

Miejsce torasemidu w leczeniu niewydolności serca – nowe badania

New studies on torasemide in treatment of congestive heart failure

Małgorzata Mierzejewska, Marcin Grabowski

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

Streszczenie

Do leków modyfikujących przebieg niewydolności serca należą przede wszystkim inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI), leki β -adrenolityczne (LBA) oraz antagoniści receptora mineralokortykoidowego (MRA), za to leki moczopędne u pacjentów z ostrą niewydolnością serca stanowią podstawę leczenia w przypadku przewodnienia i zastoju. Przy nieprawidłowej odpowiedzi czy wystąpieniu oporności na furosemid oprócz wykluczenia nadmiernej podaży płynów czy stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych można rozważyć zmianę na torasemid. Zaczęły pojawiać się nowe badania porównujące czy korzyści ze stosowania torasemidu przeważają nad furosemidem. (Gerontol Pol 2019; 27; 312-315)

Słowa kluczowe: torasemid, niewydolność serca, leki moczopędne, diuretyki pętlowe

Abstract

Treatment of congestive heart failure includes angiotensin-converting-enzyme inhibitors, β -blockers and antimineralocorticoids but diuretics play an important part in treating water retention and edema. In case of abnormal response or furosemide resistance, with exclusion of excess fluid consumption or the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, a switch to torasemide may be considered. This has led to new studies comparing whether the benefits of torasemide outweigh those of furosemide. (Gerontol Pol 2019; 27; 312-315)

Key words: torasemide, congestive heart failure, loop diuretics

Wstęp

Leki moczopędne mają zastosowanie w leczeniu niewydolności serca w celu zmniejszenia objawów zastoju i uzyskania stanu euwolemii przy stosowaniu ich minimalnych dawek. Pętlowe leki moczopędne takie jak furosemid i torasemid powodują krótszą i intensywniejszą diurezę w porównaniu do diuretyków tiazydowych, jednakże u pacjentów z opornymi na leczenie obrzękami w wybranych przypadkach mogą być skuteczne łącznie – ich działanie synergistyczne jednak zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych [1].

Farmakoterapia w niewydolności serca

Do leków modyfikujących przebieg niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF) należą przede wszystkim inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI), leki β -adrenolityczne (LBA) oraz antagoniści receptora mineralokortykoidowego (MRA).

Zalecane jest zastosowanie ACEI, w połączeniu z LBA u objawowych oraz stabilnych objawowych pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji oraz zgonu z powodu niewydolności serca. Gdy ACEI są nietolerowane zaleca się zastosowanie antagonistów receptora dla angiotensyny II (ARB), czyli sartanów, takich jak, np. walsartan, coraz częściej w połączeniu z inhibitorem neprilizyny, sakubitrylem (ARNI). Jeżeli natomiast objawy nie ustępują pomimo leczenia ACEI/ARB i LBA, zalecane jest dodanie MRA, takich jak eplerenon czy spironolakton [1].

U pacjentów z objawową niewydolnością serca stosuje się leki moczopędne w celu zmniejszenia objawów zastoju oraz poprawy wydolności wysiłkowej. Dawkowanie należy modyfikować zależnie od indywidualnych potrzeb pacjenta i nasilenia objawów, ponadto terapia może też zostać czasowo wstrzymana u bezobjawowych pacjentów [1].

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

Furosemid czy torasemid?

Leki moczopędne u pacjentów z ostrą niewydolnością serca stanowią podstawę leczenia w przypadku przewodnienia i zastoiny – zwiększają wydalanie sodu i wody przez nerki oraz mają działanie naczyniorozszerzające. Najczęściej wykorzystywanymi lekami moczopędnymi są furosemid w dawce początkowej 20-40 mg oraz torasemid – w dawce początkowej 5-10 mg, w pojedynczym podaniu. Gdy wykluczona jest nadmierna podaż płynów czy stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, torasemid może być preferowany przy nieprawidłowej odpowiedzi czy wystąpieniu oporności na furosemid.

Jako że torasemid wykazuje się nie tylko hamowaniem reabsorpcji jonów sodu i chloru we wstępującym ramieniu pętli Henlego a także efektem hipotensyjnym poprzez zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego poprzez redukcję aktywności jonów wolnego wapnia [2] zainteresowano się możliwościami skuteczniejszej terapii niewydolności serca przy preferencji tego diuretyku pętlowego nad furosemidem.

W badaniu TORIC [3] postanowiono porównać skuteczność torasemidu i furosemidu u pacjentów z niewydolnością serca w klasie II i III według NYHA przyjmujących w jednej grupie torasemid w dawce 10 mg dziennie, a drugiej – 40 mg dziennie furosemidu przez 12 miesięcy dodatkowo do obecnej farmakoterapii niewydolności serca, którą ci pacjenci dotychczas stosowali. Zaobserwowano, że śmiertelność całkowita w grupie przyjmującej torasemid była niższa niż w grupie przyjmującej furosemid (2,2% vs. 4,5%), a także pacjenci w grupie przyjmującej torasemid wykazywali lepszą tolerancję leku oraz polepszenie się ich ogólnego stanu

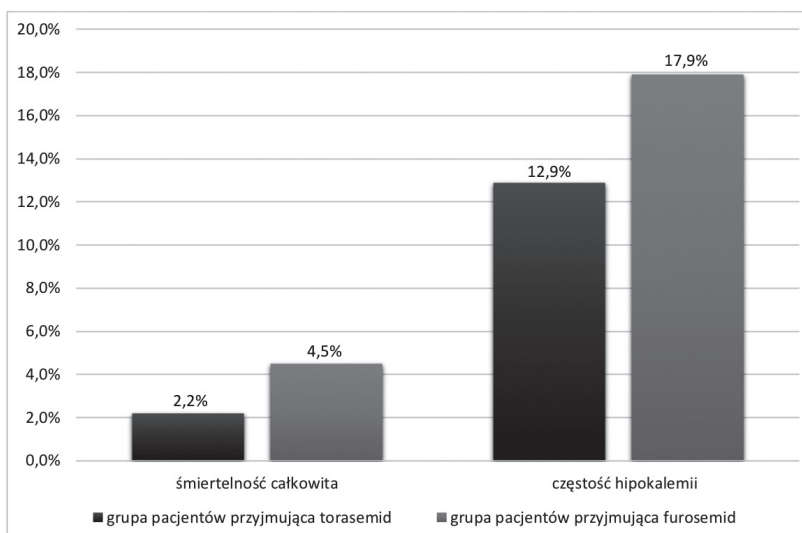
w oparciu o klasę według NYHA. Pod koniec badania oceniono również poziom potasu w osoczu w obu grupach, wykazując, że torasemid przyczynia się w mniejszym stopniu do zjawiska wystąpienia hipokalemii w czasie przyjmowania leku (12,9% vs. 17,9%).

Polepszenie ogólnego stanu pacjentów oceniane klasami NYHA zostało zaobserwowane przede wszystkim w grupie pacjentów przyjmujących torasemid – poprawa o jedną klasę według NYHA dotyczyła aż 45,8% pacjentów w tej grupie, podczas gdy w grupie pacjentów przyjmujących furosemid było to 37,2%. Za to poprawa o dwie klasy wystąpiła u 79 pacjentów przyjmujących torasemid (10,2%) w porównaniu do 56 (9,3%) przyjmujących furosemid. Niezmienna klasa według NYHA lub jej pogorszenie było zjawiskiem częstszym w grupie pacjentów przyjmujących furosemid – 48,9% vs. 42,2% oraz 4,5% vs. 1,9% [3].

Nowe badania z użyciem torasemidu

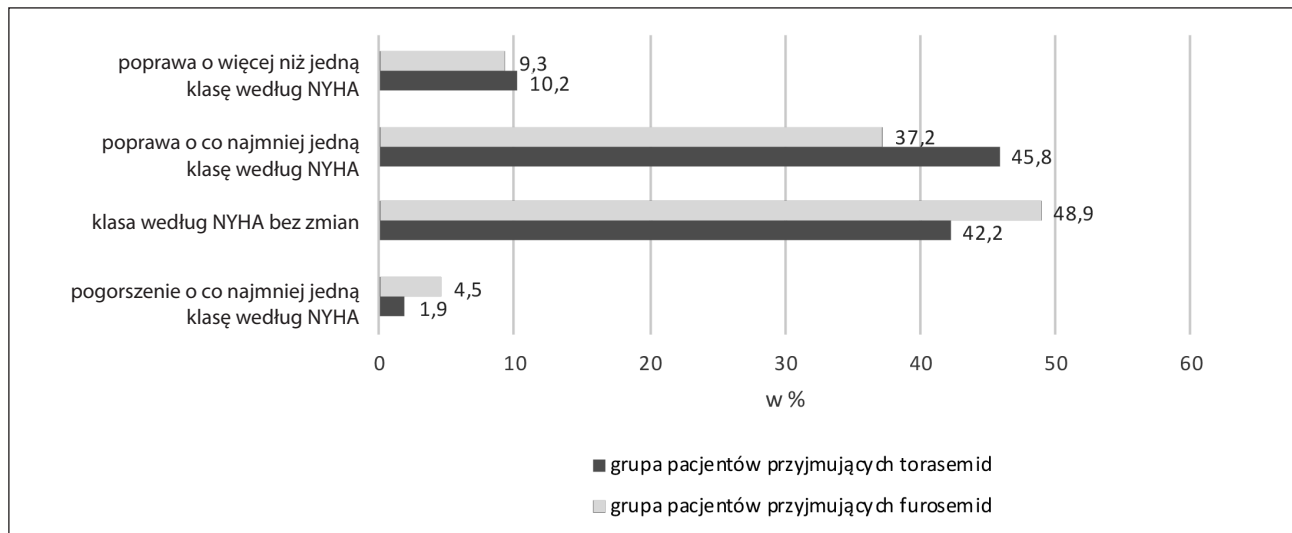
W badaniu z roku 2019 [4] porównano czy korzyści ze stosowania torasemidu przeważają nad furosemidem, biorąc pod uwagę długoterminowe wyniki, takie jak zmiana klasy według NYHA u 1440 pacjentów z niewydolnością serca – grupa ta została wyodrębniona z rejestru pacjentów włączonych do długoterminowego rejestru ESC-HF. W analizie tej oceniono tylko dane pacjentów z populacji polskiej (łącznie 2019 w całym rejestrze).

Po 12 miesiącach zaobserwowano, że klasa według NYHA jest wyższa u pacjentów przyjmujących furosemid oraz, że tego rodzaju terapia jest związana z 20% większym ryzykiem pogorszenia się tej klasy w porównaniu



Rycina 1. Zestawienie wyników badania TORIC – porównanie wartości śmiertelności całkowitej oraz częstości występowania hipokalemii w grupie pacjentów przyjmujących torasemid oraz w grupie pacjentów przyjmujących furosemid. Zmodyfikowano na podstawie [3]

Figure 1. The TORIC study results comparison of total mortality and the incidence of hypokalemia in patients receiving torasemide and those receiving furosemide therapy. Modified based on [3]



Rycina 2. Porównanie zmiany objawów klinicznych ocenianych klasami według NYHA. Zmodyfikowano na podstawie [3]

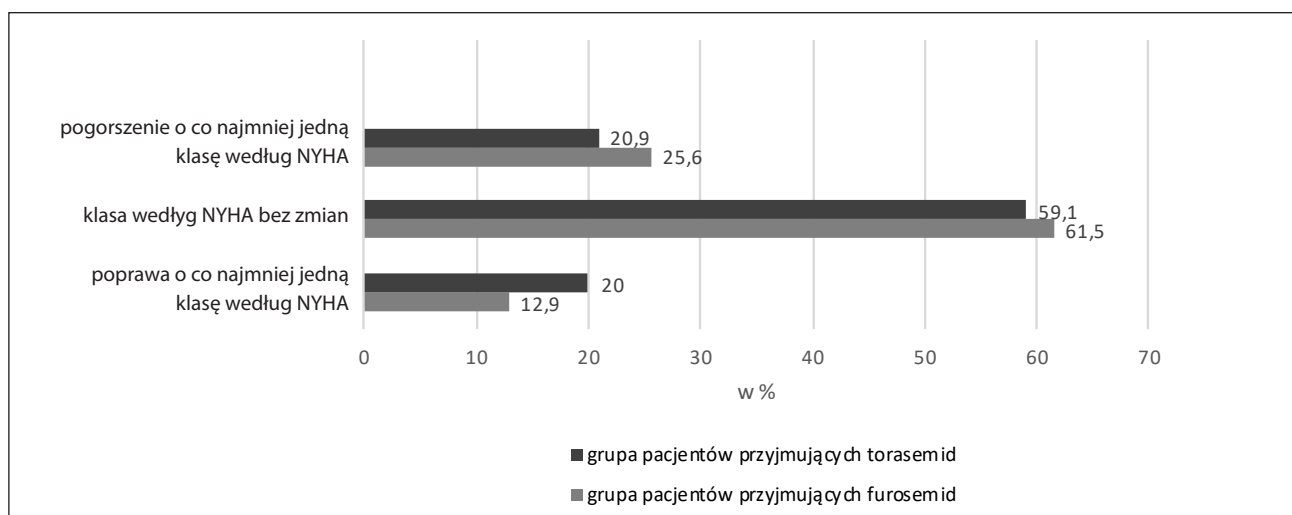
Figure 2. Comparison of NYHA class changes in terms of the patients' clinical status. Modified based on [3]

do ryzyka wynoszącego 12,9% u pacjentów przyjmujących torasemid. Klasa ta pozostała taka sama u 61,5% osób w grupie przyjmującej torasemid oraz u 59,1% przyjmujących furosemid, natomiast do polepszenia stanu ogólnego pacjenta według skali NYHA doszło u 25,6% pacjentów w grupie osób przyjmujących torasemid oraz u 20,9% w grupie pacjentów przyjmujących furosemid.

Za to terapia z użyciem torasemidu okazała się być związana z poprawą stanu klinicznego pacjentów, zarówno pod względem klasyfikacji wg NYHA, jak i w kwestii pierwszorzędnego punktu końcowego, czyli śmiertelności całkowitej w ciągu 12 miesięcy trwania obserwacji. Ponadto w tej grupie zaobserwowano 23,8% spadek częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub

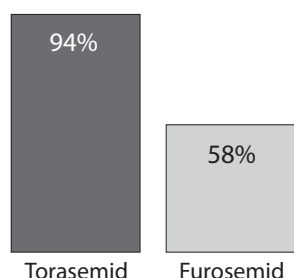
pogorszenia się niewydolności serca w ciągu 12 miesięcy trwania badania, czyli w kwestii drugorzędowego punktu końcowego, w porównaniu z furosemidem [4].

W badaniu TORNADO [5] także postanowiono porównać wpływ torasemidu i furosemidu na wyniki kliniczne pacjentów z niewydolnością serca w klasie II-IV według NYHA. Pacjenci spełniali kryteria włączenia takie jak wiek powyżej 18 roku życia oraz wyrażenie świadomej zgody na badanie, natomiast wykluczeni z badania zostali pacjenci, u których występowała ostra choroba niedokrwienna serca, kardiomiopatia przerostowa, niewłaściwie kontrolowane nadciśnienie tętnicze oraz cukrzyca, choroba nowotworowa ze złym rokowaniem (< 1 rok życia) planowana operacja zastawki lub



Rycina 3. Porównanie zmian stanu ogólnego pacjentów pod względem zmian klas według NYHA. Zmodyfikowano na podstawie [4]

Figure 3. Ozierański et al. 2019 study results comparison of NYHA class changes in terms of the general condition of patients. Modified based on [4]



Rycina 4. Wyniki badania TORNADO – częstość występowania pierwszorzędnego, złożonego punktu końcowego (poprawa klas NYHA, zwiększenie dystansu w teście 6-minutowego marszu o co najmniej 50 m, zmniejszenie retencji płynów) w grupie przyjmującej odpowiednio torasemid i furosemid. Na podstawie [6]

Figure 4. TORNADO study results – frequency of primary endpoint (improvement in NYHA class, improvement of at least 50 m during 6MWT and decrease in fluid retention) according to drug group (torasemide or furosemide). Based on [6]

przeszczep serca, potas w surowicy > 6,0 mmol/l czy poziom kreatyniny > 2,5 mg/dl [6].

Tę grupę pacjentów losowo przydzielono do zastosowania terapii porównywalnej dawką torasemidu (1/4 aktualnej dawki furosemidu) lub kontynuacji niezmięnionej dawki furosemidu, następnie zaplanowano dwie wizyty kontrolne, po 3 oraz po 6 miesiącach od początku badania [5,6].

Zaobserwowano, że u pacjentów przyjmujących torasemid występowało większe prawdopodobieństwo poprawy klas według NYHA, zmniejszenia retencji płynów oraz przebycia dystansu dłuższego o co naj-

mniej 50 metrów w teście 6-minutowego marszu w porównaniu do dystansu przebytego na początku badania [6]. Ten pozytywny efekt terapii torasemidem został już osiągnięty po 3 miesiącach obserwacji. Ze względu na to, że grupa badanych wynosiła 40 pacjentów, konieczne jest zweryfikowanie tego rodzaju wniosków na większej grupie badanych osób. W chwili obecnej trwają dalsze analizy i obserwacje populacji z badania TORNADO.

Podsumowanie

Zastosowanie leków moczopędnych w celu zmniejszenia objawów retencji płynów oraz poprawy wydolności ma duże znaczenie w farmakoterapii pacjentów z objawową niewydolnością serca. Furosemid lub torasemid są obecnie lekami pierwszego wyboru, jednakże nowe badania przemawiają coraz częściej za większymi korzyściami terapii z zastosowaniem torasemidu, którego stosowanie wiąże się zazwyczaj z pojedynczym podaniem leku. Wyniki badań mówiące o możliwości poprawy rokowania w przypadku zastosowania torasemidu zamiast furosemidu z pewnością powinny być jeszcze zweryfikowane na większej liczbie pacjentów.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Marcin Grabowski – Honoraria wykładowe, badania kliniczne dla firm: ADAMED, POLPHARMA, BERLIN-CHEMIE/MENARINI

Piśmiennictwo/References

1. Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku. *Kardiologia Polska*. 2016;74(10):1037-147; DOI: 10.5603/KP.2016.0141.
2. Charakterystyka produktu leczniczego – Torasemid.
3. Cosín J, Díez J; TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail*. 2002 Aug;4(4):507-13. DOI: 10.1016/s1388-9842(02)00122-8.
4. 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;33(1):77-86. DOI 10.1007/s10557-018-6843-5.
5. Balsam P, Ozierański K, Marchel M, et al. Comparative effectiveness of torasemide versus furosemide in symptomatic therapy in heart failure patients: Preliminary results from the randomized TORNADO trial. *Cardiol J*. 2019;26(6):1–X. DOI: 10.5603/CJ.2019.0000.
6. Balsam P, Ozierański K, Tyminska 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;18:36. doi: 10.1186/s13063-016-1760-z