

Zastosowanie torasemidu u pacjentów w wieku podeszłym i z chorobami współistniejącymi. Przypadek i komentarz

Use of torasemide in elderly patients and with comorbidities. Case report and comment

Krzysztof Ozierański, Marcin Grabowski

I Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Głównymi wskazaniami do stosowania diuretyków są nadciśnienie tętnicze i objawowa zastoinowa niewydolność serca. W ostatnich latach wśród diuretyków pętlowych coraz większą popularność zyskuje torasemid, który ma właściwości pleiotropowe (efekt anti-aldosteronowy i wazodylacyjny) oraz korzystniejszą farmakokinetykę i farmakodynamikę. Dodatkowe korzyści z wyboru torasemidu jako preferowanego diuretyku mogą być szczególnie widoczne w leczeniu nadciśnienia tętniczego w starszej populacji pacjentów oraz z chorobami towarzyszącymi, jak niewydolność serca czy przewlekła choroba nerek. *Geriatrics 2019; 13: 119-124.*

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, wiek podeszły, torasemid, niewydolność serca, diuretyki

Abstract

The main indications for the use of diuretics are hypertension and symptomatic congestive heart failure. In recent years, among the loop diuretics, torasemide has become more popular. It has pleiotropic properties (anti-aldosterone and vasodilatation effect) and more favorable pharmacokinetics and pharmacodynamics. The additional benefits of choosing torasemide as the preferred diuretic may be particularly evident in the treatment of hypertension in elderly and in patients with comorbidities such as heart failure or chronic kidney disease. *Geriatrics 2019; 13: 119-124.*

Keywords: hypertension, elderly patients, torasemide, heart failure, diuretics

Wprowadzenie

Diuretyki są bardzo powszechnie stosowaną grupą leków, zróżnicowane między sobą pod względem mechanizmu działania i efektu terapeutycznego. Głównymi wskazaniami do stosowania diuretyków są nadciśnienie tętnicze i objawowa zastoinowa niewydolność serca. Najmłodszym przedstawicielem diuretyków pętlowych jest torasemid, który został wprowadzony na rynek farmaceutyczny na przełomie lat 80. i 90. XX wieku. W ostatnich latach coraz bardziej podkreśla się różnice między tymi lekami w zakresie korzyści klinicznych. Torasemid, pomimo młodego wieku, szybko zyskuje grono zwolenników poprzez korzystną farmakokinetykę i farmakodynamikę oraz pleiotropowe działanie w porównaniu do starszego furosemidu. Dodatkowe korzyści z wyboru torasemidu jako preferowanego diuretyku mogą być szczególnie widoczne w starszej populacji pacjentów. W zależ-

ności od źródła wiek podeszły lub starość są różnie definiowane. Nawiązując do najnowszych europejskich wytycznych leczenia nadciśnienia tętniczego w niniejszym opisie za wiek podeszły przyjęto wiek powyżej 65 r.ż. Wraz ze starzeniem się populacji istnieje coraz większe zróżnicowanie między wiekiem chronologicznym a wiekiem biologicznym pacjenta. Jednocześnie przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych należy brać pod uwagę mnogość chorób towarzyszących występujących wraz z wiekiem.

Torasemid – właściwości

Torasemid szybko wchłaniania się po podaniu doustnym a spożycie pokarmu nie wpływa znacząco na jego biodostępność, która wynosi ok. 80-90%. Ponadto efekt pierwszego przejścia przez wątrobę jest niewielki. Torasemid jest metabolizowany w 80% w wątrobie i w 20% jest wydalany przez nerki. Zaburzenia czynno-

ści nerek lub wątroby nie mają wpływu na wchłanianie leku. Lek wiąże się w 99% z białkami osocza [1].

Jego działanie moczopędne, podobnie jak w przypadku innych diuretyków pętlowych, polega na blokowaniu wchłaniania zwrotnego jonów sodowych i chlorkowych w grubej części ramienia wstępującego pętli Henlego. W tej części nefronu fizjologicznie wchłania się zwrotnie 25% przefiltrowanego ładunku sodu. Zwiększone ciśnienie osmotyczne wewnątrz kanalik nerkowego prowadzi do upośledzenia resorpcji wody, co nasila diurezę. Zwiększone jest również wydalanie potasu, wapnia, magnezu i fosforanów [1].

Ponadto, działanie hipotensyjne torasemidu wynika nie tylko z mechanizmu diuretycznego, jak w przypadku innych diuretyków. Prawdopodobnie efekt ten jest wywołany dodatkowo poprzez efekt antyaldo-steronowy oraz wazodylatacyjny. Jest to skutek hamowania skurczu naczyń wywołany przez angiotensynę II i endotelinę 1 oraz zwiększenia produkcji prostacykliny oraz tlenu azotu [1,2].

Porównanie do furosemidu

Działanie moczopędne, zarówno furosemidu, jak i torasemidu, występuje szybko – w ciągu godziny po podaniu dożylnym oraz około 2 godzin po podaniu doustnym. Torasemid jednak ma mniejsze między-osobnicze i wewnątrzosobnicze różnice w biodostępności oraz dłuższe działanie. Efekt moczopędny utrzymuje się do 12 godzin, co pozwala na dawkowanie leku raz na dobę. Furosemid działa znacznie krócej (6-8 godzin) i należy podawać go częściej, nawet 3 x/dobę [1,2].

Dawki diuretyków pętlowych powinny być dostosowane indywidualnie, biorąc pod uwagę objawy kliniczne pacjenta oraz wartości ciśnienia tętniczego. szczególnie w przypadku furosemidu, którego biodostępność może być osobniczo zmienna. Siła efektu moczopędnego torasemidu stosowanego w dawce 2,5-5 mg jest porównywalna do efektu diuretycznego 25 mg hydrochlorotiazydu. Natomiast dawki (na jednostki wagowe, czyli mg) furosemidu i torasemidu można porównać stosując przelicznik 4:1. Ostatnio jednak podnosi się, że przelicznik powinien wynosić 2,5:1, szczególnie w przypadku pacjentów z niewydolnością serca, czyli dawka 15 mg torasemidu wywołuje efekt diuretyczny zbliżony do obserwowanego przy stosowaniu 40 mg furosemidu. Dłuższy okres eliminacji i lepsza biodostępność wpływają na dłuższy czas działania natriuretycznego torasemidu, a mimo

to liczba mikcji u pacjenta jest mniejsza. Co istotne z perspektywy pacjenta, torasemide zmniejsza liczbę mikcji po 3, 6 i 12 godzinach po przyjęciu diuretyku oraz pilność oddania moczu [1,2].

Potencjalnych dodatkowych korzyści torasemidu w porównaniu do furosemidu upatruje się w jego właściwościach anty-aldosteronowych przyczyniających się do redukcji szkodliwej aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) [3], włóknienia i przebudowy lewej komory [4,5]. Efekt antyaldo-steronowy torasemidu prowadzi do zmniejszonego usuwania potasu z organizmu w porównaniu do furosemidu [6-8]. Pozostałe diuretyki nie posiadają takich właściwości jak torasemid, a wręcz prowadzą do aktywacji układu RAA i progresji niewydolności serca. W konsekwencji torasemid ma bardziej przewidywalną farmakokinetykę/farmakodynamikę, słabszy wpływ na stężenia elektrolitów, a zatem ma lepszą tolerancję w porównaniu z furosemidem [8].

Do tej pory przynajmniej trzy grupy ekspertów, korzystając z dostępnych raportów klinicznych i korzyści ekonomicznych, zaleciły rozważenie stosowania torasemidu ponad furosemidem u pacjentów zarówno z niewydolnością serca, jak i nadciśnieniem tętniczym [2,9,10].

Torasemid – miejsce w leczeniu nadciśnienia tętniczego

Działanie hipotensyjne torasemide wywierane jest już po podaniu od 2,5 mg do 5,0 mg torasemidu p.o. W badaniach klinicznych wykazano, że stosowanie torasemidu w dawce 2,5-5 mg przez okres 12-24 tygodni było tak samo skuteczne jak zażywanie indapamidu w dawce 2,5-5 mg, hydrochlorotiazydu (25 mg), a także połączenie hydrochlorotiazydu z triamterenem (50/25 mg) lub z amiloridem (50/5 mg). Zaleca się, aby leczenie hipotensyjne rozpocząć od dawki 2,5 mg/d. p.o. Przy braku optymalnego efektu hipotensyjnego w ciągu 4-6 tygodni, należy zwiększyć dawkę. Rozpiętość dawek terapeutycznych torasemidu w leczeniu nadciśnienia tętniczego sięga od 2,5 mg do 10 mg, a nawet 20 mg. Maksymalny efekt terapeutyczny osiąga się po ok. 12-tygodniowym leczeniu [2]. Tak mała dawka wywołuje znikomy efekt moczopędny. Korzystny efekt hipotensyjny uzyskiwany jest również w innych mechanizmach, niezależnie od działania diuretycznego. Podkreśla się działanie antyaldo-steronowe torasemide na poziomie nerek, ponieważ dodanie torasemidu powoduje niewspółmiernie niskie wydalanie

nie potasu w stosunku do wysokiego wydalania sodu z moczem. Ponadto, torasemid wykazuje działanie wazodylatacyjne w wyniku zmniejszenia stężenia jonów wapnia w mięśniach gładkich naczyń oraz redukcji presyjnego działania angiotensyny i endoteliny [2].

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa kardiologicznego i Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESC/ESH) docelowe wartości ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (niezależnie od obecności innych chorób przewlekłych, jak cukrzyca, przewlekła choroba nerek, choroba wieńcowa, stan po udarze mózgu lub przemijającym ataku niedokrwinnym) powyżej 65 roku życia powinna mieścić się w zakresie 130-139 mmHg (SBP) oraz 70-79 mmHg (DBP). Nowe cele terapeutyczne kontroli ciśnienia tętniczego w tej populacji pacjentów zostały określone bazując na wynikach badań SPRINT oraz HYVET, w których wykazano, że istnieją korzyści z bardziej intensywnego leczenia pacjentów w wieku podeszłym [11].

Diuretyki tiazydowe i leki tiazydopodobne są diuretykami z wyboru u osób z ogólnej populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, bez specyficznych chorób współistniejących. Diuretyki te mają jednak mniejsze działanie hipotensyjne u pacjentów ze zmniejszonym przesączaniem kłębuszkowym (eGFR < 45 ml/min, ang. glomerular filtration rate), a wręcz stają się nieskuteczne, gdy eGFR wynosi < 30 ml/min. W tych okolicznościach, aby uzyskać działanie przeciwnadciśnieniowe, należy je zastąpić diuretykami pętlowymi, takimi jak torasemide, co

nabiera szczególne znaczenia w populacji osób w wieku podeszłym [11].

Warto podkreślić również znaczenie dodania diuretyku pętlowego jako kolejnego kroku w terapii opornego nadciśnienia tętniczego. 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, przy założeniu, że wtórne przyczyny nadciśnienia i słabe przestrzeganie przez pacjenta zaleceń lekarskich zostały wykluczone, a wysokość ciśnienia tętniczego została potwierdzona poprzez powtarzane pomiary w gabinecie, ABPM (24-godzinne ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego) lub HBPM (domowe pomiary ciśnienia tętniczego). Na podstawie rekomendacji leczenia opornego nadciśnienia tętniczego z 2018 r. po dodaniu antagonisty aldosteronu i/lub alfa-adrenolityku kolejnym krokiem powinno być zastosowanie torasemidu zamiast leku tiazydowego/tiazydopodobnego, szczególnie wskazane u pacjentów z obniżonym eGFR (eGFR < 45 ml/min) [11].

Ze względu na neutralność metaboliczną torasemid jest **również** korzystnym wyborem w terapii nadciśnienia tętniczego u pacjentów z zaburzeniami gospodarki lipidowej lub węglowodanowej, otyłością lub zespołem metabolicznym [2,11].

Torasemid – miejsce w leczeniu niewydolności serca

Szczególnym wskazaniem do zastosowania torasemidu, niezależnie od obecności nadciśnienia tętniczego,

Tabela I. Docelowe wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego u pacjentów w wieku podeszłym. Opracowano na podstawie [11]

Table I. Target values of systolic and diastolic blood pressure in elderly patients. Modified based on [11]

Wiek	Docelowe wartości SBP w warunkach gabinetu lekarskiego					Docelowe wartości DBP w warunkach gabinetu lekarskiego
	Nadciśnienie tętnicze	Cukrzyca	Przewlekła choroba nerek	Choroba wieńcowa	Udar mózgu/ przemijający atak niedokrwenny	
65-79 lat	130-139 mmHg (jeśli tolerowane)					70-79 mmHg
≥ 80 lat						
Docelowe wartości DBP w warunkach gabinetu lekarskiego	70-79 mmHg					

DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze, ang. diastolic blood pressure
SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze, ang. systolic blood pressure

jest niewydolność serca, zarówno ze zredukowaną (< 40%), pośrednią (40-49%), jak i zachowaną ($\geq$ 50%) frakcją wyrzutową lewej komory [12]. Niewydolność serca ze względu na bardzo wysokie ryzyko hospitalizacji z powodu zaostrzenia choroby (50% pacjentów z niewydolnością serca jest powtórnie hospitalizowanych w ciągu 6 miesięcy od wypisu ze szpitala) wymaga odpowiedniego leczenia lekami poprawiającymi rokowanie oraz przeciwdziałania retencji płynów [12,13]. Jak pokazują ostatnie europejskie rejestry, leki moczopędne są przepisywane u około 83% pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, przy czym obserwowane jest coraz częstsze zastosowanie torasemidu zamiast furosemidu [14,15]. W ostatnim okresie widać zwiększoną aktywność badaczy i rosnącą ilość publikacji przedstawiających zastosowanie torasemidu. Pojawiające się badania są zachęcające, sugerując szereg korzystnych efektów torasemidu w porównaniu do furosemidu.

W kilku badaniach zaobserwowano także potencjalne zmniejszenie śmiertelności lub hospitalizacji z powodu pogorszenia niewydolności serca u pacjentów stosujących torasemid [6,16,17]. W badaniu TORIC (TOrasemide In Congestive Heart Failure) na 1377 pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (II-III klasa wg New York Heart Association – NYHA) torasemid w dawce 10 mg/dobę był związany z niższą śmiertelnością całkowitą (2,2% vs. 4,5%; $p < 0,05$) niż furosemid w dawce 40 mg/dobę [6]. Torasemid był także skuteczniejszy w poprawie nasilenia objawów niewydolności serca w klasie wg NYHA (45,8% vs. 37,2%; $p < 0,00017$) w rocznej obserwacji. 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. Wyniki badania potwierdziły także zarówno dobrą tolerancję, jak i mniejszą częstość występowania hipokaliemii w grupie leczonej torasemidem (12,9%) niż w grupie leczonej furosemidem (17,9%; $p < 0,013$) [6].

Na podstawie danych z polskich części rejestrów niewydolności serca Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) – Pilot i Long-Term w grupie 1440 pacjentów leczonych diuretykami pętlowymi wykazano mniejszą częstość występowania złożonego punktu końcowego (zgon z jakiegokolwiek przyczyny lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca) u pacjentów w grupie torasemidu w porówna-

niu z furosemidem (odpowiednio 26,4% vs. 34,7%; $p = 0,04$), natomiast częstość występowania zgonu z jakiegokolwiek przyczyny była jednakowa w obu grupach (odpowiednio 9,8% vs. 14,1%; $p = 0,13$) [17]. W grupie leczonej furosemidem, w porównaniu do grupy leczonej torasemidem obserwowano większe ryzyko pogorszenia objawów w klasie wg NYHA po roku (20,0% vs. 12,9%; $p = 0,03$).

Obecnie toczą się również kolejne badania mające na celu bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej torasemidu w stosunku do furosemidu – badanie TRANSFORM-HF (identyfikator ClinicalTrials.gov: NCT03296813) oraz badanie TORNADO (ClinicalTrials.gov: NCT01942109) [18].

Przypadek kliniczny

68-letni mężczyzna obciążony wieloma schorzeniami i wywiadem niewydolności serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową lewej komory (30%) o etiologii niedokrwiennej zgłosił się do lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ) w celu przypisania recepty w ramach kontynuacji leczenia. Pacjent przed dwoma miesiącami był hospitalizowany w oddziale kardiologicznym z powodu zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca do klasy III wg NYHA.

Z pozostałych istotnych wywiadów chorobowych należy wymienić: stan po zawale serca z uniesieniem odcinka ST ściany dolnej przed 3 laty, stan po pomostowaniu aortalno-wieńcowym, obecnie stabilna choroba wieńcowa, stan po implantacji kardiowertera-defibrylatora w ramach prewencji pierwotnej nagłego zgonu sercowego ponad 2 lata temu, wieloletnie nadciśnienie tętnicze, umiarkowana niedomykalność zastawki mitralnej oraz przewlekła choroba nerek w stadium G3b.

Pacjent zgłasza obecnie duszność oraz zmęczenie przy wejściu na 2 piętro, czasem musi się zatrzymać w trakcie wchodzenia. Pacjent skarżył się także na nagłą potrzebę oddawania zwiększonych ilości moczu po każdej przyjętej tabletkę furosemidu, co znacząco ogranicza jego jakość życia i niejednokrotnie składania do pomijania porannej dawki diuretyku. Ponadto w badaniu przedmiotowym stwierdzono obrzęki podudzi oraz pojedyncze trzeszczenia podczas osłuchiwania dolnych pól obu płuc, cichy szmer skurczowy nad sercem promieniujący w okolice lewej pachy, czynność serca miarowa 80/min, ciśnienie tętnicze 142/81 mmHg. W domowych pomiarach pacjent obserwował podobne wartości ciśnienia tętniczego.

Tabela II. Pacjent przed wizytą miał również wykonane następujące badania laboratoryjne

Table II. Laboratory tests performed before the visit

Parametr	Wartość	Jednostki	Norma
Hemoglobina	14,1	g/dl	14-18
Glukoza na czczo	102	mg/dL	65 – 99
Sód	139	mEq/L	136 – 145
Potas	4,1	mEq/L	3,5 – 5,1
Kreatynina	1,25	mg/dL	0,6 – 1,3
eGFR	44	(ml/min/1,73 m ²)	≥ 60
Mocznik	52	mg/dL	15 – 48
Bilirubina całkowita	0.9	mg/dL	0.0 – 1.0
AST	22	IU/L	15 – 37
ALT	24	IU/L	15 – 37
Cholesterol całkowity	170	mg/dL	120 – 200
Cholesterol frakcji LDL	93	mg/dL	
Cholesterol frakcji HDL	45	mg/dL	
Triglicerydy	160	mg/dL	50 – 150
NT-proBNP	1560	pg/mL	< 125
TSH	2,62	IU/L	0,27 – 4,2

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; eGFR – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; NT-proBNP – N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B; TSH – hormon tyreotropowy

Stosowana farmakoterapia:

- karwedilol 12,5 mg 2 razy 1 tabletka na dobę (rano i wieczorem)
- ramipril 10 mg 1 razy 1 tabletka na dobę (rano)
- eplerenon 25 mg 1 razy 1 tabletka na dobę (rano)
- furosemid 40 mg 2 razy 1 tabletka na dobę (rano i po południu)
- rosuwastatyna 20 mg 1 razy 1 tabletka na dobę (wieczorem)
- potas 2 razy 1 tabletka na dobę (rano i wieczorem)
- magnez 1 razy 1 tabletka na dobę (rano)

Lekarz POZ ze względu na utrzymujące się objawy niewydolności serca oraz podwyższone wartości ciśnienia tętniczego zdecydował o zamianie furosemidu w dawce 40 mg (przyjmowany 2 razy dziennie) na torasemid w dawce 10 mg przyjmowany rano oraz około godziny 16:00.

Komentarz

Czy postępowanie w omawianym przypadku było zgodne z najnowszymi wytycznymi ESC-ESH 2018 dotyczącymi nadciśnienia tętniczego oraz wytycznych ESC 2016 dotyczącymi niewydolności serca? Wytyczne wskazują jednoznacznie, że u chorego z nadciśnieniem tętniczym oraz przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową podstawą terapii jest skojarzenie inhibitora konwertazy, beta-adrenolityku,

antagonisty aldosteronu (jako leczenia poprawiającego rokowanie) oraz diuretyku, które było wykorzystanego u tego pacjenta [11,12]. Jako diuretyk możliwe jest stosowanie diuretyku tiazydowego/tiazydopodobnego lub diuretyku pętlowego, szczególnie u pacjentów z objawami zastoinowej niewydolności serca. Dodatkowym argumentem za wyborem diuretyku pętlowego nad innymi diuretykami jest obniżona wartość eGFR, jednak pacjent już wcześniej otrzymywał furosemid.

Ponieważ pacjent ma powyżej 65 lat, zgodnie z najnowszymi wytycznymi, celem terapeutycznym jest obniżenie ciśnienia tętniczego do wartości 130-139/70-79 mmHg. Prawidłowym postępowaniem była próba zastąpienia furosemidu torasemidem, ze względu na obniżoną jakość życia pacjenta związaną z przyjmowaniem furosemidu. Wydłużony i bardziej jednostajny okres działania torasemidu może spowodować poprawę jakości życia pacjenta i jednocześnie zwiększenie dostosowania się pacjenta do przepisanej terapii. Odpowiedni *compliance*, szczególnie u pacjentów z niewydolnością serca ma kluczowe znaczenie dla zmniejszenia ryzyka powtórnych hospitalizacji z powodu zaostrzenia objawów choroby, które niejednokrotnie wynikają z pomijania dawek diuretyków przez pacjentów. Dawki diuretyków pętlowych powinny być przeliczane wg następującego schematu – dawka 40 mg furosemidu odpowiada 10-20 mg torasemidu.

Podsumowanie

Kolejne badania (kliniczne i podstawowe) potwierdzają doniesienia, wskazujące na plejotropowe właściwości torasemidu, wynikające z efektu antyaldosteronowego i wazodylatacyjnego, co może przełożyć się na poprawę nasilenia objawów niewydolności serca wg klasy NYHA, jakości życia, mniejsze ryzyko hipokaliemii, a nawet lepszego rokowania pacjentów z niewydolnością serca, w porównaniu do pacjentów leczonych innymi diuretykami. Torasemid posiada coraz ważniejszą rolę popartą europejskimi wytycznymi leczenia nadciśnienia tętniczego, szczególnie w grupie pacjentów z towarzyszącą niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek oraz z nadciśnie-

niem tętniczym opornym i może być preferowany w stosunku do furosemidu.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Marcin Grabowski
I Katedra i Klinika Kardiologii
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a; 02-097 Warszawa
☎ (+48 22) 599 29 58
✉ marcin.grabowski@wum.edu.pl

Piśmiennictwo/References

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
2. Mamcarz A, Filipiak KJ, Drożdż J, et al. [Loop diuretics: old and new ones--which one to choose in clinical practice? Experts' Group Consensus endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and Working Group on Heart Failure]. *Kardiologia Polska*. 2015;73(3):225-32.
3. Fortuno A, Muniz P, Ravassa S, et al. Torasemide inhibits angiotensin II-induced vasoconstriction and intracellular calcium increase in the aorta of spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1999;34:138-43.
4. Harada K, Izawa H, Nishizawa T, et al. Beneficial effects of torasemide on systolic wall stress and sympathetic nervous activity in asymptomatic or mildly symptomatic patients with heart failure: comparison with azosemide. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2009;53:468-73.
5. Lopez B, Querejeta R, Gonzalez A, et al. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2028-35.
6. Cosin J, Diez J, investigators T. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail*. 2002;4:507-13.
7. Ballester MR, Roig E, Gich I, et al. Randomized, open-label, blinded-endpoint, crossover, single dose study to compare the pharmacodynamics of torasemide-PR 10 mg, torasemide-IR 10 mg, and furosemide-IR 40 mg, in patients with chronic heart failure. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:4291-302.
8. Kido H, Ohtaki Y. Torasemide (LUPRAC): a review of its pharmacological and clinical profile. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 2001;118:97-105.
9. Buggey J, Mentz RJ, Pitt B, et al. A reappraisal of loop diuretic choice in heart failure patients. *Am Heart J*. 2015;169:323-33.
10. Mullens W, Damman K, Harjola VP, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019 Feb;21(2):137-55.
11. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. [2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension]. *Kardiologia Polska*. 2019;77(2):71-159.
12. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-200.
13. Mueller TM, Vuckovic KM, Knox DA, et al. Telemanagement of heart failure: a diuretic treatment algorithm for advanced practice nurses. *Heart Lung*. 2002;31:340-7.
14. Komajda M, Anker SD, Cowie MR, Filippatos GS, Mengelle B, Ponikowski P, et al. Physicians' adherence to guideline recommended medications in heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY global survey. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:514-22.
15. Maggioni AP, Anker SD, Dahlstrom U, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2013;15: 1173-84.
16. Murray MD, Deer MM, Ferguson JA, et al. Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am J Med*. 2001;111:513-20.
17. Ozierański K, Balsam P, Kapłon-Cieślicka A, et al. Comparative Analysis of Long-Term Outcomes of Torasemide and Furosemide in Heart Failure Patients in Heart Failure Registries of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2019 Feb;33(1):77-86.
18. Balsam P, Ozierański K, Tymińska A, et al. The impact of torasemide on haemodynamic and neurohormonal stress, and cardiac remodelling in heart failure – TORNADO: a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017;18(1):36.