

Leki moczopędne w przewlekłej niewydolności serca — udokumentowane fakty i nowe zapytania

Anita Woźniak-Wiśniewska, Robert Bujak, Joanna Banach,
Magdalena Grochowska, Władysław Sinkiewicz

II Katedra Kardiologii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Streszczenie

Większość hospitalizacji z powodu zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca (NS) wiąże się z objawami przewodnienia i zdecydowana większość pacjentów jest wówczas leczona diuretykami pętlowymi w formie dożylniej. Pomimo tak powszechnego stosowania leków moczopędnych dane mówiące o bezpieczeństwie i skuteczności diuretyków pętlowych u chorych z zaostrzeniem NS są ograniczone. Nadal też istnieją spory na temat najlepszej drogi ich podania w odniesieniu zarówno do dawki, jak i sposobu leczenia (ciągły wlew lub iniekcje dożylnie). Pomimo szerokiego stosowania diuretyków zalecenia dotyczące postępowania terapeutycznego opierają się na wynikach nielicznych randomizowanych badań klinicznych. Ponadto, informacje pochodzące z kilku dużych rejestrów oceniających utratę masy ciała pacjentów z zaostrzeniem przewlekłej NS podczas hospitalizacji sugerują, że skuteczność leczenia moczopędnego jest daleka od optymalnej. Celem artykułu jest krytyczna ocena aktualnego piśmiennictwa dotyczącego stosowania leków moczopędnych w tej trudnej klinicznie grupie pacjentów. (Folia Cardiologica Excerpta 2013; 8, 2: 59–64)

Słowa kluczowe: diuretyki, niewydolność serca

Wstęp

Przewodnienie jest jednym z najczęstszych i najważniejszych problemów występujących u chorych z niewydolnością serca (NS) i często przyspiesza pojawienie się nagłych zaostrzeń choroby. Mimo że zarówno digoksyna, jak i małe dawki inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACE, *angiotensin converting enzyme*) zwiększają wydalanie sodu w cewkach nerkowych, to jednak diuretyki są podstawowymi lekami umożliwiającymi przeciwdziałanie przewodnieniu.

Nowoczesne leki moczopędne mają swój początek w czasach badań nad sulfonamidami, kiedy zaobserwowano, że leki te hamują anhidrazę węglanową. Stało się to podstawą do syntezy i wprowadzenia do praktyki klinicznej w 1954 r. pierwszego właściwego leku moczopędnego —

acetazolamidu. W kolejnych latach pojawiły się chlorotiazyd oraz hydrochlorotiazyd, a następnie wprowadzono do lecznictwa pierwszy diuretyk pętlowy — furosemid. Pod koniec lat 60. XX w. znano już kwas etakrynowy, a na początku lat 70. rozpoczęto stosowanie spironolaktonu i triamterenu. Pojawienie się diuretyków było pewnego rodzaju przełomem w leczeniu chorób serca i nerek [1].

Leki moczopędne dotychczas oceniano w wielu próbach klinicznych, które wykazały korzyści z ich stosowania u osób z chorobami sercowo-naczyniowymi. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2008 r. dotyczące rozpoznania i leczenia ostrej oraz przewlekłej NS zalecają stosowanie diuretyków u pacjentów z NS, u których występują podmiotowe i/lub przedmiotowe objawy zastoju (zalecenie klasy I, poziom dowodów B) [2].

Adres do korespondencji: Lek. Anita Woźniak-Wiśniewska, II Katedra Kardiologii, Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr. J. Bizuela w Bydgoszczy, ul. Ujejskiego 75, 85–168 Bydgoszcz, tel./faks: (+48) 52 365 56 53, e-mail: atww@interia.pl

Klasyfikacja leków moczopędnych

Leki moczopędne są heterogenną grupą i różnią się budową chemiczną, miejscem i mechanizmem działania, a także efektem diuretycznym, jednak wspólnym i podstawowym efektem ich aktywności jest zwiększenie wydalania moczu, a wraz z nim chlorku sodu, który jest głównym czynnikiem determinującym zawartość płynu zewnątrzkomórkowego. Diuretyki działają w sposób bezpośredni, przez co powodują zwiększenie wydalania jonów sodu i chloru oraz związanej z nimi wody na różnych poziomach układu wydalniczego. Jednocześnie dochodzi także do wydalania innych kationów (m.in. potasu, magnezu i wapnia), co uzależnione jest od typu diuretyku [3, 4].

W piśmiennictwie stosuje się wiele różnych klasyfikacji leków moczopędnych, zarówno uwzględniających miejsce działania (kanalik bliższy, pętla Henlego, kanalik dalszy), jak i budowę chemiczną (tiazidy) oraz wpływ na gospodarkę jonami potasu (diuretyki oszczędzające potas). Z klinicznego punktu widzenia najbardziej zasadny wydaje się podział oparty na efektywności tych leków, która definiowana jest jako maksymalna ilość wydalonego sodu wyrażona odsetkiem ilości sodu w przesączu pierwotnym. Zgodnie z tą definicją wyróżnia się:

- diuretyki o wysokiej aktywności (do 25–30%), czyli diuretyki pętlowe:
 - pochodne sulfonamidowe (furosemid, torasemid, bumetamid),
 - pochodne kwasu fenoksyoctowego (kwas etakrynowy);
- diuretyki o umiarkowanej efektywności (do 15%), zwane diuretykami korowego odcinka pętli nefronu:
 - pochodne benzotiadazyny, czyli tiazidy (metolazon, hydrochlorotiazyd),
 - związki tiazydopodobne (chlortalidon, indapamid, kloпамid);
- diuretyki o miernej bądź śladowej efektywności (do 5%):
 - leki moczopędne oszczędzające potas (spironolakton, eplerenon, triamteren, amilorid),
 - inhibitory anhidrazy węglanowej (acetazolamid) [5].

W leczeniu pacjentów z NS znajdują zastosowanie wszystkie główne grupy diuretyków. Diuretyki pętlowe są podstawowymi lekami w leczeniu objawów przewodnienia, a także u pacjentów ze współistniejącą chorobą nerek [6]. Z kolei antagoniści aldosteronu są jedynymi lekami spośród diuretyków o udowodnionym korzystnym wpływie na rokowanie pacjentów ze skurczową NS [7].

Furosemid czy torasemid?

Najpowszechniej stosowanym lekiem z grupy diuretyków pętlowych jest furosemid. Głównym jego działaniem jest zmniejszenie obciążenia wstępnego poprzez rozkurcz obwodowych naczyń żylnych oraz prawdopodobnie bezpośrednio również żył krążenia płucnego, co jest następstwem stymulacji produkcji kinin oraz tlenku azotu. Wspomniany wcześniej wpływ furosemidu na żyły płucne tłumaczy jego korzystne działanie w obrzęku płuc jeszcze przed ujawnieniem się działania moczopędного leku [8]. Dostępność biologiczna furosemidu podanego drogą doustną wynosi około 60%, natomiast w około 98% lek wiąże się z białkami osocza. Metabolizm zachodzi w nerkach, podobnie jak wydalanie leku w około 65% odbywa się przez nerki, natomiast w pozostałej części przez przewód pokarmowy w postaci sprzężonej z kwasem glukuronowym. Czas eliminacji wynosi około 1,5 godziny i wzrasta w przypadku niewydolności nerek. Początek działania furosemidu po podaniu doustnym to około 20 minut, natomiast działanie moczopędne utrzymuje się około 6–8 godzin [9, 10].

Diuretyki pętlowe, w tym furosemid, są szeroko stosowane w leczeniu NS, jednak dotychczas nie przeprowadzono z nimi dużych, kontrolowanych badań oceniających ich wpływ na rokowanie. W ramach bazy danych Cochrane dokonano przeglądu dowodów z prób klinicznych, w których oceniano stosowanie diuretyków w NS. Metaanalizą objęto łącznie 14 prób klinicznych, w których udział wzięło 525 pacjentów. W 7 badaniach skuteczność diuretyków kontrolowano względem placebo, a w 7 porównywano z innymi lekami (inhibitorami ACE, digoksyną). Dane dotyczące umieralności były dostępne z 3 prób klinicznych z udziałem 202 uczestników. Wykazano, że leczenie diuretykami wiązało się ze zmniejszeniem umieralności [ryzyko względne (HR, *hazard ratio*) = 0,24; 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*): 0,07–0,83; $p = 0,02$], zmniejszeniem częstości hospitalizacji z powodu NS (HR = 0,07; 95% CI: 0,01–0,52; $p = 0,01$) oraz poprawą ogólnej wydolności fizycznej [11]. Wyniki te okazały się podobne do danych uzyskanych w 2002 r. z innej metaanalizy prób klinicznych dotyczących stosowania diuretyków w NS. Oceną objęto 18 badań dotyczących 928 pacjentów, z których 8 było kontrolowanych placebo, a w 10 badaniach diuretyk porównywano z innymi lekami (inhibitorami ACE, digoksyną). Dane odnoszące się do umieralności oceniono w 3 próbach klinicznych z udziałem 221 uczestników. Podobnie jak w analizie bazy danych Cochrane,

diuretyki wpływały na istotne zmniejszenie umieralności (HR = 0,25; 95% CI: 0,07–0,84; p = 0,03), zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu NS (HR = 0,31; 95% CI: 0,15–0,62; p = 0,001) oraz poprawę wydolności fizycznej [12].

Coraz bardziej cenionym diuretykiem pętlowym okazuje się torasemid, który jest 4 razy silniejszym lekiem od furosemidu. Po podaniu doustnym dostępność biologiczna leku wynosi około 80%, efekt pierwszego przejścia przez wątrobę jest niewielki, a czas stężenia maksymalnego (t_{max}) wynosi 1–2 godziny. Działanie moczopędne pojawia się 1 godzinę po podaniu doustnym oraz 10 minut po podaniu dożylnym i trwa 6–8 godzin. Lek wiąże się w 99% z białkami osocza, czas półtrwania wynosi średnio 3–4 godziny, a w 80% jest metabolizowany w wątrobie [13]. Skuteczność furosemidu (w dawce 40 mg) i torasemidu (w dawce 10 mg) porównano w badaniu *Torasemid in Congestive Heart Failure Study* (TORIC). Stwierdzono mniejszą śmiertelność w grupie torasemidu (p < 0,05), częściej obserwowano poprawę kliniczną pacjentów (p < 0,0017) oraz rzadziej występowała hipokalemia (p < 0,013) [14]. Pojawiły się także doniesienia, że stosowanie torasemidu w porównaniu z furosemidem może prowadzić do zmniejszonego włóknienia mięśnia sercowego oraz do poprawy jakości życia [15]. W celu oceny wpływu torasemidu na aktywność proteiny C-końcowego prokolagenu typu 1, odpowiedzialnej za włóknienie miokardium, przeprowadzono badanie w grupie 22 osób z przewlekłą NS (60% NYHA III), u których stosowano w ramach randomizacji 10–20 mg/dobę torasemidu w postaci doustnej lub 20–40 mg/dobę furosemidu, także w postaci doustnej. Po 8 miesiącach wykonano biopsję miokardium z prawego przedsionka i wykazano, że w grupie otrzymującej torasemid aktywność proteiny i ilość depozytów włókien kolagenowych były istotnie obniżone w stosunku do stanu wyjściowego. Z kolei w grupie pacjentów leczonych furosemidem nie zaobserwowano obniżenia wartości oznaczanych parametrów, a nawet wykazano, że ilość depozytów włókien kolagenowych była istotnie większa niż w grupie otrzymującej torasemid. Wyniki tego badania sugerowały, że torasemid może zmniejszyć włóknienie miokardium u chorych z NS [16]. W celu potwierdzenia tej hipotezy przeprowadzono zbliżone badanie w większej grupie pacjentów (155 osób), lecz z mniej zaawansowaną postacią choroby (90% NYHA II i 10% NYHA III), którego wstępne wyniki nie potwierdziły jednak wpływu torasemidu na włóknienie miokardium [17]. Oczekuje się na kolejne doniesienia mogące rozstrzygnąć powyższe wątpliwości.

Bolusy dożylnie czy wlew ciągły?

U pacjentów z ostrą dekomensacją NS preferowaną formą podania diuretyku jest droga dożylna ze względu na upośledzone wchłanianie leku w postaci doustnej (obrzęk jelit) oraz przewidywalną farmakodynamikę podania parenteralnego. Różne strategie dożylnego leczenia furosemidem pacjentów z zaostrzeniem NS oceniono w prospektywnym randomizowanym podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym *Diuretics Optimisation Strategies Evaluation trial* (DOSE) [18]. Do badania włączono pacjentów z objawami zdekomensowanej NS, którą rozpoznawano, gdy występował co najmniej jeden z objawów (duszność wysiłkowa, orthopnoe, obrzęki) łącznie z co najmniej jednym z elementów badania przedmiotowego lub badań obrazowych (osłuchowe cechy zastój płucnego, obrzęki, obecność wodobrzusza, przekrwienie płucne w zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej). U chorych NS rozpoznano przed co najmniej miesiącem i od tego czasu byli leczeni diuretykami. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z 4 metod leczenia: w pierwszej grupie chorym podawano diuretyk pętlowy w 2 dożylnych wstrzyknięciach w dawce równej dotychczasowej stosowanej doustnie, w grupie drugiej podawano diuretyk pętlowy w 2 dożylnych wstrzyknięciach w dawce 2,5-krotnie większej od dotychczas stosowanej doustnie, w grupie trzeciej stosowano diuretyk pętlowy w ciągłym wlewie w dawce równej dotychczas stosowanej doustnie i w grupie czwartej pacjenci otrzymywali diuretyk pętlowy w ciągłym wlewie w dawce 2,5-krotnie większej od dotychczas stosowanej doustnie. Grupy leczenia bolusem i ciągłym wlewem nie różniły się istotnie pod względem zmiany stężenia kreatyniny w surowicy po 72 godzinach, w czasie całej hospitalizacji oraz po 60 dniach. Leczenie dużą dawką furosemidu, częściej niż małą dawką, umożliwiło przejście na leczenie doustne po 48 godzinach (31% vs. 17%; p < 0,001). Ponadto stosowanie dużej dawki furosemidu prowadziło do istotnie większej diurezy, redukcji masy ciała i szybszego ustąpienia duszności. W omówionym badaniu nie wykazano wyższości podawania furosemidu w ciągłym wlewie dożylnym w zaostrzeniu NS. Preferowaną formą leczenia były bolusy dożylnie w dawce 2,5-krotnie przewyższającej dotychczasową dawkę doustną. Wyniki badania DOSE są odmienne od rezultatów wcześniej opublikowanego doniesienia Thomson i wsp., w którym w grupie 56 chorych z zaostrzeniem NS wykazano, że wlew ciągły furosemidu był lepiej tolerowany i bardziej efektywny niż bolusy jeśli chodzi o całkowite dobowe wydalanie moczu.

Ponadto stwierdzono, że skuteczność diurezy, mierzona jako ilość wydalonego moczu/mg furosemidu, była większa przy stosowaniu ciągłego wlewu. Wlewy ciągłe powodowały także mniejsze wzrosty stężenia kreatyniny w czasie leczenia [19]. W celu rozwiania wątpliwości na temat wyższości wlewów ciągłych czy bolusów leków moczopędnych Amer i wsp. przeprowadzili metaanalizę dotychczasowych badań klinicznych. Analizie poddano 10 badań klinicznych obejmujących 564 chorych i wykazano, że wlew ciągły furosemidu skutkował większą diurezą i redukcją całkowitej masy ciała w stosunku do podań w postaci bolusów. Wydalanie sodu z moczem i pobyt pacjentów w szpitalu nie różniły się pomiędzy obiema badanymi grupami [20]. Ze względu na niekompletność informacji klinicznych badań włączonych do analizy konieczne są dalsze obserwacje większej grupy chorych, aby można stworzyć zalecenia dotyczące drogi podawania leku moczopędnego.

Spironolakton czy eplerenon?

Leki te należą do grupy antagonistów aldosteronu i nie wymagają dostępu do kanalikula nerkowego, by wywołać działanie moczopędne. Nie wpływają także na przepływ nerkowy krwi i filtrację kłębuszkową. Spironolakton i eplerenon w sposób kompetytywny współzawodniczą o receptor dla aldosteronu i hamują przez to wytwarzanie białka indukowanego aldosteronem. Efektem tych działań jest wzrost resorpcji jonów sodu i wydalania jonów potasu [21]. Eplerenon jest selektywnym antagonistą aldosteronu nowej generacji, pozbawionym większości działań niepożądanych typowych dla spironolaktonu. Wykazuje on 100-krotnie mniejsze powinowactwo do receptorów progesteronowych oraz 1000-krotnie mniejsze do receptorów androgenowych niż spironolakton, przez co eplerenon jest praktycznie pozbawiony działania antyandrogenowego i progestagenowego. Ponadto udowodniono także inne korzystne działania kliniczne, między innymi: zmniejszenie objętości końcoworozkurczowej lewej komory i poprawę frakcji wyrzutowej serca, redukcję masy lewej komory, obniżenie stężenia peptydów natriuretycznych oraz zwiększenie maksymalnego pochłaniania tlenu w badaniu ergospirometrycznym [22]. Skuteczność leków moczopędnych oszczędzających potas została oceniona w badaniach klinicznych u chorych z NS. W badaniu *Randomized Aldactone Evaluation Study* (RALES), które dotyczyło chorych z NS w III i IV klasie czynnościowej według NYHA, leczonych inhibitorem ACE i diuretykiem pętlowym, z frakcją wyrzutową < 35%, wykazano zmniejszenie ryzyka zgonu o 30% w grupie leczonej spironolaktonem, zaś

częstość zgonów z przyczyn sercowych była mniejsza o 31% [23]. Z kolei w badaniu *Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study* (EPHESUS) wykazano, że u chorych z pozawałową NS i obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory < 40% dołączenie 25–50 mg eplerenonu do standardowego leczenia zmniejsza chorobowość i wydłuża życie [24]. Do badania włączono 6632 pacjentów w 3.–14. dobie zawału serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (frakcja wyrzutowa < 40%) i objawami NS i/lub cukrzycą. Po 16-miesięcznej obserwacji leczenie eplerenonem wiązało się z istotnym obniżeniem ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (o 15%), zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (o 17%), nagłego zgonu sercowego (o 21%), hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (o 13%) oraz hospitalizacji z powodu NS (o 23%). W badaniu EPHESUS wykazano również, że korzystne efekty stosowania eplerenonu są jeszcze silniej wyrażone w krótkim okresie po zawale serca, mianowicie po 30 dniach obserwacji eplerenon zmniejszał śmiertelność całkowitą o 31% ($p = 0,004$) i sercowo-naczyniową o 32% ($p = 0,003$). Z kolei w grupie pacjentów z frakcją wyrzutową < 30% obserwowano zmniejszenie śmiertelności ogólnej o 43%, a w przypadku nagłych zgonów sercowych względna redukcja ryzyka wynosiła aż 58%. W kolejnym badaniu EMPHASIS-HF, do którego włączono 2737 chorych, oceniano przydatność eplerenonu u pacjentów z niewielkim nasileniem objawów klinicznych NS (NYHA II). Badanie przerwano przedwcześnie po upływie średnio 21 miesięcy obserwacji z powodu wystąpienia istotnej różnicy na korzyść eplerenonu. Wykazano, że zgony sercowo-naczyniowe lub hospitalizacje z powodu NS występowały rzadziej w grupie eplerenonu o 37% ($p < 0,001$), a także ryzyko zgonu (niezależnie od jego przyczyny) oraz zgonu sercowo-naczyniowego było niższe odpowiednio o 24%; $p = 0,008$ i o 23%; $p = 0,02$ [25]. W 2012 r. zakończono badanie III fazy REMINDER z zastosowaniem eplerenonu w bardzo wczesnej fazie ostrego zawału serca. Rozpoczęcie podawania leku następowało w ciągu 12–24 godzin od wystąpienia zawału serca w dawce maksymalnej 2×25 mg/dobę. W ramach doniesień wstępnych zaprezentowano wyniki sugerujące, że terapia eplerenonem u pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST jest bezpieczna i może poprawić rokowanie u tych chorych. Niestety korzystny wpływ eplerenonu ograniczył się głównie do zmniejszenia liczby chorych z subkliniczną niewydolnością serca (podwyższone wartości BNP/NT-proBNP). Nie osiągnięto natomiast istotnych różnic w liczbie zgonów, komorowych zaburzeń rytmu serca lub jawnej niewydolności serca po-

między grupą badaną i kontrolną. Oczekuje się na publikację szczegółowej analizy uzyskanych wyników [26].

Wyniki ostatnich badań nad eplerenonem zawoocowały wytycznymi dotyczącymi diagnostyki i leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non-ST segment elevation myocardial infarction*), w których zaleca się stosowanie antagonistów aldosteronu, najlepiej eplerenonu, u chorych z NSTEMI, dysfunkcją lewej komory i NS (klasa zaleceń IA) [27]. Również w ostatnich wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących diagnostyki i leczenia ostrej oraz przewlekłej NS poszerzono wskazania do stosowania antagonistów aldosteronu [28]. Według nowych zaleceń eplerenon lub spironolakton powinny zostać dołączone do terapii inhibitorem konwertazy angiotensyny i beta-adrenolityku u wszystkich pacjentów, którzy mimo stosowania tych leków utrzymują się w II–IV klasie czynnościowej według NYHA, przy frakcji wyrzutowej < 35% (klasa zaleceń IA). Dawkowanie obu preparatów nie uległo zmianie — terapię należy rozpocząć od 25 mg raz na dobę, ostatecznie dochodząc do optymalnej dawki 50 mg/dobę.

W ostatnim czasie ukazały się wyniki japońskiego badania mówiące o korzystnym wpływie azosemidu, czyli długodziałającego diuretyku pętlowego, który jak na razie nie jest stosowany w Europie. Badanie przeprowadzono w dużej grupie pacjentów (320 osób) z przewlekłą NS (NYHA II–III) i wykazano, w ciągu 2 lat obserwacji, że azosemid w porównaniu z furosemidem zmniejsza ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego (HR = 0,55, 95% CI: 0,32–0,95, p = 0,03) oraz nieplanowanych hospitalizacji z powodu zaostrzenia NS (HR = 0,6, 95% CI: 0,36–0,99, p = 0,048). Mechanizm korzystnego działania azosemidu nie jest w pełni wyjaśniony. Przepuszczalnie może wynikać to z faktu, że lek ten, będący długodziałającym diuretykiem, nie powoduje aktywacji układu współczulnego, w przeciwieństwie do furosemidu [29]. Azosemid może okazać się interesującą alternatywą leczenia przewodnienia u chorych z NS.

Jak wynika z artykułu, wiele pytań na temat bezpiecznego i skutecznego stosowania leków moczopędnych pozostaje jeszcze bez jednoznacznej odpowiedzi, jednak ich udokumentowana dotychczas skuteczność i długoletnie doświadczenia kliniczne wskazują, że pozostają one ważnym elementem w terapii NS. Nowe badania pozwoliły zwiększyć naszą wiedzę w zakresie skuteczności tych leków, co przynosi się na coraz większe bezpieczeństwo, zwiększoną przeżywalność oraz jakość życia chorego z NS.

Piśmiennictwo

1. Raszeja-Wanic B., Wanic-Kossowska M. Diuretyki — rys historyczny. W: Tykarski A., Manitius J. red. Diuretyki w leczeniu nadciśnienia tętniczego i chorób nerek. Via Medica, Gdańsk 2006: 3–6.
2. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. i wsp. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur. J. Heart Fail. 2008; 10: 933–989.
3. Shah S.U., Anjum S., Littler W.A. Use of diuretics in cardiovascular disease: Heart failure. Postgrad. Med. J. 2004; 80: 201–205.
4. Shah S.U., Anjum S., Littler W.A. Use of diuretics in cardiovascular disease: Hypertension. Postgrad. Med. J. 2004; 80: 271–276.
5. Korzeniowska K., Jabłocka A. Leki moczopędne. Farmacja współczesna 2008; 1: 136–146.
6. Kostka-Jezierny K., Tykarski A. Leki moczopędne w chorobach nerek. Nadciśnienie Tętnicze 2007; supl.C: 22–27.
7. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. i wsp. 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.
8. Cotter G., Metzker E., Kaluski E. i wsp. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. The Lancet 1998; 351: 389–393.
9. Brater D.C. Diuretic therapy. N. Engl. J. Med. 1998; 339: 387–395.
10. Brater D.C. Diuretic pharmacokinetics and pharmacodynamics. W: Bostel C.J., Holford N.H.G., Danhof M. red. The in Vivo Study of Drug Action: Principles and Applications of Kinetic-Dynamic Modeling. Elsevier Science. Amsterdam 1992: 253–275.
11. Faris R., Flather M.D., Purcell H. et al. Diuretics for heart failure. Cochrane Database Syst. Rev. 2006; 1: 833–838.
12. Faris R., Flather M.D., Purcell H. i wsp. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomized controlled trials. Int. J. Cardiol. 2002; 82: 149–158.
13. Vargo D.L., Kramer W.G., Black P.K. i wsp. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure. Clin. Pharmacol. Ther. 1995; 57: 601–609.
14. Cosin J., Diez J. TORIC investigators Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. Eur. J. Heart Fail. 2002; 4: 507–513.
15. Lopez B., Gonzalez A., Hermida N. i wsp. Myocardial fibrosis in chronic kidney disease: potential benefits of torasemide. Kidney Int. Suppl. 2008; 111: 19–23.
16. 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: 859–67.
17. Anguita M., Castro Beiras A., Cobo E. i wsp.; TORAFIC Investigators Group. Effects of prolonged-release torasemide versus furosemide on myocardial fibrosis in hypertensive patients with chronic heart failure: a randomized, blinded-end point, active-controlled study. Clin. Ther. 2011; 33: 1204–1213.

18. Felker G.M., Lee K.L., Bull D.A. i wsp. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 797–805.
19. Thomson M., Nappi J., Dunn S. i wsp. ontinuous versus intermittent infusion of Furosemide in acute decompensated heart failure. *J. Card. Fail.* 2010; 16: 188–193.
20. Amer M., Adomaityte J., Qayyum R. Continuous infusion versus intermittent bolus furosemide in ADHF: an updated meta-analysis of randomized control trials. *J. Hosp. Med.* 2012; 7: 270–275.
21. Kaplon-Cieślicka A., Filipiak K. Eplerenon — co wiadomo o tym leku na początku 2009 roku? *Choroby Serca i Naczyn* 2009; 6: 26–36.
22. Garthwaite S.M., McMahon E.G. The evolution of aldosterone antagonists. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2004; 217: 27–31.
23. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. i wsp. The effect of spironolactone on morbidity and mortality patients with severe heart failure. *Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 709–717.
24. Pitt B., Remme W.J., Zannad F. i wsp. Eplerenone Post Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1309–1321.
25. Zannad F., McMurray J.J., Krum H. i wsp.; for the EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 11–21.
26. Impact of eplerenone on cardiovascular outcomes in patients post myocardial infarction (REMINDER) NCT01176968 (www.ClinicalTrial.gov).
27. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S. i wsp. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 2999–3054.
28. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. 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. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 1787–1847.
29. Masuyama T., Tsujino T., Origasa H. i wsp. Superiority of long-acting to short-acting loop diuretics in the treatment of congestive heart failure The J-MELODIC Study. *Circ. J.* 2012; 76: 833–842.