

Agnieszka Woronowicz-Chróstiel

I Klinika Kardiologii i Elektroterapii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach

Diuretyki pętlowe w terapii niewydolności serca w gabinecie lekarza rodzinnego

Wstęp

Niewydolność serca (*heart failure* – HF) jest poważnym problemem klinicznym, społecznym i ekonomicznym. Mimo ogromnego postępu medycyny częstość występowania tej choroby stale wzrasta. Wiąże się to przede wszystkim ze starzeniem się społeczeństwa oraz ze zwiększaniem się liczby osób z czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, których naturalnym następstwem jest HF [1]. Opanowanie epidemii tego schorzenia to jedno z największych wyzwań systemów ochrony zdrowia w Polsce i na świecie, możliwe jedynie dzięki nowoczesnej farmakoterapii oraz kompleksowej opiece nad pacjentami. Elementem terapii są leki moczopędne, które stanowią podstawę leczenia pacjentów z objawową HF, mimo że znajdują się w grupie leków objawowych.

Definicja i klasyfikacja

Niewydolność serca to schorzenie, w którym współistnieją typowe objawy podmiotowe (uczucie duszności w spoczynku lub w trakcie wysiłku, *orthopnoe*, napadowa duszność nocna, zmniejszona tolerancja wysiłku, męczliwość, znużenie, wydłużony czas odpoczynku po wysiłku, obrzęki okołokostkowe) ze swoistymi nieprawidłowościami w badaniu przedmiotowym (zwiększone ciśnienie w żyłach szyjnych, objaw wątrobowo-szyjny, trzeci ton serca – rytm

cwałowy, przemieszczenie uderzenia koniuszkowego, trzeszczenia nad płucami, obrzęki obwodowe). Jego przyczyną są zaburzenia w budowie i/lub czynności serca, które powodują zmniejszony rzut serca i/lub zwiększone ciśnienia wewnątrzsercowe w spoczynku lub w trakcie wysiłku [2]. Niewydolność serca może być fazą schyłkową praktycznie wszystkich chorób kardiologicznych. Bardzo często jeszcze przed wystąpieniem objawów klinicznych stwierdza się bezobjawowe nieprawidłowości budowy lub czynności serca [skurczową lub rozkurczową dysfunkcję lewej komory (*left ventricle* – LV)], które są prekursorami jawnej klinicznie HF. Dzięki tak wczesnej diagnozie i włączeniu odpowiedniego leczenia można poprawić rokowanie, wydłużając życie chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory (*left ventricular systolic dysfunction* – LVSD).

W wytycznych z 2016 r. [2] HF podzielono na podstawie ocenianej w badaniu echokardiograficznym frakcji wyrzutowej lewej komory serca (*left ventricular ejection fraction* – LVEF) na:

- niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (*heart failure with preserved ejection fraction* – HFpEF), gdy LVEF \geq 50%,
- niewydolność serca z pośrednią frakcją wyrzutową (*heart failure with mid-range ejection fraction* – HFmrEF), gdy LVEF 40–49%,

- niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (*heart failure with reduced ejection fraction* – HFrEF), gdy LVEF < 40%.

W celu oceny stopnia zaawansowania HF w praktyce lekarskiej stosuje się dwie skale ciężkości choroby. Pierwsza to klasyfikacja według New York Heart Association (NYHA), opierająca się na ocenie nasilenia objawów i wydolności wysiłkowej (klasy I–IV) [3]. Druga – według wytycznych amerykańskich towarzystw naukowych American College of Cardiology (ACC) i American Heart Association (AHA), które określają HF jako proces postępujący – od czynników ryzyka przez strukturalną chorobę serca do objawowej niewydolności (stadia A–D) [4].

Epidemiologia niewydolności serca

Niewydolność serca jest jednym z najważniejszych problemów zdrowotnych XXI w. Liczba chorych na świecie przekracza 70 mln. W Polsce według danych z 2018 r. jest to już 1,24 mln. Zapadalność na to schorzenie wynosi ok. 125 tys. rocznie. W Polsce główną przyczynę zgonów stanowią choroby sercowo-naczyniowe (ok. 45%), a wśród nich na pierwszym miejscu znajduje się HF, która jest również najczęstszą bezpośrednią przyczyną zgonów w ogóle. Na wysoki wskaźnik śmiertelności wpływa zarówno duża liczba chorych, jak i niska przeżywalność. Późna diagnostyka i niedostateczne leczenie powodują, że w ciągu 5 lat od rozpoznania umiera ok. 40% chorych [5]. Brakuje przede wszystkim kompleksowej, koordynowanej opieki nad pacjentami, refundacji nowoczesnych leków, oddziałów hospitalizacji jednodniowej, edukacji pacjentów oraz telemonitoringu. Leczenie HF jako stanu przewlekłego trwa najczęściej do końca życia. W opiece nad pacjentami najważniejsze jest zapobieganie zaostrzeniom choroby, gdyż powtarzające się dekomensacje układu krążenia pogarszają rokowanie chorych. Według badań naukowych średni czas przeżycia pacjenta po jednej hospitalizacji wynosi 2,5 roku, a po czterech spada do niespełna roku.

Leczenie

W kompleksowej opiece nad pacjentem z HF główną rolę odgrywa lekarz rodzinny zarówno na etapie wczesnej diagnozy, jak i później w trakcie leczenia przewlekłego, nie dopuszczając do częstych zaostrzeń choroby. Z dostępnych danych wynika, że pod opieką jednego ośrodka POZ pozostaje średnio ok. 30–50 chorych z HF [6]. Właściwa opieka lekarza rodzinnego oprócz poprawy rokowania i ograniczenia śmiertelności może także zmniejszyć koszty

leczenia ponoszone przez państwo, ograniczając liczbę hospitalizacji – najbardziej kosztocłonnego elementu terapii. Bardzo ważne jest, by każdy chory po hospitalizacji pozostawał pod opieką lekarską, a pierwsza wizyta w POZ odbyła się najpóźniej miesiąc po wypisie. Poza prowadzeniem optymalnej terapii farmakologicznej, jeżeli to możliwe, należy myśleć również o leczeniu przyczynowym.

Farmakoterapia pacjenta z HF powinna być prowadzona w sposób indywidualny, dostosowany do aktualnego stanu klinicznego. Leki z grupy antagonistów układów neurohormonalnych [inhibitory konwertazy angiotensyny (*angiotensin-converting-enzyme inhibitors* – ACEI), antagoniści receptora mineralokortykoidowego (*mineralocorticoid receptor antagonists* – MRA) i β -adrenolityki] są zalecane w terapii każdego pacjenta z HFrEF po wykluczeniu przeciwwskazań i braku tolerancji. Mają one udowodniony korzystny wpływ na przeżywalność pacjentów z LVEF < 40%. Pacjenci z objawami przewodnienia powinni je przyjmować w połączeniu z lekami moczopędnymi [2]. Oznaką przewodnienia są zarówno objawy kliniczne (*orthopnoe*, zwiększone > 8 cm wypełnienie żył szyjnych, obrzęki obwodowe, skrócony < 300 m dystans w teście 6-minutowego marszu), jak i wyniki badań pomocniczych (zwiększone stężenie peptydu natriuretycznego typu B i NT-proBNP, odpowiednio > 100 pg/ml i > 400 pg/ml, zmiany zastoinowe w RTG klatki piersiowej, poszerzenie > 22 mm i/lub zmniejszenie < 50% ruchomości żyły głównej dolnej w USG, ≥ 15 linii B w USG płuc) [7]. W trakcie leczenia pacjentów z HF należy stale monitorować parametry funkcji nerek [mocznik, kreatynina, wskaźnik filtracji kłębuszkowej (*glomerular filtration rate* – GFR)] oraz stężenie elektrolitów w surowicy krwi.

Rola i zasady stosowania leków moczopędnych

Leki moczopędne u pacjentów z HF są stosowane w celu uzyskania euwolemii. Istotne jest podawanie minimalnych dawek umożliwiających jej osiągnięcie. Wskazane są u wszystkich przewodnionych pacjentów niezależnie od LVEF. Dawkowanie należy modyfikować w trakcie terapii w zależności od stanu klinicznego chorego. W okresie zaostrzeń HF diuretyki są zazwyczaj podstawą leczenia, a leki o udowodnionej wartości rokowniczej powinny być w wybranych przypadkach odstawione lub stosowane w zredukowanej dawce. Uzasadnione jest to szczególnie w przypadku współistnienia cech przewodnienia z niestabilnością hemodyna-

miczną, zwłaszcza hipotensją, hipoperfuzją lub bradykardią.

Diuretyki zwiększają wydalanie sodu wskutek hamowania resorpcji zwrotnej jonu chlorkowego we wstępującym odcinku pętli Henlego i w następstwie tego procesu także jonu sodowego. W efekcie poprzez nasilenie diurezy zmniejszona zostaje objętość wewnątrznaczyniowa, co prowadzi do zmniejszenia obciążenia wstępnego i następczego oraz redukcji objawów wynikających z przewodnienia. Niekorzystnymi konsekwencjami gwałtownego zmniejszenia wolemii mogą być spadek ciśnienia tętniczego i hipoperfuzja narządowa, która może się manifestować m.in. wystąpieniem ostrej przednerkowej niewydolności nerek [8].

Diuretyki tiazydowe mogą być stosowane u pacjentów z zachowaną funkcją nerek i łagodnymi objawami zastoju, jednak większość chorych wymaga podawania diuretyków pętlowych ze względu na nasilenie objawów HF oraz stale pogarszającą się czynność nerek. Diuretyki pętlowe charakteryzują się najsilniejszym efektem natriuretycznym oraz szybkim działaniem zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym. Z tego powodu są podstawowymi lekami wykorzystywanymi w stanach ostrych, m.in. w obrzęku płuc czy zaostrzeniu HF. Jako jedyne mogą być podawane chorym z istotnie obniżonym przesączaniem kłębuszkowym (GRF < 30 ml/min/1,73 m²). Główne działania niepożądane diuretyków pętlowych to zaburzenia elektrolitowe. Najistotniejsze są zaburzenia stężenia jonów sodowych i potasowych, ale należy również pamiętać o skutkach nadmiernej utraty jonów wapnia, fosforu i magnezu. Leki te zmniejszają wydalanie kwasu moczowego, co prowadzi do hiperurykemii. Istotnym problemem w trakcie terapii może być słaba odpowiedź lub tak zwana oporność na diuretyki. Do przyczyn tego stanu należą: niewłaściwa zalecana podaż płynów, zaburzenia elektrolitowe, pogorszenie funkcji nerek, równoczesne przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych. W takiej sytuacji należy przeanalizować bilans pacjenta oraz rozważyć: zwiększenie dawk diuretyku i częstości ich przyjmowania, skojarzenie diuretyku tiazydowego z pętlowym, zamianę furosemidu na torasemid, przejściowe zastosowanie postaci dożylnych w dawkach frakcjonowanych lub w ciągłym wlewie czy nawet ultrafiltrację [9].

Spśród diuretyków pętlowych w praktyce klinicznej stosuje się furosemid i torasemid. Mają one jednakowy podstawowy mechanizm działania, zaliczane są do silnych diuretyków, różnią się jednak

zdecydowanie właściwościami farmakokinetycznymi. Biodostępność furosemidu jest mało przewidywalna i wynosi ok. 60%. Pacjenci często lepiej reagują na podanie leku drogą dożylną niż doustną. Okres półtrwania furosemidu wynosi ok. 1,5 godziny i może się wydłużyć u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Czas działania waha się w granicach 6–8 godzin, przez co lek musi być podawany kilka razy na dobę. W 65% furosemid wydalany jest przez nerki [10]. Torasemid po podaniu doustnym wchłania się bardzo szybko, osiągając maksymalne stężenie po około godzinie, natomiast po podaniu dożylnym zaledwie po 10 minutach. Biodostępność leku sięga ok. 90%. Półokres eliminacji wynosi w przybliżeniu 3,5 godziny. Wartość ta jest podobna przy podaniu doustnym i dożylnym. Czas działania leku wynosi do 12 godzin, co umożliwia stosowanie go raz na dobę. W 85% torasemid jest wydalany przez nerki [10]. Powoduje on bardziej przewidywalną i stabilniejszą diurezę w dłuższym okresie stosowania, mniejszą liczbę mikcji oraz rzadsze występowanie tak zwanych parć naglących, czyli uczucia konieczności pilnego oddania moczu.

Torasemid wykazuje również korzystne, wielokierunkowe działania na układ sercowo-naczyniowy. Na jego plejotropowy efekt składają się m.in.: działanie antyaldosteronowe, w wyniku którego dochodzi do niewielkiej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron, efekt antyandrogeny oraz spowolnienie niekorzystnej przebudowy mięśnia sercowego poprzez hamowanie aktywności układu współczulnego. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca spowalnia proces włóknienia poprzez wpływ na syntezę kolagenu oraz wspomniane działanie antyaldosteronowe. Potwierdzono to w badaniu oceniającym wpływ torasemidu na aktywność proteiny C-końcowego prokolagenu typu 1, odpowiedzialnej za włóknienie miokardium. Badaniem objęto 22 osoby z przewlekłą niewydolnością serca, u których stosowano torasemid w dawce 10–20 mg na dobę lub furosemid w dawce 20–40 mg na dobę. Po 8 miesiącach terapii w biopsji miokardium z prawego przedsionka wykazano, że w grupie otrzymującej torasemid aktywność proteiny i ilość depozytów włókien kolagenowych były istotnie niższe w odniesieniu do stanu wyjściowego. W grupie otrzymującej furosemid natomiast nie zaobserwowano obniżenia wartości ocenianych parametrów, a nawet ilość depozytów włókien kolagenowych była istotnie większa [11].

W badaniach klinicznych dowiedziono, że torasemid ma znaczną przewagę nad furosemidem pod

względem redukcji liczby zaostrzeń HF i poprawy stanu klinicznego pacjentów, co przekłada się również na zmniejszenie śmiertelności. Abraham i wsp. w 2020 r. w metaanalizie 19 badań klinicznych wykazali, że przyjmowanie torasemidu w porównaniu z furosemidem po średnim czasie obserwacji 15 miesięcy wiązało się z niższym ryzykiem hospitalizacji z powodu HF (10,6% vs 18,4%) oraz większą poprawą stanu klinicznego według NYHA (72,5% vs 58%) [12]. Również Müller i wsp. porównywali skuteczność kliniczną furosemidu i torasemidu, tolerancję obu leków oraz ich wpływ na konieczność hospitalizacji. Do badania włączono 237 osób (122 do grupy torasemidu, 115 do grupy furosemidu). Badanie trwało 9 miesięcy, wszyscy chorzy otrzymywali ACEI. Wyjściowa dawka torasemidu wynosiła 10 mg na dobę, furosemidu – 40 mg na dobę. Oba leki przyczyniły się do poprawy klinicznej, jednak efekt redukcji przynajmniej o jeden stopień w klasyfikacji NYHA był statystycznie istotny w grupie pacjentów otrzymujących torasemid. Tolerancja leków i liczba hospitalizacji w wyniku zaostrzenia były porównywalne, ale w grupie torasemidu znacznie poprawiła się jakość życia chorych wyrażona mniejszą liczbą mikcji i rzadszym występowaniem parć naglających [13]. Równie ciekawe jest badanie TORIC (*TOrasemide In Congestive Heart Failure*), do którego zakwalifikowano 1377 pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca NYHA II–III (778 osób otrzymywało torasemid 10 mg na dobę, 527 – furosemid 40 mg na dobę, 72 – inne diuretyki). Badanie trwało 12 miesięcy. Wykazano nie tylko dobrą tolerancję torasemidu, lecz także istotną statystycznie redukcję ryzyka śmiertelności całkowitej oraz sercowej. W grupie torasemidu obserwowano większą poprawę kliniczną oraz rzadsze występowanie hipokaliemii [14].

Dawkowanie diuretków pętlowych jest bardzo indywidualne, zależy od nasilenia objawów i stanu klinicznego pacjenta. W praktyce część wyedukowanych pacjentów może we własnym zakresie modyfikować dawkowanie na podstawie codziennego domowego pomiaru masy ciała. Przed rozpoczęciem terapii oraz po 1–2 tygodniach, a także po każdym zwiększeniu dawki należy oznaczyć elektrolity i ocenić funkcję nerek. W przypadku furosemidu dawka początkowa wynosi zwykle 40–80 mg na dobę i przyjmowana jest rano, a w długotrwałym leczeniu dawka podtrzymująca to zwykle 40–80 mg na dobę przyjmowane 1–2 razy dziennie (druga dawka zazwyczaj około południa). Maksymalna dawka dobową stosowaną w ciężkiej HF wynosi

600 mg (w 3–4 dawkach). Jeśli chodzi o torasemid, to sugeruje się rozpoczęcie terapii od dawki 5 mg raz na dobę i stopniowe jej zwiększanie aż do ustąpienia objawów do 20 mg raz na dobę. W indywidualnych przypadkach stosowano dawki do 40 mg na dobę [15]. W razie konieczności stosowania dużych dawek przydatne mogą być postacie torasemidu w formie podzielnych tabletek po 200 mg. Torasemid w dawce 200 mg jest przeznaczony do stosowania wyłącznie u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min i/lub stężenie kreatyniny > 6 mg/100 ml) w celu zachowania diurezy, w przypadku wystąpienia obrzęków, przesięków i wysokiego ciśnienia tętniczego, jak również u chorych dializowanych, jeśli diureza resztkowa przekracza 200 ml/dobę [16]. Dawki furosemidu i torasemidu można porównać, stosując przelicznik 4 : 1 (na jednostki wagowe, czyli mg). Przyjmuje się, że 40 mg furosemidu ma podobny efekt diuretyczny jak 10 mg torasemidu. W przypadku pacjentów z niewydolnością nerek zalecane jest stosowanie przelicznika 2,5 : 1, czyli 40 mg furosemidu odpowiada 15 mg torasemidu. Trzeba jednak pamiętać, że przelicznik należy dopasować indywidualnie do chorego ze względu na zmienną osobniczo biodostępność furosemidu.

Pacjentom hospitalizowanym z powodu zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca, z nasilonymi cechami przewodnienia podaje się zwykle diuretyki w postaci dożylniej. U takiego chorego dochodzi bowiem do obrzęku i przekrwienia jelit, co wiąże się z gorszym wchłanianiem leków podawanych doustnie. W trakcie hospitalizacji pierwsza dożylna dawka furosemidu powinna być co najmniej taka jak stosowana wcześniej doustna. Pacjenci nieleczeni dotychczas diuretykami dobrze odpowiadają już na wstępną dawkę 20–40 mg furosemidu podanego dożylnie, natomiast chorzy leczeni przewlekłe lekami moczopędnymi wymagają na ogół większych dawek. W razie potrzeby dawkę 20 mg można powtarzać co 2 godziny. Maksymalna dobową dawkę furosemidu dla dorosłych wynosi 1500 mg. Zamiast furosemidu we wstępnym postępowaniu można podać również torasemid w dawce 10–20 mg w pojedynczym wstrzyknięciu. Dawkę tę można powtarzać w odstępach 30-minutowych. Maksymalna dawka dobową wynosi 100 mg [2].

Podsumowanie

Mimo znacznych postępów w leczeniu rokowanie w HF pozostaje złe, a w przebiegu choroby występują liczne zaostrzenia wymagające hospitalizacji.

Diuretyki są podstawową grupą leków stosowanych w HF zarówno w fazie przewlekłej, jak i u chorych z zaostrzeniem. Łagodzą objawy kliniczne i poprawiają jakość życia. Mimo podobnego efektu diuretycznego furosemidu i torasemidu podkreśla się potencjalne różnice pomiędzy tymi lekami w zakresie efektu klinicznego oraz wpływu na ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Plejotropowe działanie torasemidu, a zwłaszcza hamujący wpływ na włóknienie i przebudowę mięśnia sercowego, stawia go na pierwszym miejscu w nowoczesnej terapii pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca.

Piśmiennictwo

1. Bobryk M. Przewlekła niewydolność serca. *Lekarz Rodzinny* 2013; 18: 671.
2. Ponikowski P, Voors A, Anker S i wsp. Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku. *Kardiologia Polska* 2016; 74: 1037-1147.
3. Gułaj M, Galar B, Charkiewicz M. Jak nowoczesnie leczyć pacjenta z niewydolnością serca? Aspekty kardiologiczne. *Terapia* 2009; 4: 41-45.
4. Dąbrowski P, Szwed H. Niewydolność serca – farmakoterapia i wskazania do wszczepienia CRT/ICD. *Med Dydaktyczny* 2012; 10: 24-26.
5. Kałużna-Oleksy M (red.). Niewydolność serca w Polsce – realia, koszty, sugestie poprawy sytuacji. *Innowo*, Warszawa 2020.
6. Rywik TM, Kołodziej P, Targoński R i wsp. Characteristic of the heart failure population in Poland: ZOPAN, a multicentre national programme. *Kardiologia Polska* 2011; 69: 24-31.
7. Mullens W, Damman K, Harjola VP i wsp. 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; 21: 137-155.
8. Giamouzis G, Kalogeropoulos AP, Butler J i wsp. Epidemiology and importance of renal dysfunction in heart failure patients. *Curr Heart Fail Rep* 2013; 10: 411-420.
9. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD i wsp. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787-1847.
10. Jackson EK. Leki moczopędne. W: *Farmakoterapia Goodmana & Gilmana*. Tom I. Wydanie I. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (red.). Wydawnictwo Czelej, Lublin 2007; 785.
11. 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: 859-867.
12. Abraham B, Megaly M, Sous M i wsp. Meta-analysis comparing torasemide versus furosemide in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2020; 125: 92-99.
13. Müller K, Gamba G, Jaquet F, Hess B. Torasemide vs furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV – efficiency and quality of life. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 793-801.
14. Cosin J, Diez J; TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: result of the TORIC study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 507-513.
15. Pharmindex 2013. www.pharmindex.pl.
16. Charakterystyka produktu leczniczego TRIFAS 200.

Adres do korespondencji:

lek. med. Agnieszka Woronowicz-Chróściel
I Klinika Kardiologii i Elektroterapii
Świętokrzyskie Centrum Kardiologii
Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach
ul. Grunwaldzka 45
25-736 Kielce
e-mail: agawor82@wp.pl