

Krzysztof BURY¹
Jadwiga NESSLER¹

Miejsce diuretyków w leczeniu niewydolności serca w świetle aktualnych wytycznych

Position of diuretics in the treatment of heart failure in light of current guidelines

¹Oddział Kliniczny Choroby Wierćcowej i Niewydolności Serca
Instytut Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II
Kierownik:
Prof. dr hab. med. Jadwiga Nessler

Dodatkowe słowa kluczowe:

diuretyki
niewydolność serca

Additional key words:

diuretics
heart failure

Leki moczopędne należą po glikozydach nasercowych do najdłużej stosowanych leków w niewydolności serca. Wynika to z ich wpływu na występującą w NS retencję sodu oraz wzrost objętości płynu w przestrzeni pozakomórkowej wtórnych do zaburzeń neurohormonalnych i hemodynamicznych oraz ich skutecznością w leczeniu objawowym niewydolności serca. Przerwanie leczenia diuretykami lub stosowanie ich, w zbyt małych do zapotrzebowania dawkach, jest jedną z przyczyn zaostrzenia lub ostrej niewydolności serca.

Większość z diuretyków, pomimo powszechnego stosowania, nie ma potwierdzenia skuteczności działania w badaniach klinicznych, a wskazania do ich stosowania często opierają się jedynie na opinii ekspertów. Nie badano wpływu tych leków na chorobowość i śmiertelność chorych z NS. Diuretyki zmniejszają duszność oraz obrzęki i z tego powodu u chorych z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi retencji płynów zaleca się ich stosowanie, niezależnie od wielkości frakcji wyrzutowej lewej komory.

Wstęp

W łańcuchu zmian neurohormonalnych zachodzących w przebiegu niewydolności serca (NS) zasadniczą rolę odgrywa pobudzenie układu renina-angiotensyna-aldosteron. Aktywacja tego układu prowadzi do retencji sodu i wody, co początkowo utrzymuje rzut minutowy serca i perfuzję tkanek, jednak w dalszych etapach niewydolności serca prowadzi do wzrostu objętości płynów w przestrzeni pozakomórkowej. Konsekwencją jest wzrost ciśnienia końcowo-rozkurczowego w jamach serca i szereg niekorzystnych zjawisk, prowadzących ostatecznie do niekorzystnej przebudowy mięśnia lewej komory i nasilenia objawów niewydolności serca. Wiele objawów NS wynika z zatrzymania sodu i wody, co prowadzi do nadmiernego rozszerzenia naczyń oraz przestrzeni pozanaczyniowej [1]. Retencja płynów jest jedną z głównych przyczyn częstych hospitalizacji będących następstwem dekompensacji układu krążenia, a w szczególności ostrej niewydolności serca (ONS), która może przebiegać pod postacią obrzęku płuc. Leki moczopędne należą po glikozydach nasercowych do najdłużej stosowanych

Diuretics are the longest-used drugs in heart failure after digoxin. This is due to their effect on the retention of sodium and an increase in the volume of fluid in the extracellular space secondary to neurohormonal and hemodynamic disorders occurs in heart failure, and their effectiveness in the treatment of symptomatic heart failure. Discontinuation of treatment with diuretics or use them in too small doses is one of the causes of exacerbation or acute heart failure. The effectiveness of most of diuretics does not confirm in the clinical trials, and the indications for their use are often based only on expert opinion. The effect of these drugs on morbidity and mortality in patients with HF was not examined. Diuretics reduce shortness of breath and swelling. For this reasons it is recommended to use them in patients with signs and symptoms of fluid retention regardless of the left ventricular ejection fraction.

leków w niewydolności serca. Wynika to z ich wpływu na występującą w NS retencję sodu oraz wzrost objętości płynu w przestrzeni pozakomórkowej wtórnych do zaburzeń neurohormonalnych i hemodynamicznych oraz ich skutecznością w leczeniu objawowym niewydolności serca. Przerwanie leczenia diuretykami lub stosowanie ich w zbyt małych do zapotrzebowania dawkach, jest jedną z przyczyn wystąpienia zaostrzenia lub ostrej niewydolności serca.

Większość z diuretyków, pomimo powszechnego stosowania, nie ma potwierdzenia skuteczności działania w badaniach klinicznych, a wskazania do ich stosowania często opierają się jedynie na opinii ekspertów. Nie badano wpływu tych leków na chorobowość i śmiertelność chorych z NS. Diuretyki zmniejszają duszność oraz obrzęki i z tego powodu u chorych z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi retencji płynów zaleca się ich stosowanie, niezależnie od wielkości frakcji wyrzutowej lewej komory (LK EF) [1-3].

Rys historyczny

Pierwsze pisemne przekazy dotyczące leczenia obrzęków pochodzą sprzed

Adres do korespondencji:
Krzysztof Bury
31-202 Kraków ul. Prądnicka 80
tel. 12/614-22-18, faks. 12-614-22-19
e-mail: jnessler@interia.pl
e-mail: krzysztof.bury@gmail.com

4 tysięcy lat z państwa Sumerów, gdzie u chorego z obrzękami zaobserwowano zwiększoną diurezę po spożyciu naparu z kwiatu gruszy [4]. Już przed wieloma laty Hipokrates (460–377 p.n.e.) wyrażał pogląd, iż w przypadku puchliny brzusznej podstawową terapią winno być jej usunięcie poprzez podanie leku zwiększającego ilość wydalanego moczu. I tak przez wiele stuleci ziołolecznictwo było podstawą nie tylko w leczeniu obrzęków, ale większości schorzeń. Pedanios Dioskurides (badacz świata antycznego) do roślin mających właściwości moczopędne zaliczał jałowiec, koper, rutę, szalwię i iglicę włoską [4]. Galen jeden z największych medyków średniowiecza był twórcą receptury wieloskładnikowego „teraku”, który jako lek uniwersalny, stosowany był w czasach średniowiecza i renesansu, również jako lek diuretyczny. Jacob Plenck (lekarz i botanik żyjący w latach 1735–1807) dużo uwagi poświęcił roślinnym lekom moczopędnym, głównie popularnej wówczas cebuli morskiej, stosowanej w chorobach nerek i płuc. Pierwszymi preparatami o działaniu diuretycznym były preparaty soli rtęci. W XVI wieku Paracelsus zastosował nieorganiczne związki rtęci (calomel) w terapii obrzęków, ale ich liczne działania niepożądane uniemożliwiały ich zastosowanie. Dopiero synteza organicznych związków rtęci, stosowanych w tym czasie do leczenia kiły pozwoliła na ich stosowanie w terapii obrzęków. Student medycyny Alfred Vogl w 1919 roku zauważył zwiększoną diurezę u chorego z zastoinową niewydolnością krążenia pod wpływem właśnie leku rtęciowego stosowanego z powodu kiły. I tak leki rtęciowe pomimo licznych działań niepożądanych stały się przez kilka następnych dekad jedynymi efektywnie działającymi lekami stosowanymi w terapii obrzęków. Dalszy rozwój leków moczopędnych był związany z poznaniem mechanizmu powstawania obrzęków, a więc udziału chlorku sodu jak również roli nerek w gospodarce wodno-elektrolitowej [4]. Podczas pierwszych prób stosowania sulfonamidu w 1937 roku jako leku przeciwbakteryjnego Southorth zaobserwował wystąpienie kwasicy metabolicznej, która była poprzedzona zwiększoną diurezą dwuwęglanową. Zjawisko to związane z zahamowaniem przez sulfonamidy anhidrazy węglanowej zapoczątkowało prace nad syntezą acetazolamid. Acetazolamid został wprowadzony do stosowania w 1954 roku i był pierwszym doustnym diuretykiem, choć jego działanie było słabe i krótkotrwałe [4]. Lata pięćdziesiąte XX wieku były przełomowe w powstawaniu nowych leków moczopędnych. W 1955 roku Novello i Sprague dokonali syntezy chlorotiazidu, który został wprowadzony do terapii w 1957 roku, a dwa lata później - wprowadzono hydrochlorotiazyd. W tym samym roku (1959 r.) został zsyntetyzowany furosemid, a następnie kwas etakrynowy. W 1961 roku zsyntetyzowano spironolakton, a w 1964 roku triamteren. Ostatnie dekady to czas syntezy eplerenonu, waptanów, i analogów peptydów natriuretycznych.

Kliniczne efekty działania diuretyków

- Łagodzenie objawów klinicznych

Tabela I
Rodzaje diuretyków.
The types of diuretics.

Diuretyki pętlowe	Diuretyki oszczędzające potas	Diuretyki tiazydopodobne	Tiazydy	Pozostałe diuretyki
Bumetamid	Amilorid	Chlortalidon	Bendroflumetiazyd	Acetazolamid
Furosemid	Eplerenon	Indapamid	Chlorotiazyd	Mannitol
Kwas etakrynowy	Spironolakton	Klopamid	Hydrochlorotiazyd	Waptany
Torasemid	Triamteren	Metolazon	Hydroflumetiazyd	
			Politiazyd	
			Trichlometiazyd	

zastoju

- Zmniejszenie rozstrzeni lewej komory, naprężenia ściany i stopnia niedokrwienia podwiesrdziowego lewej komory
- Zmniejszenie czynnościowej niedomykalności zastawki mitralnej
- Obniżenie ośrodkowego ciśnienia żylnego, żylnego zastoju płucnego i obwodowego
- Zmniejszenie masy ciała (już po kilku dniach ich stosowania)
- Poprawa czynności serca
- Zwiększenie tolerancji wysiłku

Rodzaje diuretyków

Diuretyki w zależności od budowy chemicznej, punktu uchwytu działania w obrębie nefronu czy mechanizmu działania zasadniczo możemy podzielić na pięć grup: diuretyki pętlowe, diuretyki oszczędzające potas, diuretyki tiazydopodobne, tiazzydy i pozostałe diuretyki. Szczegółowy podział diuretyków przedstawia tabela I

Diuretyki pętlowe – mechanizm działania

Zasadniczą grupą diuretyków mających zastosowanie w terapii niewydolności serca są diuretyki pętlowe. Należą one do najszybciej i najsilniej działających leków moczopędnych. Miejscem działania diuretyków pętlowych jest ramię wstępujące pętli Henlego, stąd nazwa „diuretyki pętlowe”. Przedstawicielami tej grupy leków są dostępne w Polsce furosemid i torasemid oraz bumetamid i kwas etakrynowy.

Mechanizm działania diuretyków pętlowych polega głównie na blokowaniu kotransportera $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ znajdującego się w grubościennnej części ramienia wstępującego pętli Henlego nefronu, co prowadzi do zahamowania czynnej reabsorpcji jonów chloru z moczu pierwotnego. Transport jonów Na^+ i Cl^- w tym miejscu nefronu jest ze sobą sprzężony, w związku z czym zahamowanie reabsorpcji jonów chloru doprowadza do zmniejszenia wchłaniania zwrotnego jonów sodu oraz wtórnie wody [5,6]. W efekcie działania osmotycznego dochodzi do większego wydalania płynów przez nerki.

Diuretyki pętlowe oddziałują również poprzez zmniejszenie reabsorpcji jonów Na^+ w cewkach proksymalnych. Efekt ten jest szczególnie widoczny przy stosowaniu większych dawek torasemidu czy furosemidu. W wyniku zahamowania reabsorpcji jonów Na^+ i Cl^- w cewkach proksymalnych, do cewek dalszych krętych oraz zbiorczych dociera duża ilość płynu cewkowego, boga-

tego w jony Na^+ , powodując zwiększenie wymiany jonów Na^+ na jony K^+ i jony H^+ . W końcowym efekcie wzrasta wydalanie jonów potasu oraz jonów H^+ , co może prowadzić do wystąpienia hipokaliemii [7]. Dodatkowo przy dużym wydalaniu jonów H^+ wzrasta ryzyko wystąpienia kwasowicy metabolicznej. Diuretyki pętlowe są zdolne do eliminacji ok. 20% ładunku sodowego znajdującego się w przesączu pierwotnym [8].

Furosemid i torasemid mogą prowadzić do zahamowania wchłaniania zwrotnego jonów Ca^{2+} i Mg^{2+} oraz ich zwiększonego wydalanie z moczem, w efekcie czego dochodzi do hipomagnezdemii [5].

Diuretyki pętlowe poza efektem moczopędnym, posiadają również działanie pozanerkowe. Przyczyniają się do wzrostu pojemności żylnej na skutek rozszerzenia mięśniówki gładkiej naczyń żylnych poprzez stymulację produkcji prostaglandyn (m.in. PGE2) mających działanie natriuretyczne. Ten mechanizm działania diuretyków tłumaczy niekorzystny efekt związany z przyjmowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych [7]. Dzięki zastosowaniu diuretyki pętlowego dożylnie uzyskuje się szybkie zmniejszenie obciążenia wstępnego. Działanie to jest widoczne jeszcze przed wystąpieniem efektu diuretycznego, co często możemy zaobserwować podczas leczenia chorych z obrzękiem płuc.

Diuretyki pętlowe powodują bardziej intensywne i krócej trwające odwodnienie w porównaniu z tiazydami mającymi łagodniejsze i dłużej trwające działanie moczopędne. Tiazzydy działają mniej skutecznie u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek [2,3].

Furosemid i torasemid – podobieństwa i różnice

Diuretyki pętlowe różnią się nie tylko od innych grup leków moczopędnych, ale również w obrębie swojej grupy. Furosemid jest pochodną kwasu sulfamylbenzoesowego. Wiąże się w ponad 95% z białkami osocza. Około 50% dawki furosemidu jest wydzielana w niezmienionej formie do moczu, a pozostała część wiąże się z kwasem glukuronowym w nerkach. Dlatego u chorych z niewydolnością nerek okres półtrwania furosemidu jest wydłużony [6]. Biodostępność furosemidu po podaniu doustnym jest bardzo zmienna osobniczo i wynosi 10-100%. Po podaniu dożylnym dawki 20-60 mg/dobę lub doustnie 40-120 mg/dobę efekt terapeutyczny trwa ok. 6-8 godzin. Działanie leku rozpoczyna się już po 20-30 minutach, natomiast szczyt działania przypada po ok. 2 godzinach [5].

Coraz powszechniej stosowanym w praktyce klinicznej jest torasemid - diuretyk pętlowy, dostępny od lat w Polsce. Jest to anilinopirydynowa pochodna sulfonilomocznika. W przeciwieństwie do furosemidu - torasemid jest metabolizowany w 50-80% w wątrobie, stąd u chorych z niewydolnością nerek okres półtrwania nie jest wydłużony. Punktem uchwytu torasemidu jest również odcinek grubościenny ramienia wstępującego pętli Henlego. Torasemid charakteryzuje się wysoką biodostępnością- 80-100% po podaniu doustnym [6].

Efekt diuretyczny torasemidu jest 4-krotnie większy niż furosemidu. Torasemid znosząc działanie aldosteronu powoduje mniejszą utratę potasu. Efekt diuretyczny występuje już po podaży 10-20 mg drogą doustną oraz 20 mg drogą dożylną. Szczyt działania torasemidu rozpoczyna się po ok. 1 godz., a czas działania jest dłuższy niż torasemidu i utrzymuje się 6-12 godz. [5].

Dłuższy czas działania diuretycznego torasemidu decyduje o lepszej tolerancji leku, co przekłada się na lepszą współpracę z pacjentem. Chory powinien jednak być poinformowany o wolniejszym, ale zachowanym efekcie diuretycznym w porównaniu z furosemidem [9]. Diuretyki pętlowe, w przeciwieństwie do diuretyków tiazydowych, są skuteczne mimo wyeliminowania nadmiaru płynu pozakomórkowego i powrotu objętości krwi do normy [5].

Diuretyki pętlowe są podstawowymi lekami w terapii niewydolności serca, stosowanymi u prawie 90% chorych hospitalizowanych z tego powodu [10,11]. Są preferowanymi lekami u chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HF REF – Heart Failure reduced left ventricular ejection fraction) [3]. Z diuretyków pętlowych najczęściej stosowany jest furosemid, stąd znaczenie kliniczne i farmakologia tego leku są lepiej poznane niż pozostałych przedstawicieli tej grupy, niemniej jednak co raz powszechniej w praktyce klinicznej stosowany jest również torasemid [6].

Te znaczące różnice m.in. w biodostępności furosemidu i torasemidu jak również w długości czasu działania i tolerancji tych leków mogą mieć ogromne znaczenie kliniczne. Jak wynika z przeprowadzonych analiz chorych z niewydolnością serca leczeni torasemidem są rzadziej hospitalizowani i mają lepszą jakość życia w porównaniu z chorymi leczonymi furosemidem [6,12]. Torasemid oprócz działania diuretycznego, ma również inne pozytywne właściwości wyróżniające go na tle innych diuretyków pętlowych. Poprzez hamowanie sekrecji aldosteronu oraz stymulacji produkcji prostacyklin zmniejsza procesy włóknienia mięśnia sercowego. Torasemid rozszerza naczynia krwionośne poprzez hamowanie ich skurczu wywołanego przez angiotensynę II i endotelinę 1 oraz poprzez zwiększenie produkcji tlenu azotu i prostacykliny [13,14].

Działanie przeciwaldosteronowe jest, najprawdopodobniej, odpowiedzialne za korzystne efekty stosowania torasemidu a przede wszystkim jego korzystny wpływ na obniżenie śmiertelności w grupie chorych z NS [5,9]. W randomizowanym, otwartym badaniu, do którego włączono 234 chorych

z przewlekłą niewydolnością serca, chorzy otrzymywali torasemid lub furosemid przez okres jednego roku [15]. Chorzy leczeni torasemidem mieli istotnie mniejszy odsetek ponownych hospitalizacji w związku z NS w porównaniu z grupą chorych leczonych furosemidem (17% vs 39%, $p<0,01$), jak również hospitalizacji z powodu wszystkich przyczyn kardiologicznych (44% vs 59%, $p=0,03$). Autorzy tego badania podkreślają, iż jeśli ich wyniki zostaną potwierdzone w zaślepienych badaniach randomizowanych, to torasemid może stać się preferowanym diuretykiem pętlowym u chorych z NS [15,16].

W badaniu TORIC (Torasemide in Congestive Heart Failure Study), do którego włączono 1377 chorych w klasie NYHA II i III, porównywano korzyści wynikające z stosowania furosemidu i torasemidu. Podawano torasemid w dawce 10 mg/dobę lub furosemid w dawce 40 mg/dobę [17].

W grupie chorych leczonych torasemidem stwierdzono istotnie niższą roczną śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z grupą chorych leczonych furosemidem (2,2% vs 4,5%, $p<0,05$). Wykazano również poprawę stanu klinicznego na podstawie klasy NYHA, stwierdzając istotnie częstszą poprawę w grupie torasemidu vs furosemidu (45,8% vs 37,2%). W grupie torasemidu znacznie rzadziej występowała hipokaliemia (12,9 % vs 17,9%, $p<0,013$) [17].

W kolejnym badaniu randomizowanym potwierdzono, iż przewlekła terapia torasemidem, w przeciwieństwie do leczenia furosemidem, zmniejsza gromadzenie się kolagenu w mięśniu sercowym [18]. Kasama i wsp. wykazali zmniejszenie syntezy kolagenu typu I, co może przekładać się na dodatkową korzyść u chorych z NS [19]. Z łącznej analizy danych dwóch badań klinicznych wynika, że torasemid istotnie zmniejszał liczbę ponownych hospitalizacji – RR: 0,41 (0,28-0,61), $p<0,001$ [20].

W przeglądzie dotyczącym stosowania diuretyków pętlowych, podkreślono, iż torasemid jest nie tylko bardziej skutecznym, ale również bardziej bezpiecznym lekiem u chorych z NS. Stąd Autorzy tego przeglądu rekomendują zastosowanie torasemidu jako leku z wyboru w leczeniu NS [21].

Przewaga torasemidu nad furosemidem, oprócz omawianych powyżej, związana jest również z niższymi kosztami terapii chorych leczonych torasemidem wynikającymi z mniejszego odsetku ponownych hospitalizacji z powodu NS [22]. Choć analizy retrospektywne sugerują, iż stosowanie diuretyków wiąże się z gorszym rokowaniem [1,23], to w meta-analizie (Cochrane Review) wykazano, iż diuretyki znacząco wpływają na zmniejszenie śmiertelności (iloraz szans OR 0,24 [95% CI 0,07-0,83]; $p=0,02$) oraz zaostrzenia NS (OR 0,07 [95% CI 0,01-0,52; $p=0,01$]) [23]. W związku z retrospektywnym charakterem tej analizy nie można jej traktować jako formalnej podstawy do rekomendowania diuretyków w celu obniżenia śmiertelności u chorych z NS [1].

Diuretyki tiazydowe

Diuretyki tiazydowe są pochodnymi ben-zotiazydyny i mają budowę sulfonamidową.

Najczęściej stosowanym przedstawicielem tiazydów jest hydrochlorotiazyd. Jego działanie moczopędne jest słabsze w porównaniu z diuretykami pętlowymi. Tiazydy dobrze wchłaniają się z przewodu pokarmowego. Działanie diuretyczne ujawnia się już po godzinie od ich podania, natomiast szczyt działania pojawia się po 4-6 godzinach, utrzymując się przez 6-72 godzin (w zależności od zastosowanego tiazydu). Hydrochlorotiazyd wydzielany jest przez nerki w 95% w niezmienionej formie leku [5,24]. Należy pamiętać, iż tiazydy przy obniżeniu GFR< 30 ml/min nie wywołują efektu moczopędnego. Niesteroidowe leki przeciwzapalne zmniejszają siłę działania tiazydów, natomiast skojarzenie z innym diuretykiem np. diuretykiem pętlowym może zwiększyć skuteczność ich działania [25].

Tiazydy zwiększają resorpcję Ca^{2+} w dystalnym segmencie nefronu, co może doprowadzić do wzrostu poziomu Ca^{2+} w surowicy, natomiast resorpcja Mg^{2+} ulega zmniejszeniu, co przy długotrwałym stosowaniu może prowadzić do hipomagnezji. Tiazydy mogą prowadzić również do podwyższenia stężenia kwasu moczowego w organizmie jak również wpływać niekorzystnie na gospodarkę węglowodanową.

Mechanizm działania diuretyków tiazydowych i tiazydopodobnych jest podobny, natomiast odmienna budowa chemiczna sprawia, iż różnią się zdolnością do wiązania z białkami i rozpuszczalnością. Leki tiazydowe i leki tiazydopodobne hamują działanie tiazydowrażliwego kotransportera Na/Cl, zlokalizowanego w cewce dystalnej, powodując natriurezę i utratę jonów Cl z moczem. Kotransporter ten (lub powiązane izoformy) jest również obecny w wielu typach komórek w obrębie narządów i tkanek co może mieć swój udział w innych efektach działania tych leków. Leki tiazydowe i tiazydopodobne podawane w dawkach wywołujących maksymalną diurezę wykazują taki sam efekt diuretyczny. W praktyce oznacza to, że w przypadku braku pożądanego efektu klinicznego zamiana na inny lek tej samej grupy nie przyniesie dodatkowego efektu moczopędnego [24].

Diuretyki tiazydopodobne

Głównym przedstawicielem tej grupy jest indapamid, który oprócz działania moczopędnego, charakteryzuje się bezpośrednim efektem naczyniorozszerzającym, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia oporu obwodowego. Jego działanie diuretyczne jest słabe, stąd częściej stosowany jest jako lek hipotensyjny niż w leczeniu NS. Postać o powolnym uwalnianiu charakteryzuje długi czas działania od 24 nawet do 32 godzin. Z uwagi na brak niekorzystnego profilu metabolicznego polecany jest u chorych z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z cukrzycą, mikroalbuminurią oraz dyslipidemią. Indapamid u chorych na cukrzycę zmniejsza mikroalbuminurię [5]. Kolejny przedstawiciel tej grupy- chlortalidon charakteryzuje się silnym działaniem moczopędnym oraz bardzo długim okresem półtrwania wynoszącym około 72 godzin.

Diuretyki oszczędzające potas, antagoniści receptora mineralokortykoidowego.

Amilorid i Triamteren to przedstawiciele diuretyków oszczędzających potas. Mechanizm działania tych leków jest prawdopodobnie taki sam i polega na hamowaniu wymiany jonów Na^+ na jony K^+ i H^+ w dystalnym odcinku nefronu [24]. Jednak z uwagi na retencję sodu występującą w proksymalnych częściach nefronu w NS, ich skuteczność w monoterapii niewydolności serca jest ograniczona.

Mineralokortykosteroidy, których przedstawicielem jest np. aldosteron prowadzą do zatrzymania sodu i wody oraz zwiększają wydalanie K^+ i H^+ poprzez wiązanie ze swoimi receptorami mineralokortykosteroidu. Spironolakton i eplerenon są syntetycznymi blokerami receptora mineralokortykosteroidu (MRA- Mineralocorticoid antagonists). Punktem uchwytu działania tej grupy diuretyków są cewka dalsza i zbiorcza, w których reabsorbowane jest około 2–3% ładunku sodu w zamian za jego wymianę na potas lub jon wodorowy. Zahamowanie aktywności hormonalnej aldosteronu powoduje zmniejszenie dystalnej reabsorpcji jonów Na^+ , z równoczesnym upośledzeniem wydalania jonów K^+ . Efekt diuretyczny tej grupy leków jest niewielki. Działanie diuretyczne wykazują po 12 godzinach, ale pełny efekt terapeutyczny rozwija się powoli — po kilku, kilkunastu dniach (48–96 godzin do kilkunastu dni od ich podania). Wynika to z potrzebnego czasu do zahamowania działania receptora aldosteronu [1,24]. Dodatkowym efektem działania tych leków jest zmniejszenie włóknienia mięśnia sercowego co ma szczególne znaczenie u chorych z niewydolnością serca. Hamują również progresję przewlekłej choroby nerek. Spironolakton wykazuje ponadto działanie antyandrogeniczne i podobne do progestronu, co może być przyczyną ginekomastii lub impotencji u mężczyzn oraz zaburzeń miesiączkowania u kobiet. W leku nowszej generacji o nazwie eplerenon, grupę 17-alfa-tioacetylową obecną w spironolaktonie zastąpiono grupą karbometoksylową. W rezultacie eplerenon charakteryzuje się większą selektywnością dla receptora mineralokortykosteroidu niż sterydowego. Spironolakton i eplerenon wykazują słabe działanie diuretyczne. Leki te stosowane są w NS w celu obniżenia aktywności działania układu Renina - Angiotensyna - Aldosteron (RAA). Spośród wszystkich leków moczopędnych stosowanych w leczeniu NS jedynie terapia eplerenonem poprawia rokowanie chorych z tą chorobą.

Pozostałe diuretyki:

Diuretyki osmotyczne

Przedstawicielem tej grupy jest manitol. Jest to polisacharyd stosowany głównie w neurologii i neurochirurgii w leczeniu obrzęku mózgu [5]. Stosowanie tego leku u chorych z niewydolnością serca może spowodować zwiększenie objętości wewnątrznaczyniowej i w konsekwencji rozwoju obrzęku płuc, stąd nie są zalecane w niewydolności serca.

Inhibitory anhidrazy węglanowej

Acetazolamid silnie hamuje anhidrazę węglanową, prowadząc do niemal całkowitego

braku resorpcji NaHCO_3 w kanalik proksymalnym. Jego efekt diuretyczny jest niewielki, a zastosowanie w niewydolności serca ograniczone do skorygowania alkalozu metabolicznego występującego w odpowiedzi na podanie innych diuretyków. Acetazolamid zmniejsza produkcję cieczy wodnistej oraz obniża ciśnienie śródgałkowe stąd stosowany jest głównie okulistyce w leczeniu jaskry [5].

Antagoniści wazopresyny - „waptany”

U chorych z NS podwyższony poziom krążącego hormonu antydiuretycznego (AVP) czyli wazopresyny prowadzi do dodatniego bilansu wodnego oraz wzrostu układowego oporu naczyniowego. „Waptany” czyli antagoniści wazopresyny (AW) działają za pośrednictwem receptorów dla wazopresyny. Selektynie blokują receptory V2 (np. tolwaptan, liksiwaptan, satawaptan) lub nieselektywnego zablokowania receptorów V1a i V2 (np. koniwaptan). Zwiększają one objętość moczu, zmniejszając jego osmolalność nie mając wpływu na dobowe wydalanie sodu [1,26]. Selektynni antagoniści receptora V1a blokują wazokonstrykcyjne działanie AVP w komórkach mięśni gładkich naczyń obwodowych, natomiast antagoniści receptora V2 hamują rekrutację kanałów wodnych akwaporyny w błonie apikalnej komórek nabłonkowych kanalików zbiorczych, zmniejszając zdolność kanalików zbiorczych do resorpcji wody. Antagoniści V1a-V2 zmniejszają układowy opór naczyniowy i zapobiegają hiponatremii (poziom w surowicy $\text{Na}^+ < 125$) objawowej i nie dającej się skorygować poprzez między innymi ograniczenie przyjmowania płynów u chorych z niewydolnością serca [1,26].

Strategia leczenia diuretykami

Nie ma jak do tej pory jednej ustalonej strategii leczenia diuretycznego. Terapię diuretykami dobiera się indywidualnie w zależności od stopnia nasilenia zastoju, dotychczasowej stosowanej dawki i rodzaju diuretyku oraz odpowiedzi na leczenie. Powinno się stosować możliwie najmniejszą dawkę wywołującą pożądany efekt kliniczny. Możemy posłużyć się schematami stosowania diuretyków wypracowanymi podczas badań klinicznych. Furosemid możemy stosować podobnie jak w badaniu DOSE: w „małej dawce” — dawka dożylna równoważna dawkę dotychczasowej stosowanej dobowej dawce doustnej oraz w „dużej dawce” — dawka dożylna 2,5 raza większa od stosowanej dotychczas doustnej [10]. Wybór wielkości dawki zależy od stanu klinicznego (w tym stopnia nasilenia zastoju), od tego czy pacjent był wcześniej leczony moczopędnie jak również od odpowiedzi na leczenie. W przypadku ostrej niewydolności serca zalecane jest uwzględnienie rodzaju NS. W niewydolności de novo stosuje się mniejsze dawki furosemidu niż w przypadku zaostrej przewlekłej niewydolności serca [14,27]. W przypadku ostrej niewydolności

serca de novo czy zdekompensowanej przewlekłej niewydolności serca powinny być zastosowane diuretyki pętlowe, podawane w bolusach lub we wlewie ciągłym. W celu osiągnięcia szybkiego efektu zalecane jest podanie leku początkowo w formie bolus, a następnie we wlewie ciągłym. Z reguły podaje się następujące dawki diuretyków pętlowych:

Bolus: furosemid 40–100 mg i.v. i/lub torasemid 10–20 mg i.v.

Wlew ciągły: furosemid — bez rozcieńczenia 5–40 mg/godz. (0,5–2 ml/godz.)

torasemid — 100 mg/24godz.

Zarówno dawki diuretyków pętlowych, jak i również forma stosowania leku (wlew ciągły czy bolusy) budzą wciąż wiele kontrowersji. Pomimo, że nie wykazano jednoznacznie przewagi stosowania bolusów lub strategii wlewu ciągłego, wielu autorów podkreśla korzyści z zastosowania wlewu ciągłego. Wlew ciągły związany jest stałym dostarczaniem diuretyku do miejsca działania, co może redukować tzw. efekt z odbicia zatrzymywania sodu, który może wystąpić przy podawaniu leku w postaci bolusów. Dodatkowo pozwala utrzymać względnie stałą diurezę. Strategia wlewu ciągłego wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia objawów ubocznych m.inn. ototoksyczności [14]. Badanie DOSE (*Diuretics Optimisation Strategies Evaluation trial*) miało pomóc w rozwikłaniu problemu stosowania bolusów lub strategii wlewu ciągłego, ale oprócz jednoznacznych wyników ujawniły kolejne wątpliwości [10]. W prospektywnym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu DOSE porównano 4 strategię leczenia furosemidem w formie dożylną u chorych z ostrą zdekompensowaną niewydolnością serca. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami, u których stosowano wlew ciągły w porównaniu do podawania bolusów w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych (ocena nasilenia objawów przez chorego po leczeniu, zmiany stężenia kreatyniny). W grupie chorych, u których stosowano duże dawki furosemidu, zaobserwowano nieistotną statystycznie większą poprawę w zakresie występowania objawów u chorych ($p=0,06$) oraz brak istotnych statystycznie różnic w zakresie zmian stężenia kreatyniny ($p=0,21$) w porównaniu z grupą leczoną małymi dawkami furosemidu. Dr Rozentryt w komentarzu „Jak leczyć diuretykami chorych z niewydolnością serca, co wiemy po badaniu DOSE?” podkreślił, iż trudno jednoznacznie interpretować brak różnic w zakresie redukcji objawów pomiędzy metodą ciągłego wlewu, a bolusami, skoro strategia leczenia ciągłym wlewem rzadziej niż w przypadku bolusów wymagała zwiększenia dawki diuretyku po 48 godz. ($p<0,01$) [28]. Dodatkowo za strategią ciągłego wlewu przemawia fakt, mniejszej średniej dawki furosemidu zastosowanej w ciągu 72 godz. leczenia przy podobnej redukcji objawów ocenianych przez chorego (480 mg vs 592 mg; $p=0,06$) [10].

Diuretyki należy podawać łącznie z antagonistami neurohormonalnymi, hamującymi dalszy rozwój choroby czyli inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) i beta blokerami (BB). U chorych z niewydolnością nerek preferowanymi lekami

są diuretyki pętlowe. Terapię diuretykami zaczynamy od małych dawek, zwiększając dawkę stopniowo do momentu uzyskania satysfakcjonującej diurezy potwierdzonej wyeliminowaniem oznak i objawów przeciążenia płynami. Powszechnie stosowaną metodą określania odpowiedniej dawki diuretyku jest jej podwajanie do momentu uzyskania pożądanego efektu (tzw suchej wagi) lub osiągnięcie maksymalnej dawki danego diuretyku. Po uzyskaniu pożądanego efektu klinicznego należy udokumentować „suchą wagę” chorego oraz poinformować chorego, by dążył w domu do utrzymywania masy ciała na poziomie suchej wagi i ewentualnie sam dostosowywał dawkę diuretyku pod kontrolą codziennych pomiarów masy ciała [1].

Pomimo stosowania leków diuretycznych u części chorych nadal utrzymują się objawy przewodnienia. Wytyczne sugerują by po wykluczeniu innych przyczyn przewodnienia (np. nadmiernej podaży płynów czy stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych) przy braku odpowiedzi na zwiększenie dawki diuretyku pętlowego w pierwszej kolejności zastosować zamiannę furosemidu na bumetanid (nieдоступny w Polsce) lub torasemid [3].

Co mówią wytyczne?

Jak już wspomniano większość z diuretyków, pomimo powszechnego stosowania, nie ma potwierdzenia skuteczności działania w badaniach klinicznych, a wskazania do ich stosowania często opierają się jedynie na opinii ekspertów. W przeciwieństwie do inhibitorów ACE, beta-adrenolityków czy antagonistów receptora aldosteronu nie badano wpływu leków moczopędnych na chorobowość i śmiertelność chorych z NS. Dotychczas nie udowodniono wpływu stosowania diuretyków na przebieg naturalny NS, mimo to są one powszechnie stosowane w leczeniu objawowym NS. Jedynie terapia antagonistami receptora aldosteronu poprawia rokowanie chorych z niewydolnością serca.

Według „Wytycznych” Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczących rozpoznawania i leczenia niewydolności serca, mając na uwadze efekt działania w postaci zmniejszenia duszności oraz redukcji obręzków u chorych z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi zastoju zaleca się stosowanie diuretyków niezależnie od wielkości frakcji wyrzutowej lewej komory [2,3].

Głównym celem leczenia moczopędnego jest osiągnięcie tzw. „suchej masy ciała” czyli zrównoważonej wolemii przy zastosowaniu najmniejszych skutecznych dawek leków. Należy zatem korygować dawki leków diuretycznych zwłaszcza po przywróceniu suchej masy ciała, tak aby zapobiec nadmiernemu odwodnieniu, które może prowadzić do m.in. dysfunkcji nerek czy nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego.

Jak podkreślają wytyczne u chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (HF-PEF) w skutek zastosowania zbyt dużych dawek leków moczopędnych może dojść do obniżenia rzutu serca, a u chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją lewej komory (HF-REF)

do niepotrzebnego powstrzymywania się od włączenia lub osiągnięcia docelowej dawki leków wpływających na przebieg i rokowanie w niewydolności serca takich jak inhibitory ACE (lub ARB), beta-blokerzy czy MRA.

Z obserwacji wynika, że wielu chorych analogicznie jak w przypadku stosowania insuliny w cukrzycy, może samodzielnie regulować dawkę leków moczopędnych w oparciu o analizę własnych objawów podmiotowych/przedmiotowych oraz codziennych pomiarów masy ciała.

Tiazydy powodują łagodniejsze i dłużej trwające działanie moczopędne, w porównaniu do diuretyków pętlowych powodujących bardziej intensywne i krócej trwające odwodnienie. Należy jednak pamiętać o tym, że są mniej skuteczne u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek.

W przypadku chorych z HF-REF preferowane są diuretyki pętlowe. Leki z tej grupy działają synergistycznie i można je stosować w skojarzeniu, zwykle czasowo, w celu leczenia np. opornych obręzków pamiętając aby dwa różne preparaty tej samej klasy (np. furosemid i torasemid) nie były podawane jednocześnie (ten sam mechanizm działania), ale w odstępach czasowych.

Pozycja antagonistów aldosteronu jest mocno ugruntowana u chorych z niewydolnością serca. Według obowiązujących wytycznych „Stosowanie antagonisty aldosteronu jest zalecane u wszystkich pacjentów z utrzymującymi się objawami (nasilenie w skali wg NYHA II–IV) oraz frakcją wyrzutową mniejszą lub równą 35%, mimo stosowania β -adrenolityku oraz inhibitora konwertazy angiotensyny (lub w razie jego nietolerancji — sartanu), w celu redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz przedwczesnego zgonu” (I/IA). Tak wysoka pozycja MRA w aktualnych wytycznych związana jest z wykazaniem istotnej poprawy i rokowania w grupie chorych z NS leczonych MRA w przeprowadzonych badaniach klinicznych RALES, EMPHASIS-HF i EPHEsus [29–32]. Wytyczne nie podają co prawda, który z dostępnych w Polsce MRA (eplerenon czy spironolakton) jest lekiem preferowanym, niemniej jednak stosowanie eplerenonu wiąże się z niższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu do spironolaktonu [2,3].

Zwykle nie ma potrzeby zastosowania suplementacji potasu w przypadku stosowania leków moczopędnych wypłukujących potas w skojarzeniu z inhibitorem ACE i MRA. W sytuacji kojarzenia diuretyków oszczędzających potas lub podawania suplementacji potasu z inhibitorem ACE (lub ARB) i MRA może dojść do ciężkiej hiperkaliemii. Nie zaleca się skojarzenia wszystkich trzech grup leków: inhibitora ACE, MRA i ARB [2,3].

W przypadku ostrej niewydolności serca, zgodnie z konsensusem europejskich ekspertów, rekomenduje się wczesną strategię podania diuretyku i/lub wazodilatatorów dożylnie [30]. W pierwszej kolejności przy wartościach ciśnienia skurczowego poniżej 110 mmHg zaleca się podanie diuretyku. Przy ciśnieniu skurczowym powyżej 110 mmHg zaleca się podanie diuretyku łącznie z wazodilatatorem. Wybór dawki diuretyku zależy ponadto od typu ostrej NS: w

niewydolności de novo stosuje się mniejsze dawki furosemidu niż w przypadku zaostrenia przewlekłej niewydolności serca. Zaleca się podanie początkowo furosemidu w bolusie 20–40 mg iv [27].

Chociaż wytyczne amerykańskich towarzystw naukowych (ACCF/AHA) nie podają specjalnych rekomendacji dla wczesnej oceny i strategii postępowania w ostrej niewydolności serca w oddziale ratunkowym to jednak sugerują kontynuację lub rozpoczęcie leczenia zgodnie z wytycznymi dla hospitalizowanych chorych (można je ekstrapolować do postępowania w oddziale ratunkowym). Zaleca się zastosowanie diuretyków dożylnie w dawce większej lub równej dobowej dawce przyjmowanej przez chorego (klasa I, B), rozważenie zastosowania dożylnego nitrogliceryny lub nitroprusydku sodu u chorych z utrzymującymi się objawami (klasa IIb, A) [33].

Skutki uboczne diuretyków pętlowych

Leczenie diuretykami, zwłaszcza w formie dożylniej w dużych dawkach, wymaga ścisłego monitorowania stanu chorego w celu wyeliminowania działań niepożądanych lub zmniejszenia ich skutków. Główne działania niepożądane związane są z silnym działaniem diuretycznym, które może doprowadzić m.in. do hipowolemii, obniżenia ciśnienia tętniczego krwi czy spadku nerkowego przepływu krwi, a zatem i filtracji kłębuszkowej. Ostatecznie może nawet dojść do rozwoju przednerkowej niewydolności nerek. Często spotykanymi powikłaniami są zaburzenia elektrolitowe, m.in. hipokaliemia, hiponatremia czy hipomagnezemia. W przypadku stosowania diuretyków oszczędzających potas, zwłaszcza w skojarzeniu z inhibitorami konwertazy angiotensyny bądź łącznie z antagonistami receptora dla angiotensyny II czy też beta-adrenolitykami — wzrasta ryzyko groźnej hiperkaliemii polekowej. Hiponatremia u chorych z NS związana jest najczęściej z bardzo wysokim poziomem aktywacji układu RAA i/lub wysokim poziomem wazopresyny lub zbyt agresywnym stosowaniem diuretyków. Hiponatremię leczy się poprzez ograniczenie spożycia płynów [1].

Zarówno diuretyki pętlowe jak i tiazydowe mogą prowadzić, zwłaszcza przy długotrwałym stosowaniu do hipomagnezemii, która może pogłębić obecne u chorych z przewlekłą NS osłabienie mięśniowe oraz zaburzenia rytmu. Suplementację magnezu można stosować rutynowo u wszystkich chorych wymagających stosowanie dużych dawek czy suplementacji potasu oraz w przypadku objawowej hipomagnezemii (skurcze mięśniowe, zaburzenia rytmu). Zaburzenia elektrolitowe są szczególnie niebezpieczne u chorych z niewydolnością serca i mogą doprowadzić do wystąpienia niebezpiecznych złożonych komorowych zaburzeń rytmu. Ryzyko wystąpienia hipokaliemii jest mniejsze przy zastosowaniu torasemidu. Warto zapobiegać hipokaliemii poprzez doustną suplementację chlorku potasu (KCl). Należy stosować doustną suplementację potasu w postaci KCl o przedłużonym uwalnianiu lub koncentratu do picia, o ile jest to możliwe u chorych z niewydolnością serca [1]. Stosowanie

potasu w formie dożylniej powinno być zarezerwowane do sytuacji nagłych (podawany dożylnie wiąże się z potencjalnym ryzykiem m.in. hiperkaliemii, kwasicy, zapalenia żyły).

Stosowanie Tiazydów może prowadzić do podwyższenia stężenia kwasu moczowego w organizmie, niekorzystnie wpływać na gospodarkę węglowodanową i lipidową. Większość leków diuretycznych zwiększa aktywację układu neurohormonalnego, co u chorych z niewydolnością serca może prowadzić do progresji choroby. Dlatego ważne jest aby w tej grupie chorych stosować równocześnie z lekami moczopędnymi leki z grupy antagonistów neurohormonalnych (np. ACEI lub beta adrenolityki).

Alkalozja metaboliczna związana ze zwiększonym wydalaniem chloru, potasu i wodoru jest zdecydowanie rzadziej spotykanym powikłaniem stosowania diuretyków. Diuretyki pętlowe stosowane w dużych dawkach mogą być ototoksyczne zwłaszcza w skojarzeniu z innymi lekami. Przy stosowaniu tej grupy diuretyków mogą występować również takie działania niepożądane jak: osłabienie, zawroty głowy i nudności [5]. Ryzyko ototoksyczności związane z bolusami może być mniejsze w przypadku zastosowania ciągłego wlewu diuretyku pętlowego. Ototoksyczność występuje częściej po podaniu kwasu etakrynowego niż pozostałych diuretyków pętlowych i przebiega pod postacią szumów usznych, upośledzenia słuchu o różnym stopniu nasilenia z głuchotą włącznie. Upośledzenie słuchu i głuchota zazwyczaj, ale nie zawsze są odwracalne [1].

Piśmiennictwo

1. **Braunwald's Heart Disease:** textbook of cardiovascular medicine/ edited by Douglas L. Mann, Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow, Eugene Braunwald. 10-th edition. ELSEVIER Saunders.
2. **McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M. et al:** Wytyczne ESC dotyczące rozpoznania oraz leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca na 2012 rok. *Kardiologia Polska*. 2012; 70 (Suppl. II): 101–176.
3. **McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M. et al:** ESC Committee for Practice Guidelines. 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.
4. **Raszeja-Wanic B, Wanic-Kossowska M:** Diuretyki - rys historyczny. *Nadciśn Tętn*. 2007, Supplement C.
5. **Donders R, Grajewski M, Maniutius J:** Leki moczopędne-budowa i właściwości farmakokinetyczne i oraz farmakodynamiczne. *Nadciśn Tętn*. 2007, suplement C.
6. **Brater DC:** Diuretic therapy. *N Engl J Med*. 1998; 339: 387–395.
7. **Roush GC, Kaur R, Ernst ME:** Diuretics: a review and update. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2014; 19: 5–13.
8. **Grześk G, El-Essa A, Kubica A, Grześk E, Sukiennik A, Pstragowski K:** Współczesne diuretyki pętlowe. *Folia Cardiol Excerpta* 2008; 3: 292–295.
9. **Uchida T, Yamanaga K, Nishikawa M, Ohtaki Y, Kido H, Watanabe M:** Anti-aldosterone effect of torasemide. *Eur J Pharmacol*. 1991; 205: 145–150.
10. **Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW. et al:** Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011; 364: 797–805.
11. **Peacock WF, Costanzo MR, De Marco T, Lopatin M, Wynne J. et al:** Impact of intravenous diuretics on the outcomes of patients hospitalized with acute decompensated heart failure: insights from the ADHERE(R) registry. *J Card Fail*. 2004; 10 (Suppl):116–117.
12. **Murray MD, Ferguson JA, Bennett SJ:** Fewer hospitalizations for heart failure by using a completely and predictably absorbed loop diuretic. *J Gen Intern Med*. 1998; 13 (Suppl): 18.
13. **Mamcarz A, Filipiak KJ, Drożdż J, Nessler J, Tykarski A. i wsp:** Diuretyki pętlowe stare i nowe – czym się kierować przy wyborze leku? Stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej i Sekcję Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiologia Polska*. 2015; 73: 225–232.
14. **Ostra niewydolność serca w zarysie pod redakcją Ewa Straburzyńska - Migaj, Jadwiga Nessler.** Gdańsk 2015.
15. **Murray MD, Deer MM, Ferguson JA, Dexter PR, Bennett SJ. et al:** Open-label randomized trial of torasemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am J Med*. 2001; 111: 513.
16. **Bury K, Nessler J:** Czy torasemid w formie dożylniej może być alternatywą dla furosemidu w leczeniu ostrej niewydolności serca pod postacią obrzęku płuc? *Świat Medycyny* 2014; 10: 161.
17. **Cosín J, Díez J:** TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail*. 2002; 4: 507.
18. **López B, Querejeta R, González A, Sánchez E, Larman M, Díez J:** Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 2028–2035.
19. **Kasama S, Toyama T, Hatori T, Sumino H, Kumakura H. et al:** Effects of torasemide on cardiac

sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *Heart* 2006; 92: 1434–1440.

20. **DiNicolantonio JJ:** Should torsemide be the loop diuretic of choice in systolic heart failure? *Future Cardiol*. 2012; 8: 707–728.
21. **Wargo KA, Banta WM:** A comprehensive review of the loop diuretics: should furosemide be first line? *Ann Pharmacother*. 2009; 43: 1836.
22. **Young M, Plosker GL:** Torasemide: a pharmacoeconomic review of its use in chronic heart failure. *Pharmacoeconomics* 2001; 19: 679.
23. **Faris R, Flather MD, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. et al:** Diuretics for heart Failure. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD003838, 2012.
24. **Sulikowska B, Czysnys M, Maniutius J:** Mechanizm działania leków moczopędnych. *Nadciśn Tętn*. 2007, Supplement C.
25. **Brater DC.** Clinical pharmacology of loop diuretics. *Drugs* 1991; 41 (Suppl 3): 14–22.
26. **Finley JJ, Konstam MA, Udelsom JE:** Arginine vasopressin antagonists for the treatment of heart failure and hyponatremia. *Circulation* 2008; 118: 410–428.
27. **Mebazaa A, Yimaz BM, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF. et al:** Recommendations pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J of Heart Failure* 2015; doi: 10.1002/ehf.289.
28. **Rozentryt P:** Jak leczyć diuretykami chorych z niewydolnością serca? Co wiemy, a czego nie wiemy po badaniu DOSE? *Kardiologia Polska*. 2011; 69: 8: 871–874.
29. **Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A. et al:** The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999; 341: 709–717.
30. **Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F. et al:** Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1309–1321.
31. **Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K. et al:** EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011; 364: 11–21.
32. **Szymański FM, Filipiak K, Mamcarz A, Woźniakowska-Kapłon B, Drożdż J, Tykarski A:** Eplerenon w codziennej praktyce – aktualne miejsce w terapii i perspektywy stosowania w Polsce. Stanowisko ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego *Folia Cardiol*. 2015; 10: 4: 288–293.
33. **Collins S, Storrow AB, Albert NM, Butler J, Ezekowitz J. et al:** Early management of patients with acute heart failure: state of the art and future directions. A consensus document from the Society for Academic Emergency Medicine/Heart Failure Society of America Acute Heart Failure Working Group. *Journal of Cardiac Failure* 2015; 21: 27–43.