obu kończynach górnych.

Badania laboratoryjne

Morfologia – prawidłowa, mocznik – 61 mg/dl, kreatynina – 1,7 mg/dl (GFR – 42 ml/min/1,73 m²), Na – 138 mmol/l, K – 4,6 mmol/l, ALAT – 42 IU/ml, AspAT – 56 IU/ml, CRP – 5 mg/l.

EKG

Lewogram, rytm zatokowy, miarowy 85/min. Zespoły QS w odprowadzeniach V1-V3. Zaburzenia przewodnictwa śródkomorowego w odprowadzeniach V4-V6. Pojedyncze, przedwczesne pobudzenie pochodzenia komorowego.

Badanie echokardiograficzne

Serce powiększone w zakresie lewych jam. Akineza koniuszka oraz przykoniuszkowych segmentów wszystkich ścian, frakcja wyrzutowa ok. 28%. Umiarkowana niedomykalność mitralna, mała/umiarkowana niedomykalność trójdzielna (obraz porównywalny z poprzednim badaniem). Bez płynu w worku osierdziowym.

Na podstawie badania podmiotowego, przedmiotowego oraz badań dodatkowych rozpoznano ciężkie pozawałowe uszkodzenie mięśnia sercowego w okresie zaostrenia przewlekłej niewydolności serca, implantowany kardiowerter-defibrylator z funkcją resynchronizującą oraz nadciśnienie tętnicze.

U pacjenta zmodyfikowano dotychczasową terapię: zintensyfikowano leczenie moczopędne – furosemid dożylnie w dawkach frakcjonowanych 160 mg/dobę, wprowadzono suplementację potasu, bilans płynów oraz codzienną kontrolę masy ciała.

Na skutek 5-dniowej terapii doszło do ustąpienia duszności oraz zmniejszenia obrzęków kończyn

dolnych. W 6. dobie włączono doustny furosemid w 2 dawkach po 40 mg (o godz. 8.00 oraz 14.00). Po 3 dniach zaobserwowano przyrost masy ciała o 7 kg oraz zwiększenie obrzęków. Po podaniu parenteralnym furosemidu uzyskano redukcję masy ciała. Wykluczono cechy infekcji, pogorszenie funkcji nerek oraz nadmierną podaż chlorku sodu. Następnie włączono doustną terapię skojarzoną: torasemid w dawce 20 mg oraz furosemid w dawce 40 mg – z zadowalającym efektem. Po 2 tygodniach w warunkach ambulatoryjnych odstawiono furosemid z zachowaniem stałej masy ciała.

Wybór schematu terapii farmakologicznej

Ramipril 5 mg 1 x dziennie rano

Bisoprolol 5 mg 1 x dziennie rano

Torasemid 20 mg 1 x dziennie rano

Eplerenon 25 mg 1 x dziennie w południe

Kwas acetylosalicylowy 75 mg 1 x dziennie wieczorem

Atorwastatyna 40 mg 1 x dziennie wieczorem

Komentarz

Niewydolność serca (HF, *heart failure*) stanowi jeden z najważniejszych klinicznych problemów współczesnej kardiologii. Jest obciążona dużą chorobowością, umieralnością oraz wysokimi kosztami leczenia, związanymi w znacznej mierze z częstymi i długotrwałymi hospitalizacjami. Ocenia się, że przyczyną około 90% hospitalizacji chorych z HF pozostaje retencja płynów. Leczenie moczopędne to jeden z podstawowych elementów terapii HF [1, 2]. Głównym celem leczenia diuretycznego jest przede wszystkim ograniczenie zastoju w płucach i/lub obrzęki obwodowe. Długotrwałe podawanie diuretyków zmniejsza również obciążenie następcze serca poprzez układową wazodylatację, co może się przekładać na poprawę frakcji wyrzutowej.

Zmniejszona reakcja, oporność na działanie diuretyczne może wynikać z wielu przyczyn. Do najważniejszych należy zaliczyć:

- „efekt postdiuretyczny” – wzrost retencji sodu występujący w krótkim czasie po dożylnym podaniu moczopędnych leków pętlowych. Wzrost retencji sodu upośledza efekt diuretyczny i tym samym prowadzi do zmniejszenia efektywności pętlowych leków podawanych parenteralnie. Dlatego uważa się, że diuretyki pętlowe powinny być podawane w częstych wstrzyknięciach lub

najlepiej w pompie infuzyjnej, co powinno ograniczyć znaczenie efektu postdiuretycznego. Wyniki badania DOSE (*Diuretic Optimization Strategies Evaluation*), w którym grupie chorych ze zdekompensowaną HF podawano furosemid w dożylnym bolusie, w pompie lub podwójnej dawce doustnej, nie potwierdziły jednak wyższości którejkolwiek z dróg podawania leków moczopędnych [1,3-6];

- efekt przełamania (*braking phenomenon*) – jeden z głównych mechanizmów oporności występujący podczas długotrwałego doustnego podawania leków moczopędnych. Dochodzi do niego w wyniku adaptacji nerek, polegającej na hipertrofii nefronów i nasileniu funkcji kanalik dystalnego. Zwiększony ładunek sodu docierający do kanalik dystalnego w wyniku zastosowania leków pętlowych jest, w mechanizmie „z odbicia”, intensywnie wchłaniany zwrotnie (w miejscu działania wrażliwego na tiazdy transportera Na^+ ; Cl^-), co prowadzi do znacznego osłabienia skuteczności moczopędnych leków pętlowych. Dodatkowo względne lub bezwzględne zmniejszenie objętości krwi krążącej prowadzi do aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) oraz aktywacji układu adrenergicznego, co dodatkowo obniża efektywność moczopędną. **Adaptację należy starać się przełamać, zmieniając stosowany dotychczas lek na inny z tej grupy** [3,4,7];
- leki moczopędne u chorych z HF powinny być stosowane w większych dawkach niż w innych przypadkach klinicznych, ze względu na fakt przesunięcia w tej grupie pacjentów krzywej dawka/odpowiedź diuretyczna w kierunku większych dawek. Dlatego często „oporność” ma charakter rzekomy – wynika ze zbyt ostrożnego dawkowania leków [1, 7].

Zastosowany u opisywanego chorego torasemid jest „najmłodszym dzieckiem” w rodzinie diuretyków pętlowych. Na rynek farmaceutyczny został wprowadzony w drugiej połowie lat 80. ubiegłego wieku i od kilku lat przeżywa swoisty renesans, w przeciwieństwie do furosemidu, co do którego zainteresowanie stale słabnie.

Furosemid i torasemid mają jednakowy podstawowy mechanizm działania, różnią się jednak zarówno budową chemiczną, jak i właściwościami farmakokinetycznymi. Furosemid jest pochodną sul-

fonamidu, torasemid zaś chemicznie przynależy do sulfonilomoczników.

Całkowita biodostępność torasemidu wynosi około 80% (według innych opracowań nawet do 100%), zarówno u osób zdrowych, jak i u pacjentów w stanie przewodnienia, tj. z niewydolnością serca, marskością wątroby i przewlekłą chorobą nerek. Biodostępność furosemidu jest niższa, wynosi około 60%, i cechuje się dużą zmiennością. **W sytuacji przewodnienia torasemid wchłania się dobrze i osiąga szybko (po godzinie) wysokie stężenie terapeutyczne, co zapewnia przewidywalną diurezę.** Z kolei absorpcja furosemidu z przewodu pokarmowego maleje, czego konsekwencją jest spadek ilości oddawanego moczu. Pożądaný efekt terapeutyczny można osiągnąć dopiero w wyniku zwiększenia dawki furosemidu lub parenteralnego podania leku [8-11].

Po przyjęciu doustnym działanie torasemidu pojawia się wcześniej oraz dłużej się utrzymuje niż w przypadku furosemidu. Czas działania torasemidu wynosi około 6-12 h, co wynika z wolniejszej eliminacji leku z organizmu w stosunku do furosemidu. **Czas działania torasemidu umożliwia przyjmowanie go raz na dobę** [8-11].

Kolejną jego zaletą jest możliwość przełamania zjawiska oporności na leczenie moczopędne. Oporność na diuretykoterapię została zdefiniowana jako zmniejszenie efektu moczopędnego lub nawet jego utrata, zanim zostanie osiągnięty cel terapeutyczny w postaci ustąpienia obrzęków i objawów przewodnienia. Jak wspomniano wcześniej, główną przyczyną jest zjawisko hamowania, które polega na zwiększonym wchłanianiu sodu w kanalikach nerkowych po utracie płynów wywołanej diuretykami. Efekt ten pojawia się, gdy skończy się aktywność leku diuretycznego. Częściej dotyczy furosemidu, który ma krótki czas działania. Jedną z metod przełamania oporności jest zwiększenie częstości podawania leków lub zastosowanie preparatu o dłuższym czasie działania [8-11].

Torasemid wiąże się w 99% z białkami osocza. Wiązanie furosemidu z białkami jest nieznacznie niższe i wynosi 95%. Wolne cząsteczki leku mają aktywność farmakologiczną, natomiast związane z białkami pozostają nieaktywne i stanowią formę magazynu, z którego są powoli uwalniane. Wysoki stopień związania z białkami (ponad 98%) zapewnia długo utrzymujące się, stabilne, terapeutyczne stężenie leku w osoczu oraz wolne jego działanie. **Po zażyciu torasemidu rzadziej niż po furosemidzie obserwowane**

Tabela I. Różnice w farmakokinetyce torasemidu i furosemidu [11]
 Table I. Differences of pharmacokinetics of torasemide and furosemide [11]

	Torasemid	Furosemid	Interpretacja	Znaczenie kliniczne torasemidu
Czas maksymalnego stężenia w osoczu (h)	1-2	1-5 (1,6)	dobrze, stabilne wchłanianie torasemidu	stabilne wysokie stężenie leku po doustnym podaniu
Biodostępność (%) (średnio)	79-91 (80)	11-90 (53)	wysokie stężenie torasemidu po doustnym podaniu	przewidywalne efekty działania
Wiązanie z białkami (%)	99	95	wolny i długi czas działania torasemidu	długo utrzymujące się działanie leku
Czas działania (h)	6-12	4-6	dłuższy czas eliminacji torasemidu	częstość mikcji równomiernie rozłożona w ciągu doby
Czas półtrwania (h)	3-4	1-1,5		brak odczucia nagłego parcia na mocz
Wydalenie	z żółcią – 80% z moczem – 20%	z żółcią – 3% z moczem – 97%	mała nerkowa eliminacja torasemidu	bezpieczeństwo przy upośledzeniu czynności nerek

jest zjawisko „efektu wodospadu”, czyli gwałtownych mikcji. Porównanie farmakokinetyki torasemidu i furosemidu zawarto w tabeli I [11].

Torasemid ma ponadto istotną właściwość odróżniającą go od większości moczopędnych leków pętlowych i tiazydowych. Jest środkiem farmakologicznym neutralnym metabolicznie zarówno wobec gospodarki lipidowej, jak i węglowodanowej, co ma niezwykle istotne znaczenie u pacjentów z zespołem metabolicznym, cukrzycą czy hipercholesterolemią [9].

Badania prowadzone zarówno na zwierzętach, jak i u ludzi wskazują także na szczególnie profil bezpieczeństwa torasemidu w porównaniu z furosemidem. Wykazano, że stosowanie torasemidu wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia hipokaliemii, niż ma to miejsce w przypadku pozostałych diuretyków pętlowych. W przeciwieństwie do efektu natriuretycznego torasemidu, który jest wprost proporcjonalny do dawki leku, utrata jonów potasu jest znacznie mniej dynamiczna i istotnie mniejsza niż u osób stosujących furosemid. Sugeruje się, że torasemid może hamować

działanie aldosteronu, co tłumaczyłoby ochronny wpływ tego diuretyku na stężenie jonów potasu [9].

W ostatnich latach pojawiły się doniesienia, że stosowanie torasemidu w porównaniu z furosemidem może prowadzić również do zmniejszonego włóknienia mięśnia sercowego oraz do poprawy jakości życia [12].

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji

✉ Marcin Barylski
 Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji
 Kardiologicznej
 Uniwersytet Medyczny w Łodzi
 USK im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny
 Szpital Weteranów
 Plac Hallera 1; 90-647 Łódź
 ☎ (+48 42) 639 30 80
 ✉ mbarylski3@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Felker G, O'Connor C, Braunwald E. Loop diuretics in acute decompensated heart failure: necessary? Evil? A necessary evil? *Circ Heart Fail.* 2009;2:56-62.
2. Wu M, Chang N, Su C i wsp. Loop diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care.* 2014;9:2-9.
3. Kim G. Long-term adaptation of renal ion transporters to chronic diuretic treatment. *Am J Nephrol.* 2004;24:595-605.
4. Neuberg G, Miller A, O'Connor C i wsp. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J.* 2002;144:31-8.
5. Ellison D. The physiologic basis of diuretic synergism: its role in treating diuretic resistance. *Ann Intern Med.* 1991;114:886-94.
6. Campbell P. Diuretic dosing in acute decompensated heart failure: lessons from DOSE. *Curr Heart Fail Rep.* 2012;9:260-73.
7. O'Connor M, Prowle J. Fluid overload. *Crit Care Clin.* 2015;31:803-21.
8. Bölke T, Achhammer I. Torasemide: review of its pharmacology and therapeutic use. *Drugs Today.* 1994;30:1-26.
9. Filipiak K. (red.). Torasemid. *Biblioteka czasopisma Cardiology Journal* 2011, tom 14.
10. Friedel HA, Buckley MM. Torasemide. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential. *Drugs.* 1991;41(1):81-103.
11. Jackson EK. Leki moczopędne. W: *Farmakoterapia Goodmana & Gilmana.* Wydanie I. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (red.). Lublin: Wydawnictwo Czelej; 2007, tom I: 785.
12. Lopez B, Gonzalez A, Beaumont J i wsp. Identification of potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:859-67.