

Torasemid i furosemid – podobieństwa i różnice

Torasemide and furosemide – similarities and differences

Dr n. med. Wioletta Dyrła

Prof. dr hab. n. med. Marek Kuch

Zakład Niewydolności Serca i Rehabilitacji Kardiologicznej, Katedra Kardiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Mazowiecki Szpital Bródnowsk
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Marek Kuch

Diuretyki pętlowe są najsilniejszymi lekami moczopędnymi. Należą do nich kwas etakrynowy, bumetanid, furosemid oraz torasemid. W Polsce dostępne są tylko te dwa ostatnie leki. Najważniejsze wskazania do stosowania diuretyków pętlowych to nadciśnienie tętnicze oraz obrzęki wywołane przewodnieniem pochodzenia sercowego, nerkowego oraz wątrobowego.

BUDOWA

Torasemid i furosemid są pochodnymi kwasu sulfamylobenzoowego. Nazwa chemiczna furosemidu to kwas 4-chloro-N-furfuryl-5-sulfamoilantranilowy. Torasemid to 1-izopropyl-3-([3-metylo-fenylamino]pirydyno)-3-sulfonyl)mocznik. Różnice w budowie powodują odmienne właściwości farmakokinetyczne oraz dodatkowe działania leków.

STRESZCZENIE

Torasemid i furosemid to przedstawiciele diuretyków pętlowych o identycznym mechanizmie działania moczopędnego. Należą do pochodnych kwasu sulfamylobenzoowego. Różnice w budowie chemicznej powodują, że leki te mają odmienne właściwości farmakokinetyczne i dodatkowe działanie. Torasemid w porównaniu z furosemidem posiada większą biodostępność, wyższy stopień wiązania z białkami, a także dłuższy czas połowicznego rozpadu. Właściwości te sprawiają, że działa on szybciej, dłużej i rzadziej powoduje gwałtowne mikcje niż furosemid. Torasemid po podaniu doustnym dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, nawet w sytuacji przewodnienia w chorobach serca, nerek oraz wątroby. Siła działania torasemidu jest czterokrotnie większa niż siła furosemidu. Dawce 40 mg furosemidu odpowiada 10 mg torasemidu. Torasemid ma dodatkowo aktywność przeciwaldosteronową i hamuje proces włóknienia oraz przebudowy miokardium.

SŁOWA KLUCZOWE

torasemid, furosemid, farmakokinetyka, mechanizm działania

MECHANIZM DZIAŁANIA

Mechanizm działania diuretyków pętlowych jest podobny. Silny efekt moczopędny jest wynikiem aktywności w miejscu największej resorpcji substancji rozpuszczonych w przesączu. Diuretyki pętłowe wiążą się z błonowym białkiem nośnikowym – $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2 Cl}^-$ -transporterem w odcinku grubościennym ramienia wstępującego pętli nefronu. W wyniku blokady kotransportera następuje zahamowanie czynnego wchłaniania jonów Cl^- , a przez sprzężenie jonowe – Na^+ i wtórnie wody. Diuretyki pętłowe eliminują ponad 20% ładunku sodowego znajdującego się w przesączu pierwotnym. Siła działania furosemidu i torasemidu jest wprost proporcjonalna do dawki leków, dlatego są one nazywane *diuretykami wysokiego pułapu*. Podczas blokady transportera $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2 Cl}^-$ aktywność Na^+/K^+ -ATP-azy oraz zużycie tlenu i substancji wysokoenergetycznych są bardzo małe, dlatego diuretyki pętłowe działają ochronnie na kanaliki nerkowe.

Torasemid i furosemid hamują dodatkowo wchłanianie jonów K^+ , H^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} . Leki nasilają również produkcję wazodylatacyjnych prostaglandyn. W wyniku tego dochodzi do rozkurczu naczyń żylnych, zarówno obwodowych, jak i płucnych, a tym samym do zmniejszenia obciążenia wstępnego serca oraz spadku ciśnienia późnorozkurczowego w lewej komorze. To działanie pojawia się przed efektem moczopędnym, klinicznie jest obserwowane jako zmniejszenie duszności u chorego z wysokim ciśnieniem hydrostatycznym w krążeniu płucnym. Efekt naczyniorozszerzający w nerkach polega na zwiększeniu przepływu krwi, filtracji kłębuszkowej oraz wtórnie diurezy.

Blokada kotransportera $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2 Cl}^-$ po zastosowaniu diuretyków pętlowych unieumożliwia wnikanie jonów Na^+ do komórek płamki gęstej, a tym samym pobudza syntezę reniny. Z tego względu podczas terapii torasemidem lub furosemidem wskazane jest stosowanie leków hamujących układ renina–angiotensyna–aldosteron (inhibitory konwertazy angiotensyny i inhibitory receptora angiotensyny II).

Torasemid charakteryzuje się dodatkowymi właściwościami w stosunku do pozostałych diuretyków pętlowych. W trakcie leczenia torasemidem rzadziej pojawia się hipokaliemia, gdyż ma on działanie antyaldosteronowe. Torasemid hamuje wiązanie aldosteronu z jego nerkowym receptorem, co powoduje blokadę osi neurohumoralnej (renina–angiotensyna–aldosteron) oraz niewspółmiernie niskie wydalanie potasu z moczem w stosunku do wysokiej natriurezy u osób z prawidłową funkcją nerek oraz u chorych z obniżoną filtracją kłębuszkową. W niewielkich badaniach wykazano, że torasemid może hamować niekorzystny proces włóknienia mięśnia sercowego przez efekt antyaldosteronowy oraz redukcję C-końcowej proteinazy prokolagenu typu I. Torasemid zmniejsza również aktywność układu współczulnego oraz przebudowę lewej komory u chorych z niewydolnością serca.

ABSTRACT

Torasemide and furosemide are representatives of the loop diuretics with the same mechanism of action. They belong to the group of sulfonil benzoic acid. Differences in the chemical structure make these drugs have different pharmacokinetic properties and an additive effect. Torasemide in comparison with furosemide has a higher bioavailability, high protein binding, and the longer half-life. These properties make that torasemide works faster, longer and less frequently causes rapid micturition than furosemide. Torasemide after oral administration is well absorbed from the gastrointestinal tract even in situations of fluid overload in diseases of the heart, kidneys and liver. Torasemide potency is four times greater than the furosemide. The dose of 40 mg of furosemide is equivalent to the 10 mg of torasemide. Torasemide has additionally antialdosteron effect and inhibits the process of fibrosis and myocardial remodeling.

KEY WORDS

torasemide, furosemide, pharmacokinetics, mechanism of action

W przeciwieństwie do furosemidu torasemid stosowany w małych dawkach (2,5–5,0 mg/24 h) obniża ciśnienie tętnicze niezależnie od efektu natriuretycznego, przez co wykazuje podobieństwo do diuretyków tiazydowych. Działanie hipotensyjne jest spowodowane relaksacją mięśni gładkich naczyń krwionośnych przez zwiększoną produkcję prostacyliny oraz tlenu azotu. Wyższe dawki torasemidu mają dużą efektywność działania, charakterystyczną dla diuretyków pętlowych z szybką diurezą zależną od zastosowanej dawki.

Torasemid ma istotną właściwość odróżniającą go od większości moczopędnych leków pętlowych i tiazydowych. Jest środkiem farmakologicznym neutralnym metabolicznie zarówno wobec gospodarki lipidowej, jak i węglowodanowej.

Siła działania torasemidu jest czterokrotnie większa niż siła furosemidu. Dawce 10 mg torasemidu odpowiada dawka 40 mg furosemidu.

WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOKINETYCZNE

Dostępność biologiczna to jeden z najważniejszych parametrów charakteryzujących jakość preparatu farmaceutycznego. Określa ona odsetek stężenia leku po doustnym podaniu w stosunku do stężenia osiągniętego po podaniu dożylnym tego preparatu. Zależy ona od wchłaniania leku z przewodu pokarmowego oraz efektu pierwszego przejścia przez wątrobę. Całkowita biodostępność torasemidu wynosi ok. 80% (według innych opracowań nawet do 100%), zarówno u osób zdrowych, jak i u pacjentów w stanie przewodnienia, tj. z niewydolnością serca, marskością wątroby i przewlekłą chorobą nerek. Biodostępność furosemidu jest niższa, wynosi ok. 60%, i cechuje się dużą zmiennością. U chorych z mocznicą wchłanianie furosemidu zmniejsza się do ok. 36–44% podanej dawki doustnej. W sytuacji przewodnienia torasemid wchłania się dobrze i osiąga szybko (po godzinie) wysokie stężenie terapeutyczne, co zapewnia przewidywalną diurezę. Z kolei absorpcja furosemidu z przewodu pokarmowego maleje, czego konsekwencją

jest spadek ilości oddawanego moczu. Pożądany efekt terapeutyczny można osiągnąć dopiero w wyniku zwiększenia dawki furosemidu lub parenteralnego podania leku.

Po przyjęciu doustnym działanie torasemidu pojawia się wcześniej oraz dłużej się utrzymuje niż w przypadku furosemidu. Czas działania torasemidu wynosi ok. 6–12 h, co wynika z wolniejszej eliminacji leku z organizmu w stosunku do furosemidu. Czas działania torasemidu umożliwia przyjmowanie go raz na dobę. Kolejną jego zaletą jest możliwość przełamania zjawiska oporności na leczenie moczopędne. Oporność na diuretykoterapię została zdefiniowana jako zmniejszenie efektu moczopędnego lub nawet jego utrata, zanim zostanie osiągnięty cel terapeutyczny w postaci ustąpienia obrzęków i objawów przewodnienia. Główną przyczyną jest zjawisko hamowania, które polega na zwiększonym wchłanianiu sodu w kanalikach nerkowych po utracie płynów wywołanej diuretykami. Efekt ten pojawia się, gdy skończy się aktywność leku diuretycznego. Częściej dotyczy furosemidu, który ma krótki czas działania. Jedną z metod przełamania oporności jest zwiększenie częstości podawania leków lub zastosowanie preparatu o dłuższym czasie działania.

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

Torasemid jest metabolizowany w 80% w wątrobie oraz usuwany przez nerki. Przemiany torasemidu prowadzą do powstania pięciu metabolitów. Główny metabolit (M5) nie ma aktywności diuretycznej, natomiast kolejno M1 i M3 mają odpowiednio 9% i 11%. Choroby mięszu wątroby (marskość lub hipoperfuzja w przebiegu zastoinowej niewydolności serca) mogą mieć

TABELA 1

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

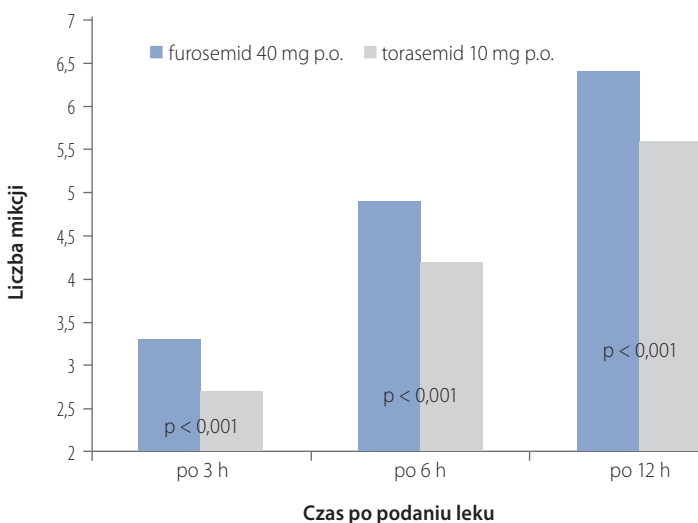
wpływ na czas eliminacji leku. Przy upośledzeniu funkcji nerek nie ma ryzyka kumulacji torasemidu oraz działań niepożądanych z powodu braku istotnego działania diuretycznego jego metabolitów. Furosemid z kolei jest metabolizowany w nerkach oraz wydalany z moczem w 65% w postaci niezmienionej oraz w 35% w postaci metabolitów. Obniżenie filtracji kłębuszkowej może skutkować wzrostem stężenia leku we krwi oraz ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, głównie ototoksycznych. Porównanie farmakokinetyki torasemidu i furosemidu zawarto w tabeli 1.

BADANIA KLINICZNE

W badaniu przeprowadzonym przez Mullera i wsp. porównano wpływ torasemidu z wpływem furosemidu na jakość życia u 237 chorych z niewydolnością serca w klasie czynnościowej NYHA II–IV. Stwierdzono istotnie lepszą tolerancję terapii torasemidem w porównaniu z terapią furosemidem, ocenioną w punktach (2,56 vs 2,22; $p = 0,0004$).

W badaniu wykazano istotnie mniejszą liczbę mikcji w różnych punktach czasowych po zażyciu torasemidu niż po furosemidzie (ryc. 1).

RYCINA 1
Liczba mikcji po zażyciu furosemidu i po zażyciu torasemidu. Opracowano na podstawie badania Mullera i wsp.

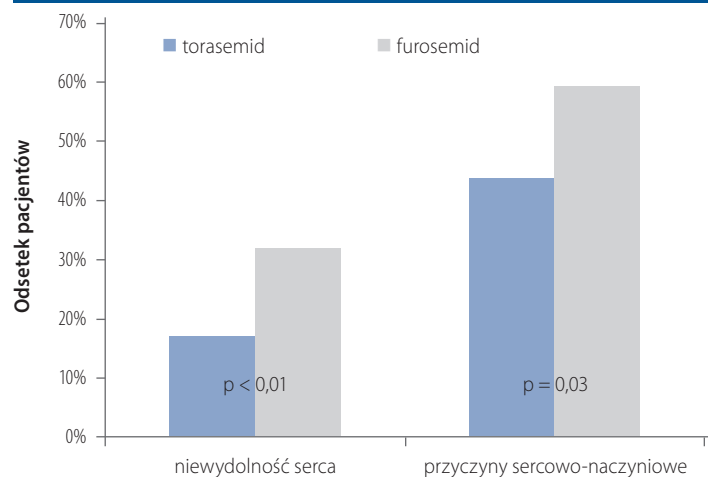


Pacjenci przyjmujący torasemid istotnie rzadziej zgłaszali uczucie nagłego parcia na mocz, co zostało przedstawione w postaci punktacji (1,66 dla grupy torasemidu vs 2,00 dla grupy furosemidu; $p < 0,0001$). Z tego powodu chorzy z grupy torasemidu podawali istotnie mniejsze ograniczenie codziennej aktywności życiowej ($p = 0,005$). Również jakość życia oceniona w punktach była wyższa w grupie torasemidu niż w grupie furosemidu (0,88 vs 0,43; $p = 0,0002$).

W projekcie Murraya i wsp. oceniono wpływ torasemidu i furosemidu na hospitalizacje pacjentów z niewydolnością serca. Uczestniczyło w nim 234 chorych w klasie czynnościowej NYHA wynoszącej średnio: 2,8 w grupie torasemidu oraz 2,6 w grupie furosemidu. U pacjentów stosujących torasemid odnotowano istotnie mniej hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca ($p < 0,01$) oraz hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych ($p = 0,03$) niż u przyjmujących furo-

RYCINA 2

Wpływ torasemidu i furosemidu na hospitalizacje z powodu zaostrzenia niewydolności serca oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych na przewlekłą niewydolność serca. Opracowano na podstawie badania Murraya i wsp.



semid (ryc. 2). Torasemid przyczynił się do zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca o 60% ($p < 0,01$) oraz redukcji ryzyka hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych o 34% ($p < 0,02$). Chorzy w grupie torasemidu w porównaniu z grupą furosemidu mieli istotnie krótszy czas hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca ($p = 0,02$) oraz nieistotnie krótszy czas pobytu w szpitalu z przyczyn sercowo-naczyniowych ($p = 0,06$). Torasemid w stosunku do furosemidu istotnie poprawił wydolność fizyczną chorych, opisaną w punktowej skali zmęczenia, po 2, 8 oraz 12 miesiącach obserwacji.

PODSUMOWANIE

Torasemid i furosemid należą do grupy diuretyków o największej sile działania natriuretycznego i diuretycznego. Mają ten sam mechanizm działania moczopędnego. Zaletą torasemidu jest dobra absorpcja z przewodu pokarmowego nawet w stanach przewodnienia, szybszy początek i dłuższy czas działania, bezpieczeństwo w chorobach nerek. Po zażyciu torasemidu nie obserwuje się gwałtownych mikcji. Siła działania torasemidu jest czterokrotnie większa niż siła furosemidu.

Adres do korespondencji

dr n. med. Wioletta Dyrła
Zakład Niewydolności Serca i Rehabilitacji Kardiologicznej, Katedra Kardiologii,
Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych,
II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Mazowiecki Szpital Bródnowski
03-242 Warszawa, ul. Kondratowicza 8
tel.: (22) 326-56-05
e-mail: wiodyr@poczta.onet.pl

Piśmiennictwo

1. DiNicolantonio J.: Should Torsemide Be the Loop Diuretic of Choice in Systolic Heart Failure? *Future Cardiol.* 2012; 8(5): 707-728.
2. Murray M., Deer M., Ferguson J. et al.: Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am. J. Med.* 2001; 111: 513-520.
3. Muller K., Gamba G., Jaquet F. et al. Torasemide vs furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV – efficacy and quality of life. *Eur. J. Heart Fail.* 2003; 5: 793-801.
4. Torasemid. Filipiak K. (red.). Biblioteka czasopisma *Cardiology Journal*, tom 14. 2011
5. Friedel H.A., Buckley M.M.: Torasemide. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential. *Drugs* 1991; 41(1): 81-103.