

Αξιολογώντας τα φαρμακολογικά  
πλεονεκτήματα και το κλινικό  
όφελος της τορσεμίδης στον  
νεφροπαθή ασθενή με συνοδά  
νοσήματα

Ιστορικό ασθενή

Συγκριτική φαρμακοκινητική

Diuretic Resistance

Remodeling heart & kidney

Τορασεμίδη στην Υπέρταση

Torsemide and electrolytic changes

Conclusions



## Ιστορικό

Άνδρας ηλικίας 65 ετών επισκέπτεται το Νεφρολογικό Ιατρείο με οιδήματα κάτω άκρων

Από το ιστορικό αναφέρει διαγνωσμένη υπέρταση από 10ετίας υπό αγωγή

ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 γνωστό από 10ετίας υπό αγωγή με ινσουλίνη

Συνδρομο Brugada με απινιδωτή (2014)

Έκπτωση νεφρικής λειτουργίας & λευκωματουρία

# Κλινική εξέταση

Από την κλινική εξέταση (Σωματικό βάρος 82.5Kg, ύψος 1.75 m, BMI 26,9 Kg/m<sup>2</sup>)

**παθολογικά ευρήματα:** οιδήματα κάτω ακρών

Επίπεδα αρτηριακής Πίεσης :

Καθιστή θέση : δεξί χέρι 178/98mmHg

• αριστερό χέρι 182/101mmHg

Σφίξεις : 78/min



## Κλινική εξέταση

Η **βυθοσκόπηση** έδειξε υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια σταδίου II

Στο **υπερηχογράφημα της καρδιάς** :κλάσμα εξώθησης 50-55%,

Ήπια συγκεντρική υπερτροφία αριστερής κοιλίας με πάχος 13mm, διατεταγμένος αριστερός κόλπος κφ, E/E' 14, αυξημένες πιέσεις πλήρωσης αριστερής κοιλίας βαλβίδες φυσιολογικές, PASP 45-50mmHg

Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης



## Εργαστηριακός έλεγχος

Σάκχαρο αίματος 145mg/dl, ουρία 148 mg/dl,  
κρεατινίνη 2.47 mg/dl, ουρικό οξύ 7.3 mg/dl, νάτριο  
137 mmol/L, κάλιο 4.6 mmol/L, TCHOL 145 mg/dl,  
TRG 238mg/dl HDL 30 mg/dl, LDL 70 mg/dl

HbA1c =7.4%,

V=1400, Λεύκωμα 24h: 2722mg



## Προβλήματα του ασθενή

Άνδρας 65 ετών

Πρώην καπνιστής

Υπέρταση χωρίς καλή ρύθμιση

Υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια

Σύνδρομο Brugada & ΗFrEF

Λευκωματουρία

Δυσλιπιδαιμία

Σακχαρώδης διαβήτης

Έκπτωση νεφρικής λειτουργίας (Κρεατινίνη 2,47 mg/dL που αντιστοιχεί σε eGFR 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)



## Φαρμακευτική αγωγή του ασθενή

Περινδοπρίλη 5 X1

Amlodipine 5 X1

Bisoprolol 5X 1

indapamide 1.25 x1

Alopurinol 150 1 x1

Insulin

Atorvastatin 20 x 1

T4 100 x 1



# Παραπομπή από τον Παθολόγο του με

1. Ουσία για διακοπή' ινδοπεριδίου και ένερξη φουροσεμιδίου (πχ  $1/2 \times 2$ )
2. Ουσία για αγωγή της περινδοπαρίδης
3. Ουσία για αγωγή της αρλοδιαίνης
4. Ουσία για αγωγή του β-blocker  
↓  
φόβος επιδείνωσης χυμικών ελέγχου

Name: Mpietas,Aggeios  
 ID: 330  
 Date-of-Birth: 08/03/1973  
 Age: 43 Years  
 Medications:   
 without

**Patient Information**  
 Gender: Male  
 Height: 175 Centimeters  
 Weight: 82 Kilograms  
 Race: Caucasian  
 Physician: Christidis,Dimitrios  
 Nurse/Technician:  
 Duration: 23:20  
 Scan Start: 06/06/2016 14:22 Mon  
 Scan End: 07/06/2016 13:42 Tue  
 Successful Reading(s): 63 97%

Indications:  
 Suspected white-coat hypertension

**Overall Summary**

	AVG	STD	MIN	MAX	Dipping
Systolic:	174	23.68	124 (15:42 Mon)	235 (09:04 Tue)	-2.8%
Diastolic:	102	11.55	74 (16:22 Mon)	142 (09:04 Tue)	0.1%
MAP:	126	16.08	91	169	-0.7%
Pulse Pressure:	72	14.11	34	108	
Heart Rate:	83	7.55	69	100	
Percent of Systolic above limits:			Reading(s) 93.7%	Time 94.3 %	
Percent of Diastolic above limits:			92.1%	92.9 %	

**Wake Period(s) 06:00 - 22:00**

	AVG	STD	MIN	MAX
Systolic:	173	25.53	124 (15:42 Mon)	235 (09:04 Tue)
Diastolic:	102	12.27	74 (16:22 Mon)	142 (09:04 Tue)
MAP:	126	17.38	91	169
Pulse Pressure:	71	15.35	34	108
Heart Rate:	86	6.36	73	100
Percent of Systolic readings > 135mmHg:			Reading(s) 91.5%	Time 92.2 %
Percent of Diastolic readings > 85mmHg:			89.4%	90.3 %

Number of Wake Period(s) readings: 47

**Sleep Period(s) 22:00 - 06:00**

	AVG	STD	MIN	MAX
Systolic:	178	17.40	151 (00:32 Tue)	220 (01:34 Tue)
Diastolic:	102	9.43	84 (00:32 Tue)	126 (01:34 Tue)
MAP:	127	11.91	106	158
Pulse Pressure:	76	8.96	67	96
Heart Rate:	75	4.21	69	84
Percent of Systolic readings > 120mmHg:			Reading(s) 100.0%	Time 100.0 %
Percent of Diastolic readings > 70mmHg:			100.0%	100.0 %

Number of Sleep Period(s) readings: 16

**Interpretation**

Signed

Date

Pressure	Stroke	Diastolic	MAP	PP	HR
0:18:20 14:50:20 Tue	240	110	206	28	200
Auto Fill Limit Min	76	40	40	30	20
Auto Fill Limit Max					

ΑΠ=174/102mmHg  
 Σφ=72min

## 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension

The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)

Loop diuretics should replace thiazides if serum creatinine is  $\geq 1.5$  mg/dL or eGFR is  $<30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

Diabetes and Hypertension:  
A Position Statement by the  
American Diabetes Association

*Diabetes Care* 2017;40:1273–1284 | <https://doi.org/10.2337/dci17-0026>

Thiazide-like diuretics are only effective in maintaining volume and reducing the risk of hyperkalemia down to an eGFR of 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (86,87). Below an eGFR of 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, a long-acting loop diuretic, such as torsemide, should be prescribed instead.

## Φαρμακευτική αγωγή του ασθενή

Perindopril 10 X1

Amlodipine 10 X1

Bisoprolol 5X 1

indapamide 2.5 x1

Alopurinol 150 1 x1

**Insulin**

Atrovastatin 20 x 1

T4 100 x 1



Perindopril 10 X1

Amlodipine 10 X1

Bisoprolol 5X 1

indapamide 2.5 x1

Moxonidine 0.4x1

**Furosemide 40x 2**

Alopurinol 150 1 x1

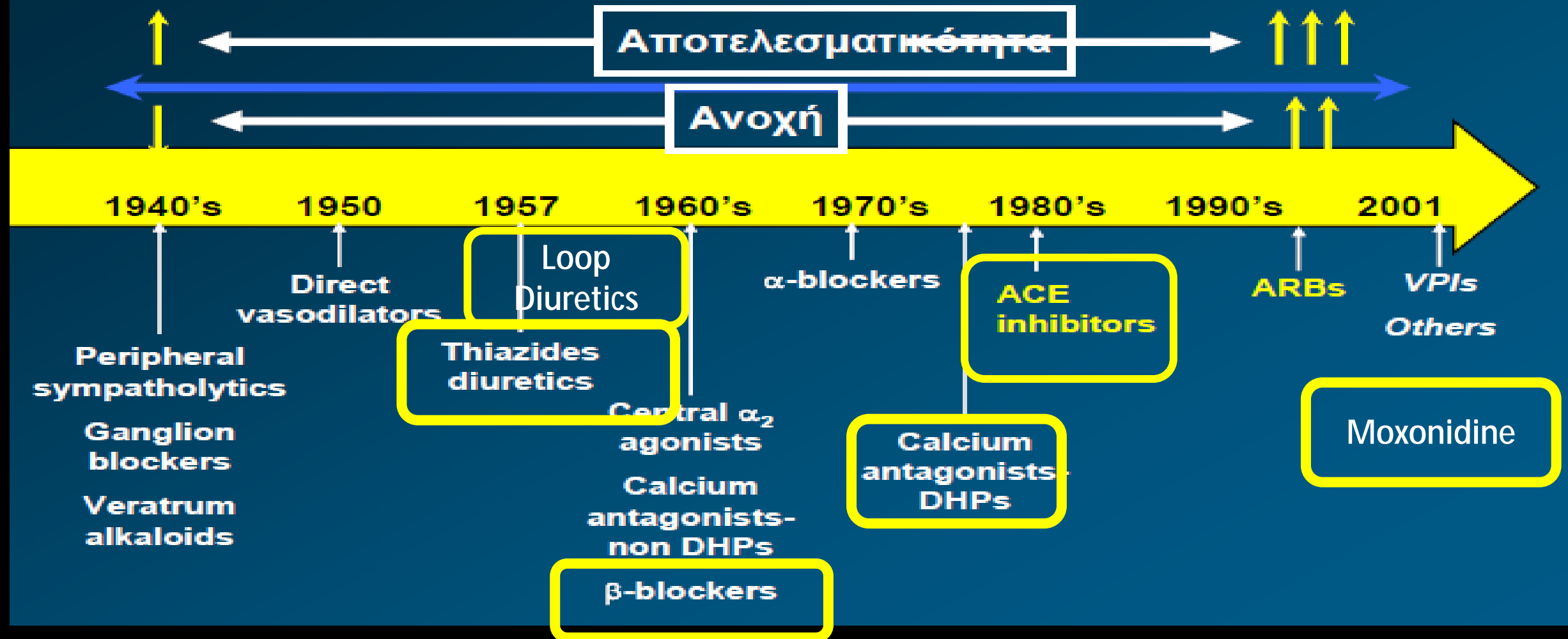
**Insulin**

Atrovastatin 20 x 1

T4 100 x 1

7  
Σκευάσματα

# Development of Antihypertensive Therapies





## Διουρητικά της αγκύλης

1959 οι χημικοί συνέθεσαν την φουροσεμίδη, η οποία μπορούσε να χορηγηθεί από το στόμα  
σύντομα έγινε το διουρητικό της επιλογής

Από όλα τα γνωστά διουρητικά είναι τα πιο ισχυρά, ικανά να  
προκαλέσουν την απέκκριση του **15 -25%** του διηθούμενου νατρίου.



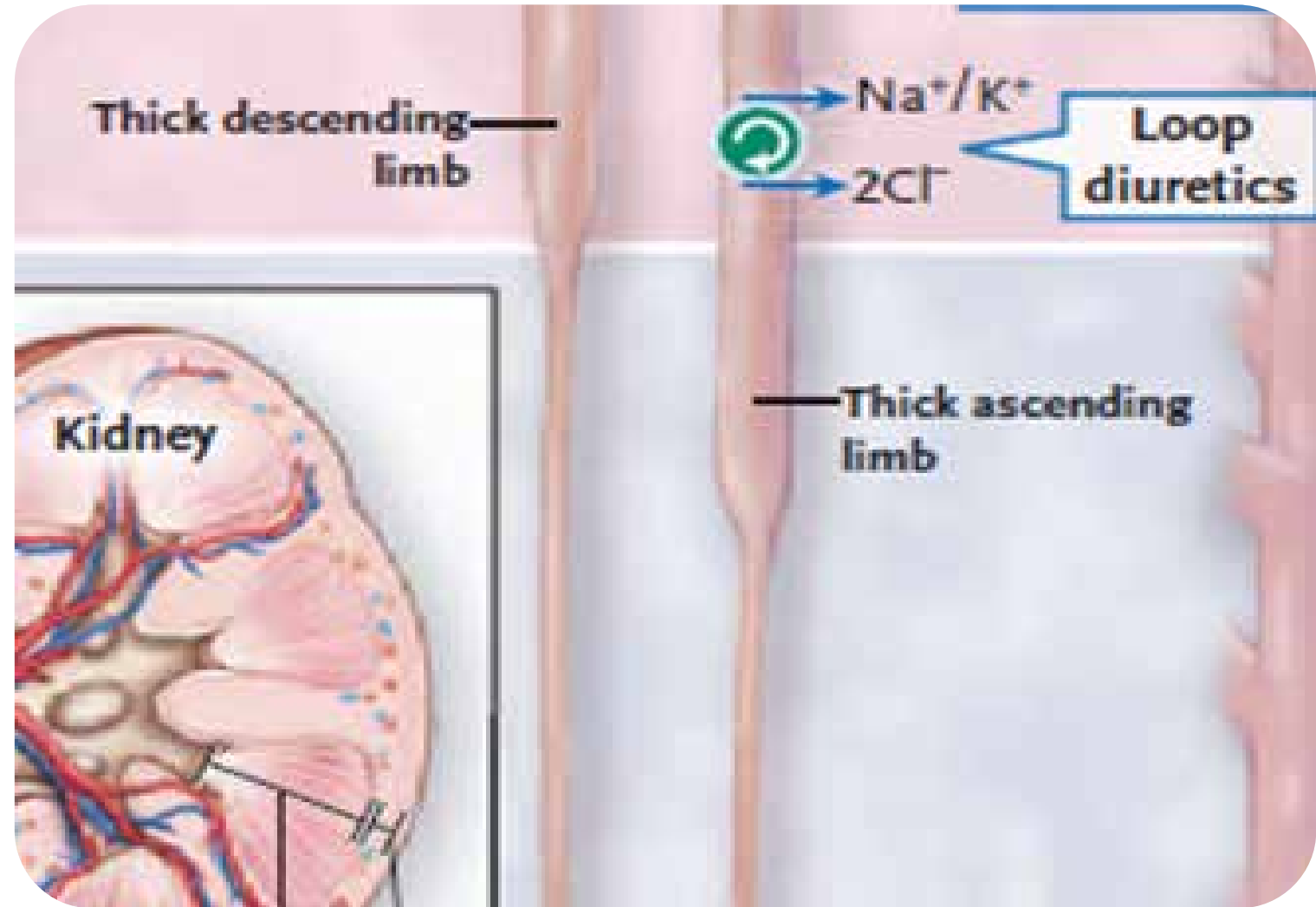
# Διουρητικά της αγκύλης

Φουροσεμίδη

Τορασεμίδη

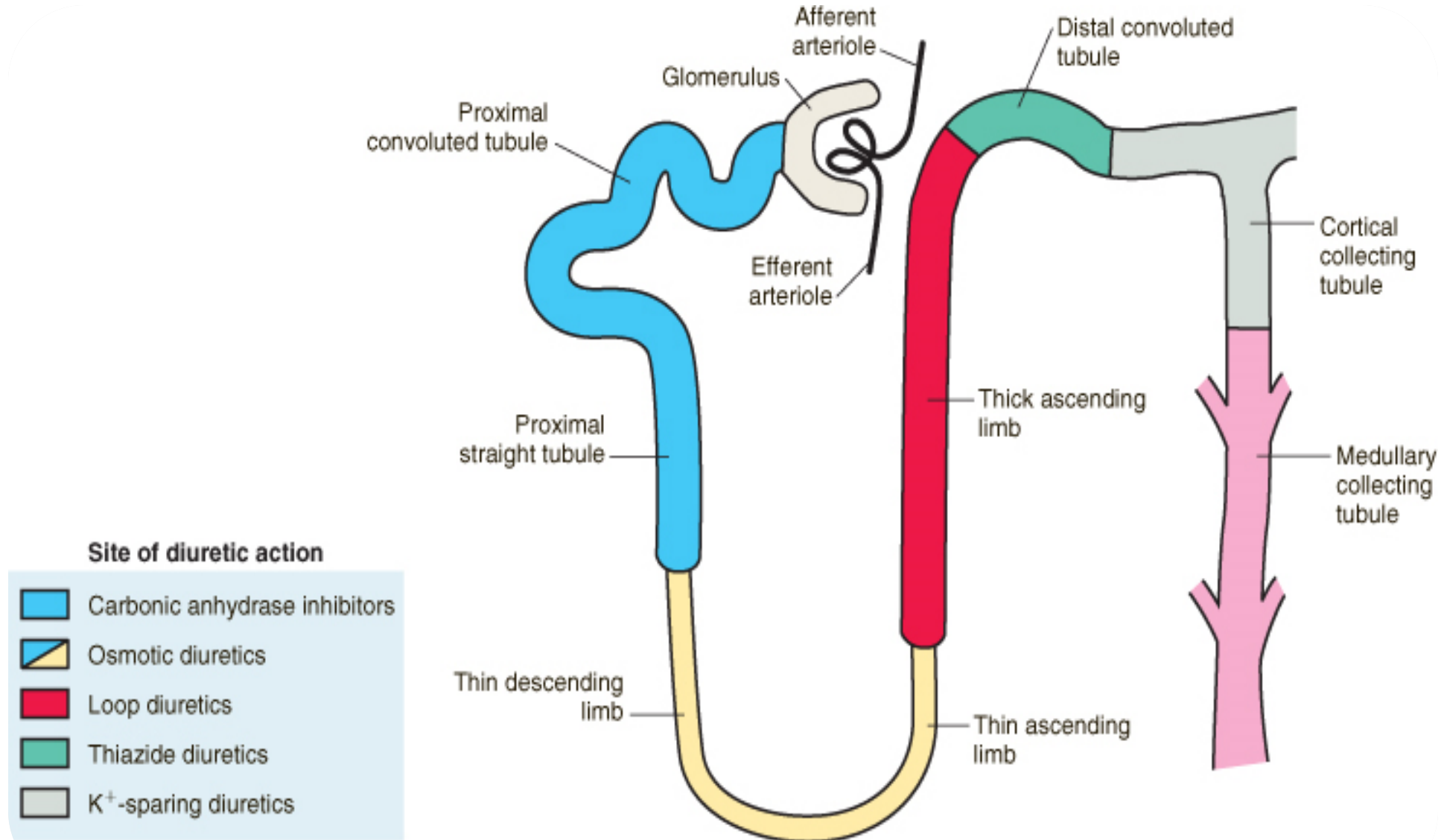
Βουμετανίδη

Εθακρινικό οξύ





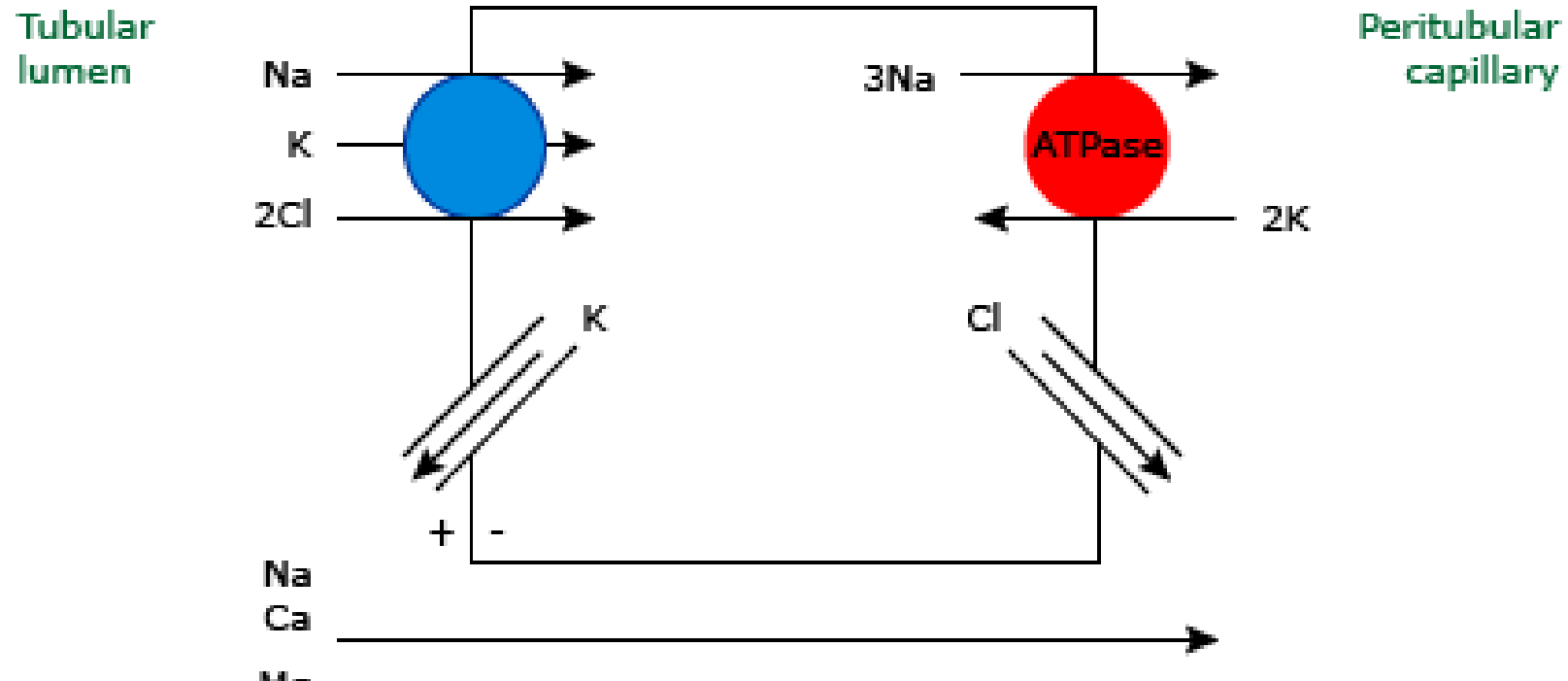
# Nephron sites of action of loop diuretics







# Ion transport in loop of Henle

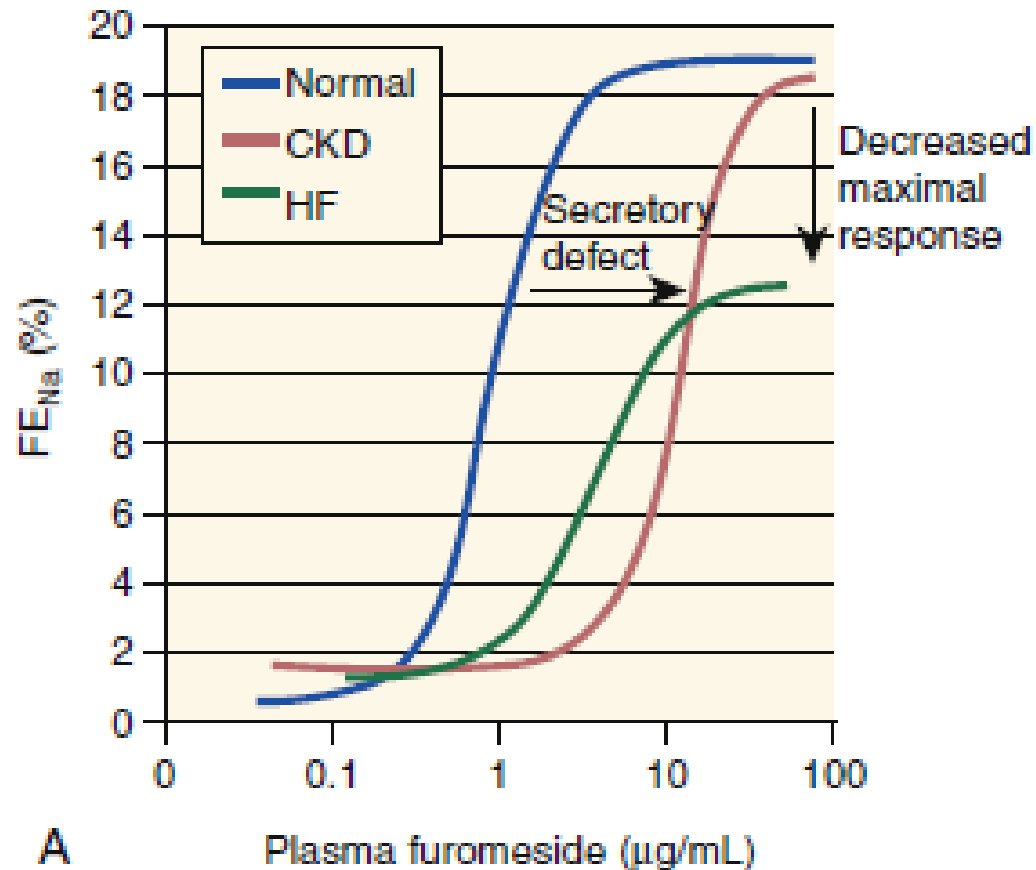


The Na-K-ATPase pump in the basolateral (peritubular) membrane pumps sodium (Na) out of the cell, and potassium (K) into, the cell.

This creates a **low intracellular Na concentration**, which drives many of the cell's reabsorptive processes. The energy for this process is provided by the favorable inward electrochemical gradient for Na (the intracellular Na concentration is very low

# Κλασματική απέκκριση Νατρίου σε φυσιολογικά άτομα σε ασθενείς με ΧΝΝ

και σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια



The fractional Na<sup>+</sup> excretion (FENa)

as a function of plasma loop

diuretic concentration.

Compared

with normal subjects, patients

with chronic kidney disease (CKD)

show a rightward shift in the curve

owing to impaired diuretic secretion.

The maximal response

is preserved when expressed as FENa,

but not when expressed as

absolute Na<sup>+</sup> excretion.

Patients with congestive heart failure

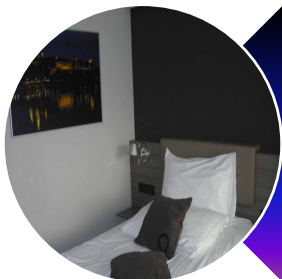
demonstrate a rightward and

downward shift, even when

expressed as FENa, and thus

are relatively diuretic resistant

*J Pharmacol Exp Ther* 215:77, 1980.)



Κλινικά ερωτήματα που υπάρχουν για τον συγκεκριμένο περιστατικό

Ποια είναι η καλύτερη δυνατή αντιμετώπιση του ασθενή ;

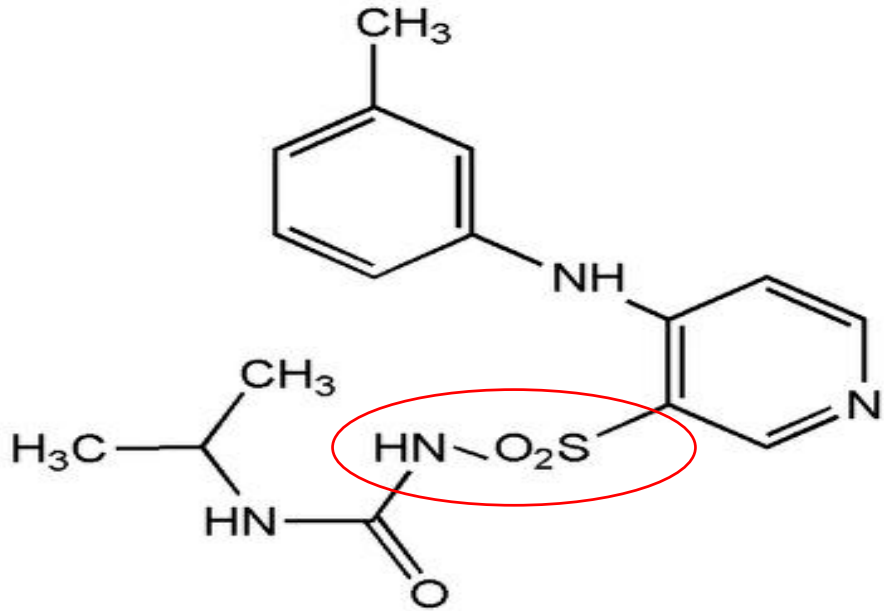


# Αντι υπέρτασική αγωγή

	1 <sup>η</sup> επίσκεψη	2 <sup>η</sup> επίσκεψη WEEK	3 <sup>η</sup> επίσκεψη MONTH
Perindopril 10 Amlodipine 10 Indapamide 2.5	X X X	X X X	X X X
Bisoprolol 5 x1 Furosemide 40 x 2 Moxonidine 0.4x1	X X x	X X X	X ΔΙΑΚΟΠΗ X
Torasemide 10mg			2X1
ΣΑΠ/ΔΑΠmmHg	146/91	152/88	146/84
Σωματικό Βάρος Kg	86	85.6	84.6
Όγκος διούρησης ml	2800	2400	1800

# Αντικατάσταση φουροσεμίδης από τορρασεμίδα

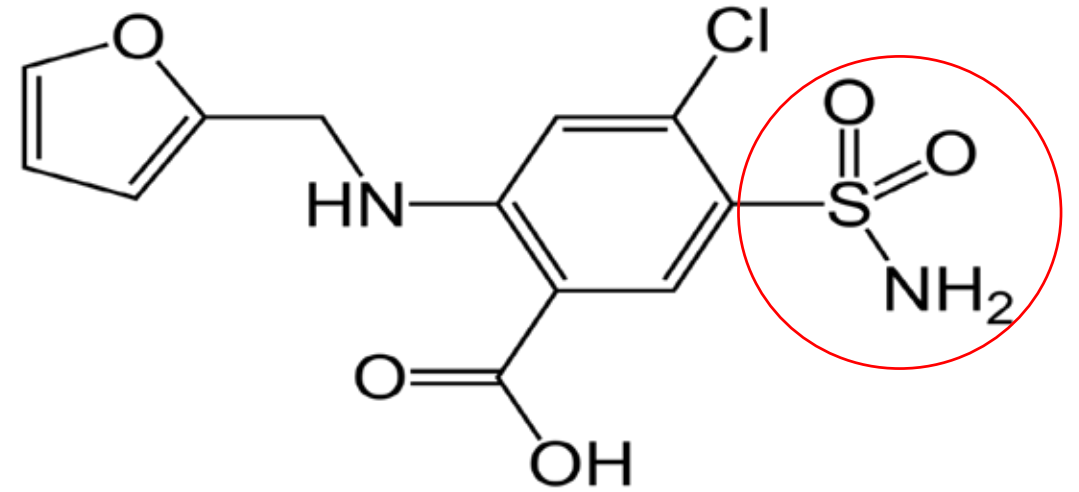




Torasemide

Isopropyl-1-methyl-3-phenylamino-4-pyridil-3-sulphonyl-3-urea

Vs



Furosemide

5-(amino sulphonyl)-4-chloro-2-[(2-furanylmethyl)amino]-benzoic acid

# Συγκριτική φαρμακοκινητική

	Φουροσεμίδη	Βουμετανίδη	Τορασεμίδη
<b>Βιοδιαθεσιμ.</b>	10-100	80-100	<b>80-100</b>
Επίδραση τροφής	<b>Ναι*</b>	Ναι	Όχι
Μεταβολισμός	50% νεφροί	50% ήπαρ	<b>80% ήπαρ</b>
<b>Σύνδεση με πρωτεΐνες</b>	95%		<b>97-99%</b>
$t_{1/2}$ (φυσιολ.)	1,5-2	1	3-4
$t_{1/2}$ (νεφρική δυσλ.)	2,8	1,6	4-5
$t_{1/2}$ (ΧΚΑ)	2,7	1,3	6
Εναρξη δράσης (λ.)	30-60	30-60	30-60
<b>Διάρκεια δράσης (ώρες)</b>	4-6	6-8	<b>18-24</b>

Δεν επηρεάζεται από ΧΚΑ ή νεφρική ανεπάρκεια

>95% => περισσότερη Τορασεμίδη μεταφέρεται στο σημείο της δράσης

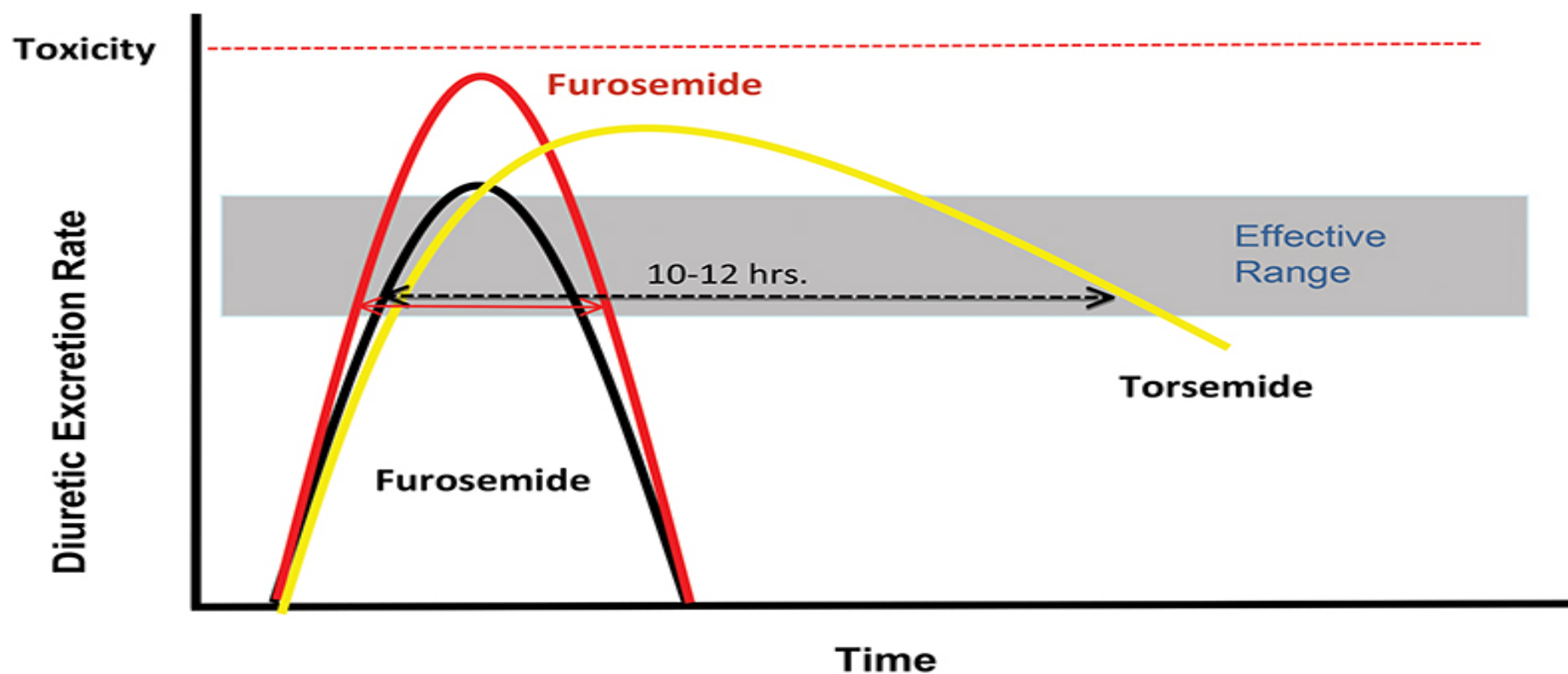
Ο ρυθμός απορρόφησης & το διουρητικό αποτέλεσμα μειώνονται στη ΧΚΑ με φουροσεμίδη

\* Μείωση βιοδιαθεσιμότητας κατά 30% αν με/μετά γεύμα

Wargo K, Annals of Pharmacotherapy 2009

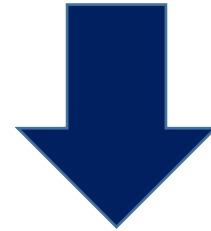
\* Di Nikolantonio J, Future Cardiology 2012

## Furosemide: Dosage Increase vs Torsemide





Στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο,  
λευκωματουρία & καρδιακή ανεπάρκεια



Διούρηση – Οίδημα - Βάρος

# 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

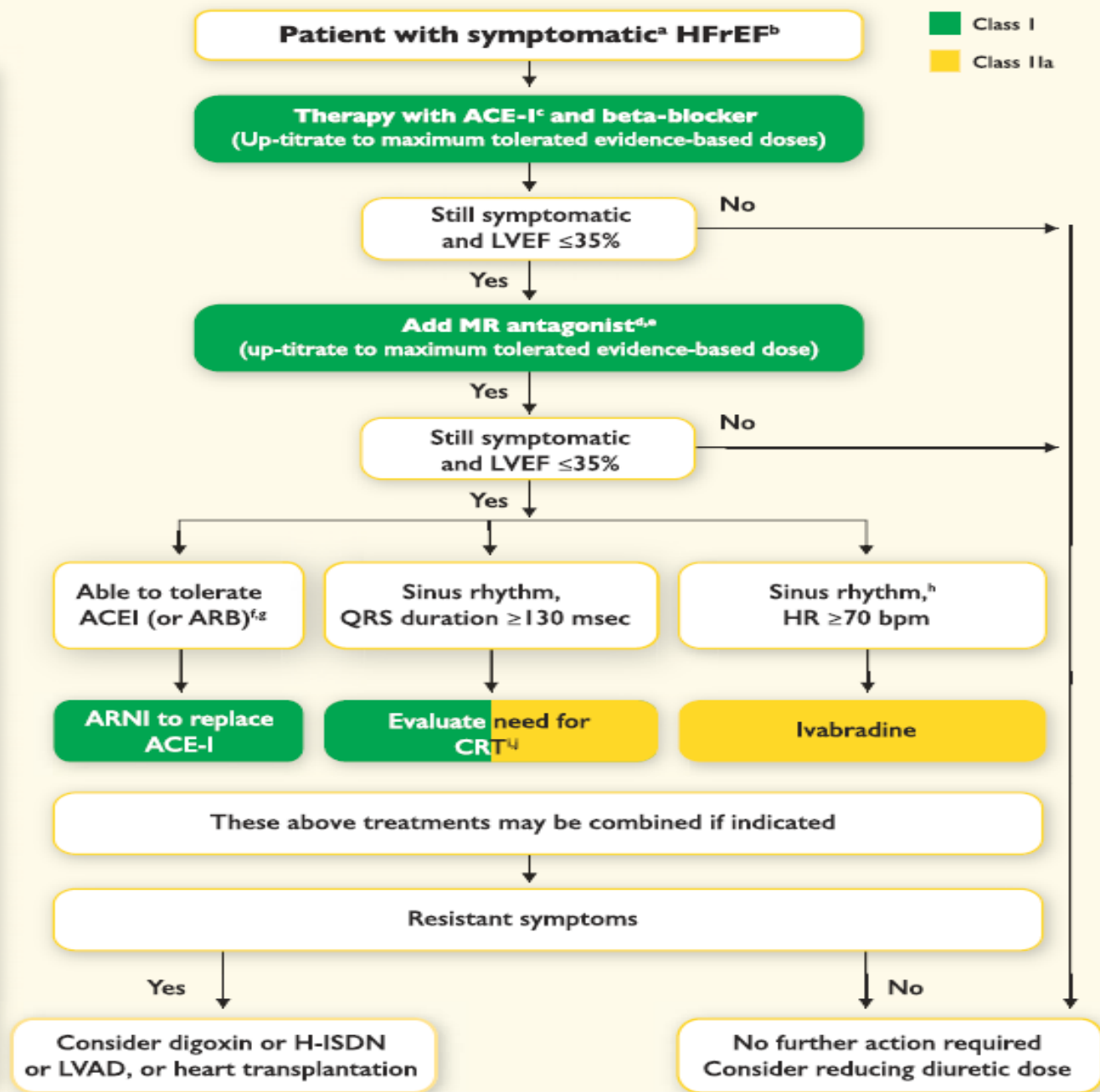
Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC

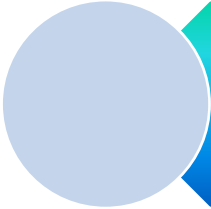
## ESC Guidelines 2016: Therapeutic Algorithm in Patients with Symptomatic HFrEF

Ponikowski P, et al. Eur J Heart Fail  
2016;18:891-975

Diuretics to relieve symptoms and signs of congestion

If LVEF  $\leq 35\%$  despite OMT  
or a history of symptomatic VT/VF, implant ICD





# Νεφρική Ανεπάρκεια – Χαρ/κά ‘ιδανικού’ διουρητικού αγκύλης

∅ Ανεξαρτησία φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων από νεφρική λειτουργία

∅ Καμία εξωνεφρική τοξικότητα, ακόμα και σε υψηλές δόσεις

∅ Αύξηση ούρησης νατρίου και υγρών, ακόμα και στο τελικό στάδιο

∅ Διατήρηση δραστηκότητας στην αιμοκάθαρση

∅ Μη μείωση GFR

∅ Οχι διαταραχή ηλεκτρολυτών και ασβεστίου

∅ Έλεγχος της ογκοεξαρτώμενης υπέρτασης



# Βάρος

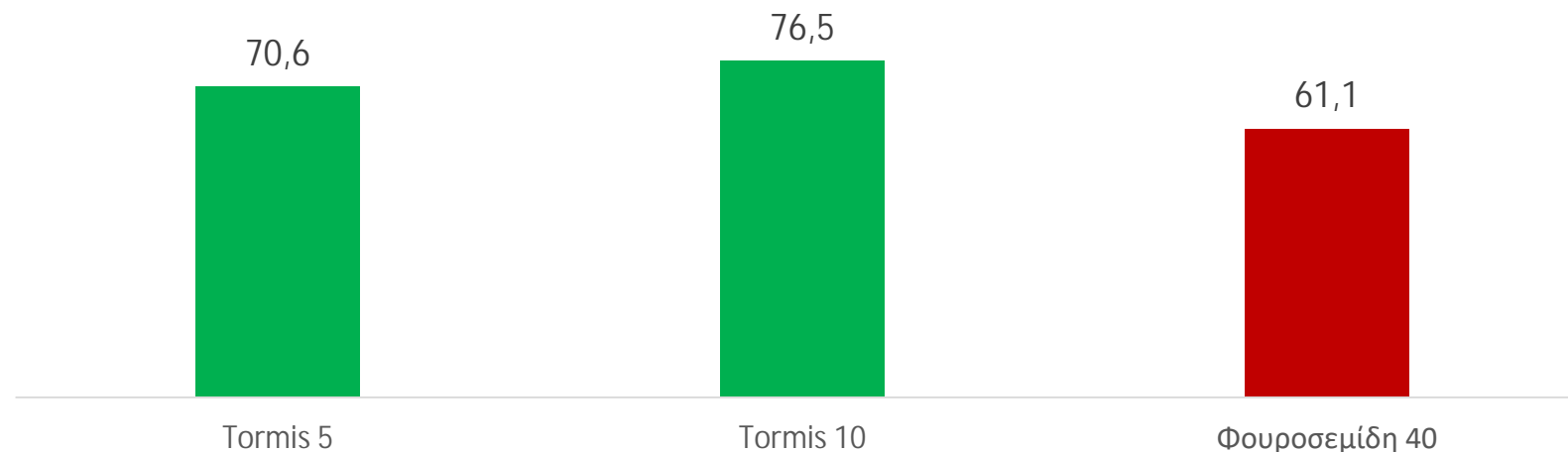
Διπλή-τυφλή, 114 ασθενείς με ΧΚΑ ΝΥΗΑ II-III, 4 εβδ.

Οι ασθενείς λάμβαναν διουρητικά τις προηγούμενες 4 εβδ.

Σε ασθενείς με ΧΚΑ το Tormis 5-10mg επέφερε

μεγαλύτερη μείωση του βάρους από την φουροσεμίδη 40mg

## Απώλεια βάρους >2,5kgs (%)



40mg F  
↓  
5-10 mg T

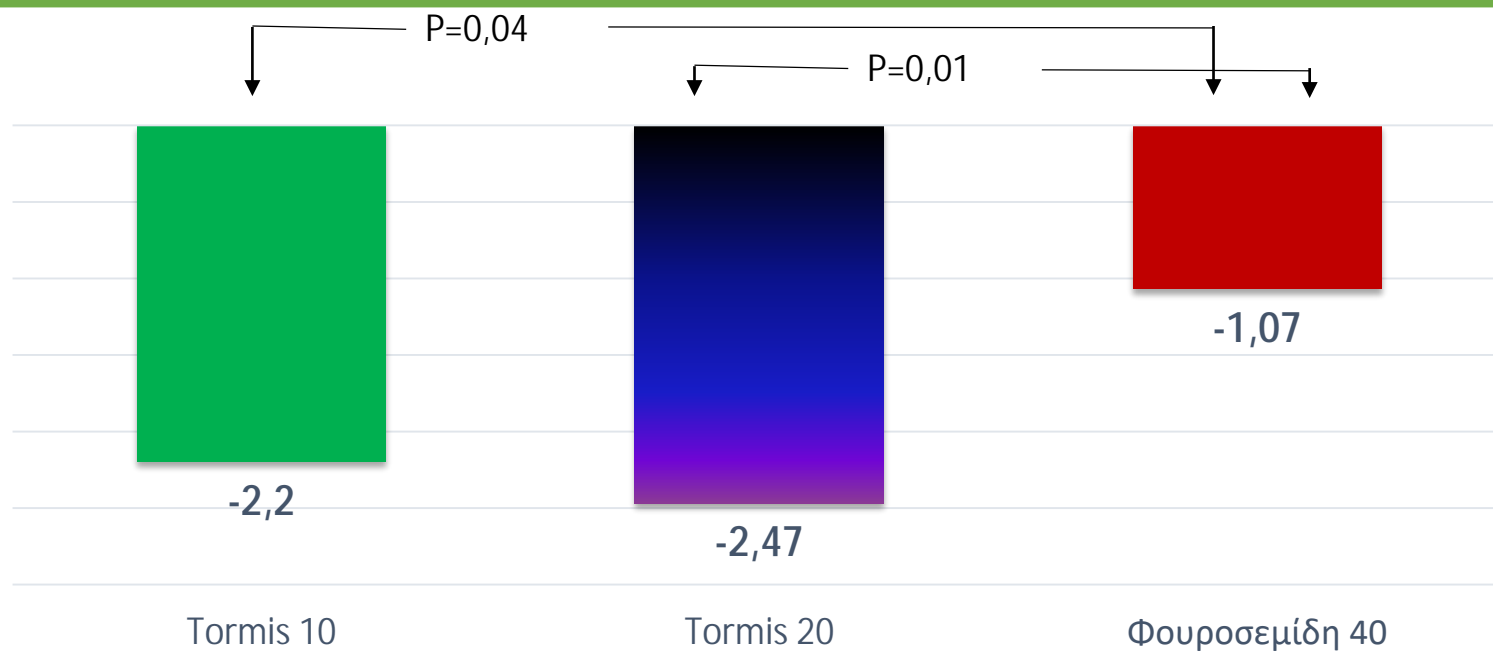


# Βάρος

Διπλή-τυφλή, 70 ασθενείς με ΧΚΑ, 43 ημέρες. Αρχικά όλοι οι ασθενείς λάμβαναν φουροσεμίδη 40mg o.d

Σε ασθενείς με ΧΚΑ η αλλαγή σε Tormis 10-20mg επέφερε

μεγαλύτερη μείωση του βάρους από την φουροσεμίδη 40mg



40mg F  
↓  
10-20mg T



# Διούρηση

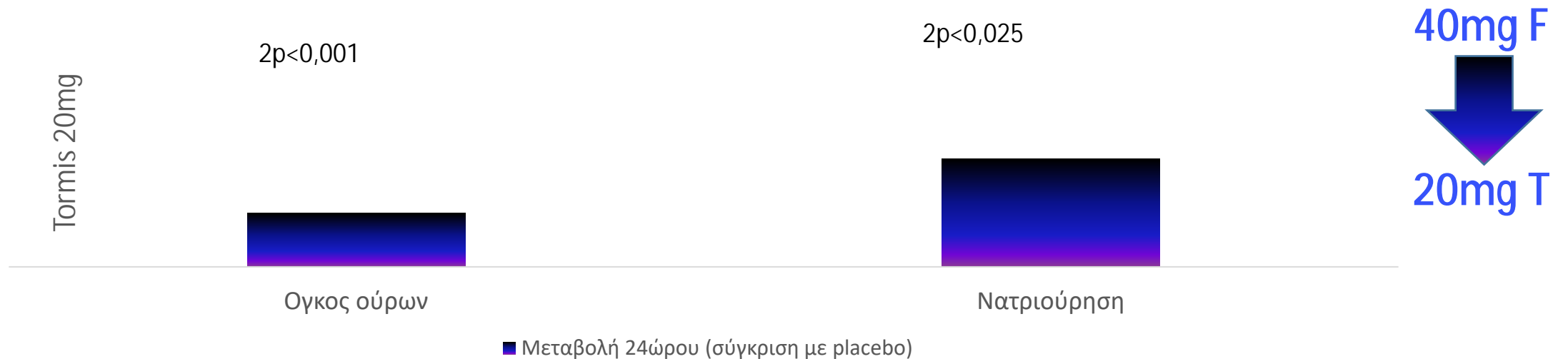
Διπλή-τυφλή, 13 ασθενείς με ΧΚΑ, 3 ημέρες. Συλλογή ούρων στο διάστημα 0-4ωρών, 4-12 ωρών και 12-24ωρών

Στους οιδηματώδεις ασθενείς το **Tormis 20mg** έχει σημαντικά

ανώτερη επίδραση από την **φουροσεμίδη 40mg**, που διαρκεί όλο το 24ωρο

Δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ φουροσεμίδης και Tormis 10mg

Με τη φουροσεμίδη μάλλον επαναροφάται νερό και νάτριο μετά τις 4 ώρες





# Διούρηση

Στους ασθενείς με οίδημα (κυρίως ΧΚΑ αλλά και ηπατική κίρρωση) το Tormis

10-20mg έχει σημαντικά ισχυρότερη επίδραση από τη φουροσεμίδη 40mg

Ισχύς	Tormis 10	Tormis 20	p
Νατριούρησης	X 6,9	X 9,5	<0,0025
Χλωριούρησης	X 8,2	7,3	<0,0025

Διάρκεια (ώρες)	Tormis 10	Tormis 20	Φουρο-σεμίδη
Νατριούρησης	8	19,3	10
Χλωριούρησης	20	22	13,3



# Διούρηση

Με τη δόση των 2,5mg Tormis αποφεύγεται η αυξημένη

νατριούρηση στους **υπερτασικούς** ασθενείς

Ενα μετα-διουρητικό, '**rebound effect**', είναι συχνό με τα μικρής διάρκειας

δράσης διουρητικά της αγκύλης, όπως η φουροσεμίδη



101 ασθενείς σε αιμοδιάλυση

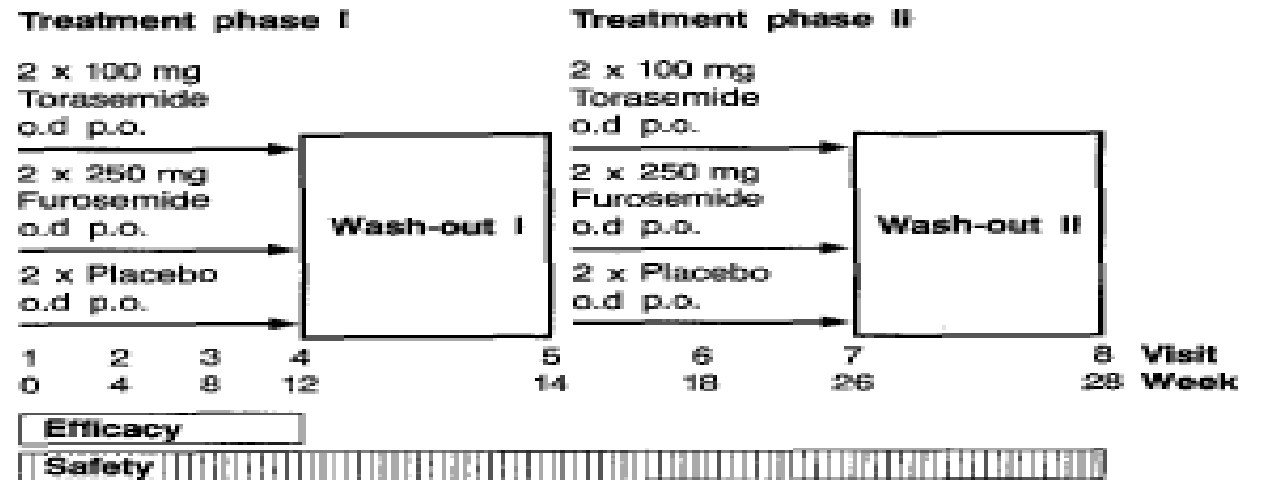
Στην έναρξη:

Μέση υπολειπόμενη διούρησης:

1095ml με τορασεμίδη, 1020ml με φουροσεμίδη & 920ml με placebo

Μέση κάθαρση κρεατινίνης:

3,8, 4, 3,1 ml/min αντίστοιχα



∅

Σχετική αύξηση υπολειπόμενης διούρησης την 12<sup>η</sup> εβδομάδα ( $\geq 150\text{ml}/24\text{h}$ )

μόνο με 200mg Tormis.

∅

Ανταπόκριση στη θεραπεία: **52% με Tormis**, 32% με φουροσεμίδη

∅

Μείωση του πριν-τη-διάλυση σωματικού βάρους (από 68,5 σε 66,5kg) και

της ΑΠ (157/83 σε 147/81) την 26η εβδ μόνο με Tormis



# Οίδημα

Το Οίδημα μειώθηκε οριακά στατιστικά σημαντικά με Tormis 10mg

και σημαντικά με 20mg ( $p < 0,001$ ) έναντι φουροσεμίδης (ΧΚΑ)

Goebel KM., Clin Ther. 1993; 15\*

111 ασθενείς με ΧΚΑ, 6 μήνες. Αρχικά όλοι λάμβαναν φουροσεμίδη 40mg o.d.

- Από 28 ασθενείς υπό φουροσεμίδη με Οίδημα, στο τέλος της μελέτης μόνο 5 μετά λήψη Tormis (5-10mg) είχαν ακόμα

DiNicolantonio J., Future Cardiol 2012; 8 (5)

# Diuretic Resistance



# Diuretic Resistance

Up to 30% of the patients with decompensate HF present with loop-diuretic resistance

A universally accepted definition of loop diuretic resistance, however, is lacking



# Clinical Diuretic Resistance

## *Definition*

Persistent signs and/or symptoms of congestion and **minimal weight loss** (<0.5 kg in 24 hours or < 2 kg in 72 hours) often associated with **WRF** (baseline **SCr rise**  $\geq 30\%$  or  $\geq 0.3$  mg/dl) requiring:

- High dose intravenous diuretics (>240 mg furosemide equivalent dose daily in multiple bolus doses or continuous infusion).
- Addition of distally acting diuretic(s) (loop diuretic + thiazide  $\pm$  aldosterone blocker).

## *Risk factors*

- *Hypotension*
- *Decreased kidney function*
- *Severe symptoms of ADHF*
- *Significant cardiac dysfunction*

# Definition of diuretic resistance must consider the age of the patient



elderly HF patients have been reported to have a delayed **natriuretic** response to diuretics.

With a single dose of intravenous furosemide at a dose of 1 mg/kg, peak FeNa occurred at 30 minutes in younger patients (**age 17–40**) and at 120 min in the patients aged **75–80** years

# Causes of Diuretic Resistance

- Non compliance w drug or dietary sodium
- Dose too low
- Chronic kidney disease
- Aging
- Decreased renal blood flow (low CO, hypotension)
- NSAIDS
- ACE/ARB (complex)



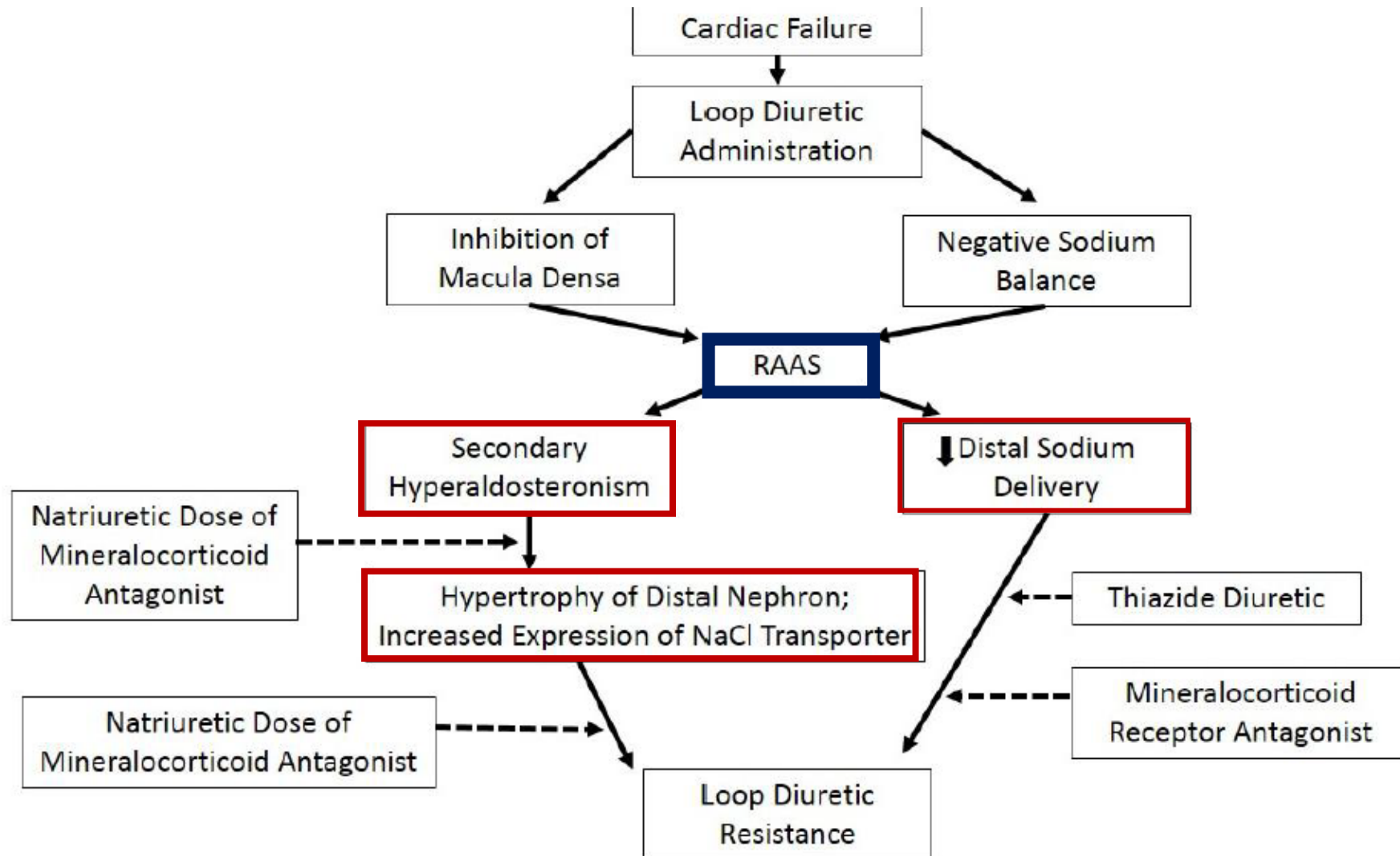
## αιτίες αντίστασης στα διουρητικά

CAUSE	EXAMPLE
Incorrect diagnosis	Venous or lymphatic edema
Inappropriate NaCl or fluid intake	
<b>Inadequate Drug Reaching Tubule Lumen in Active Form</b>	
Nonadherence	
Dose inadequate or too infrequent	
Poor absorption	Uncompensated HF
Decreased RBF	HF, cirrhosis of liver, elderly
Decreased functional renal mass	AKI, CKD, elderly
Proteinuria	
<b>Inadequate Renal Response</b>	
Low GFR	AKI, CKD
Decreased effective arterial volume	Edematous conditions
Activation of RAAS	Edematous conditions
Nephron adaptation	Prolonged diuretic therapy
NSAIDs	Indomethacin, aspirin



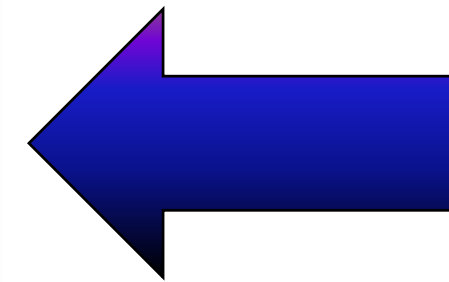
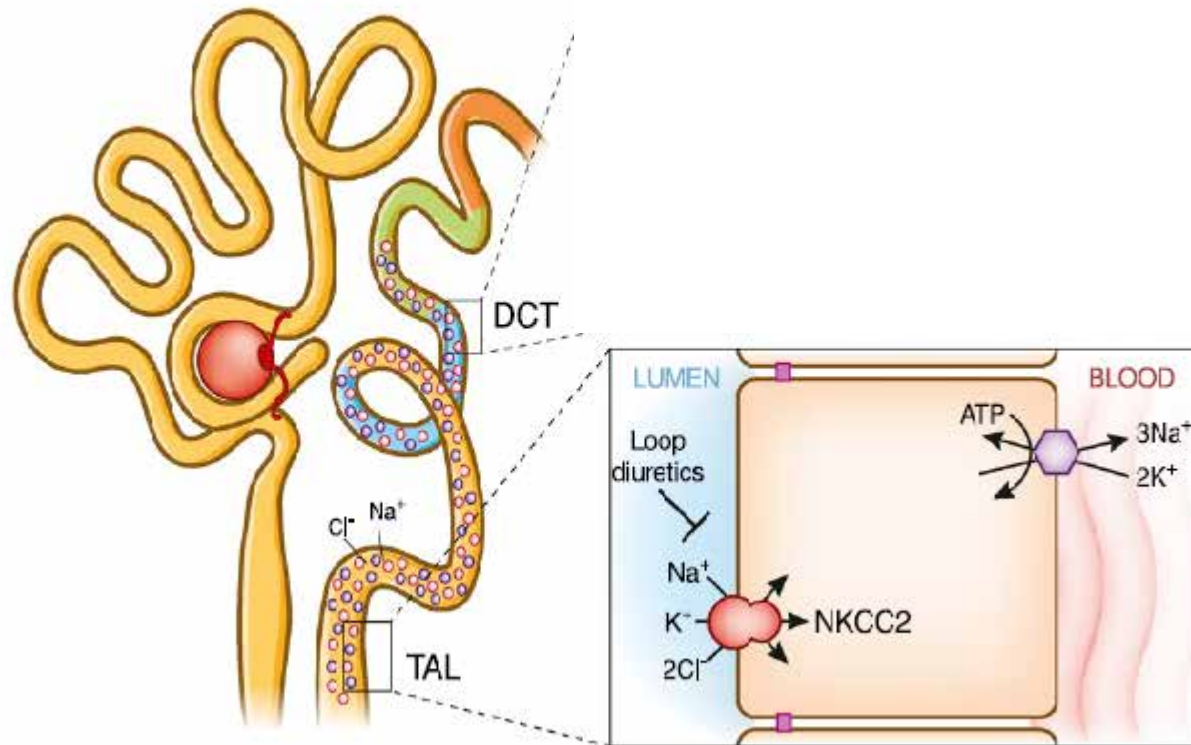


# Mechanism of diuretic resistance

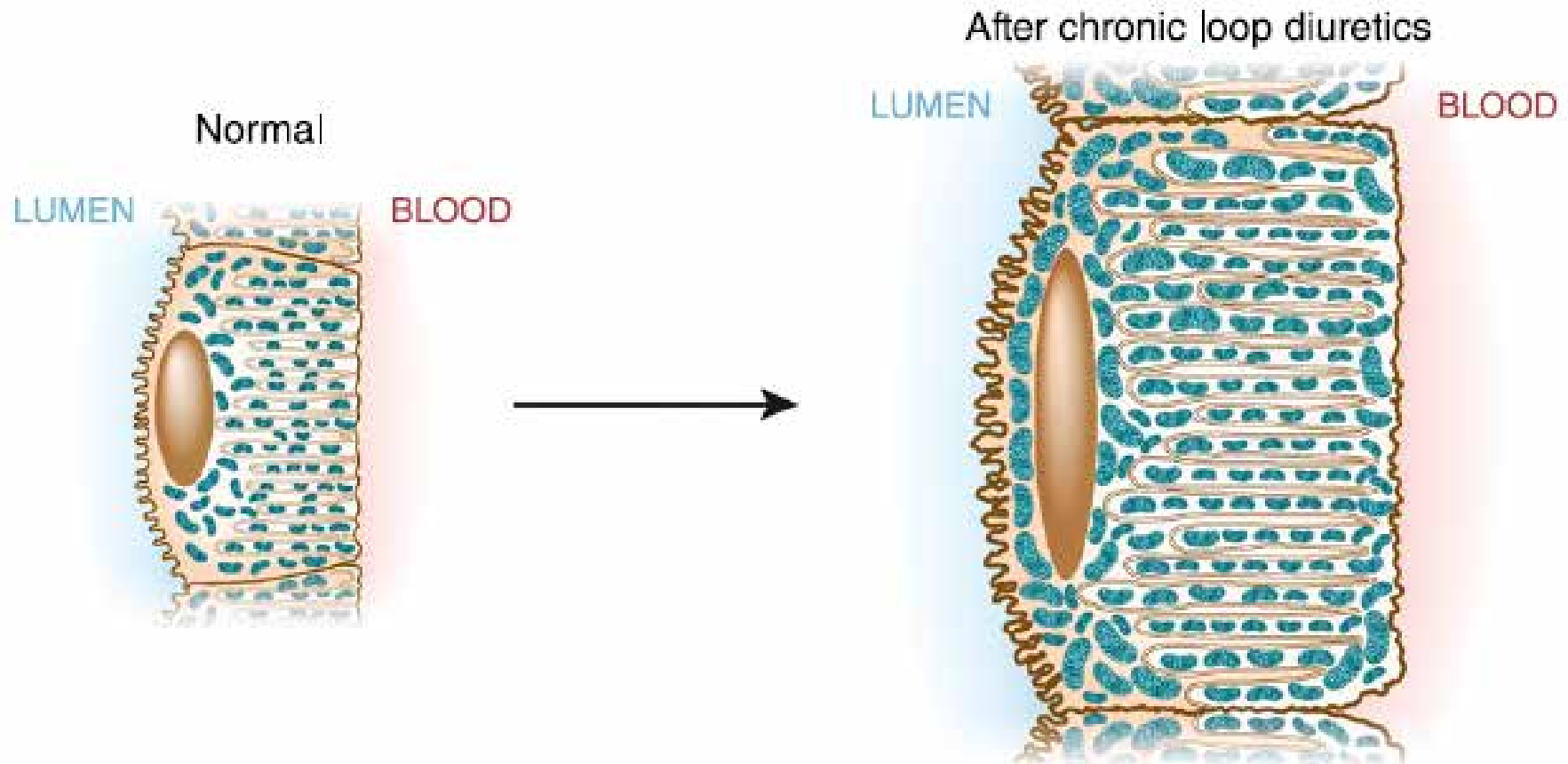


Η επαναρρόφηση που κανονικά διαμεσολαβείτε από το παχύ ανιόν σκέλος [Na-K-2Cl συ μεταφορέα (NKCC2)

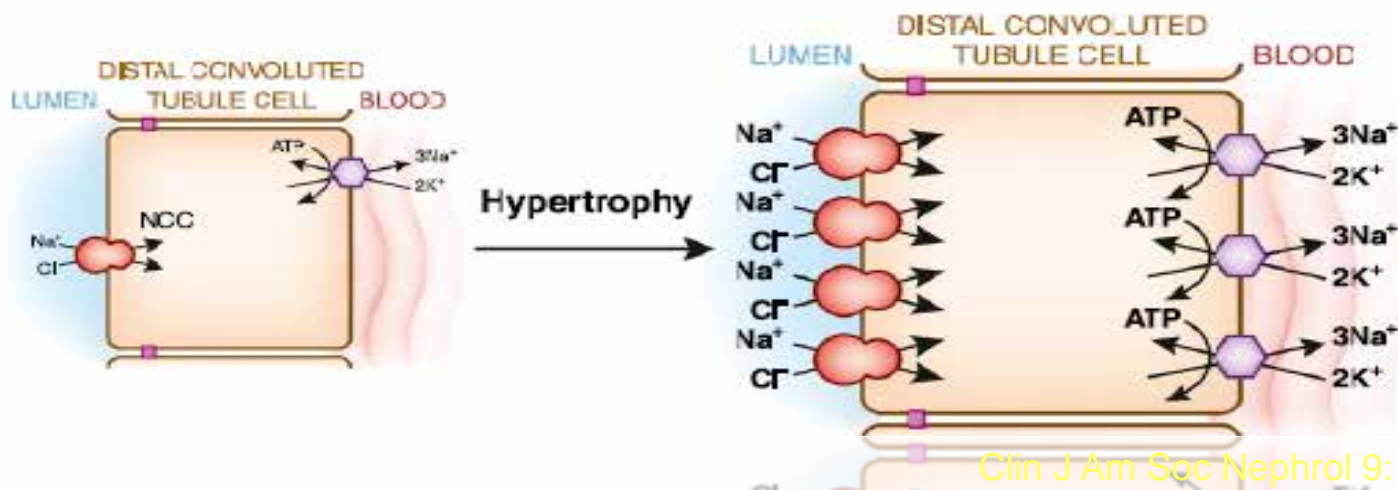
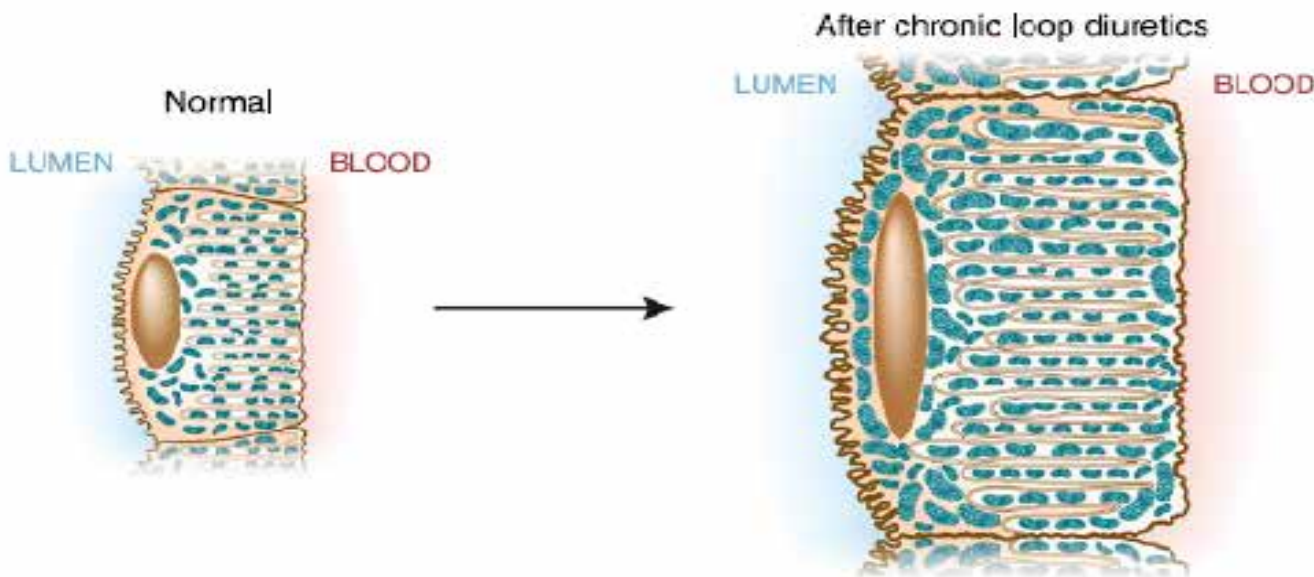
μπλοκάρεται από τα διουρητικά της αγκύλης, όπως η φουροσεμίδη και η τορασεμιδη



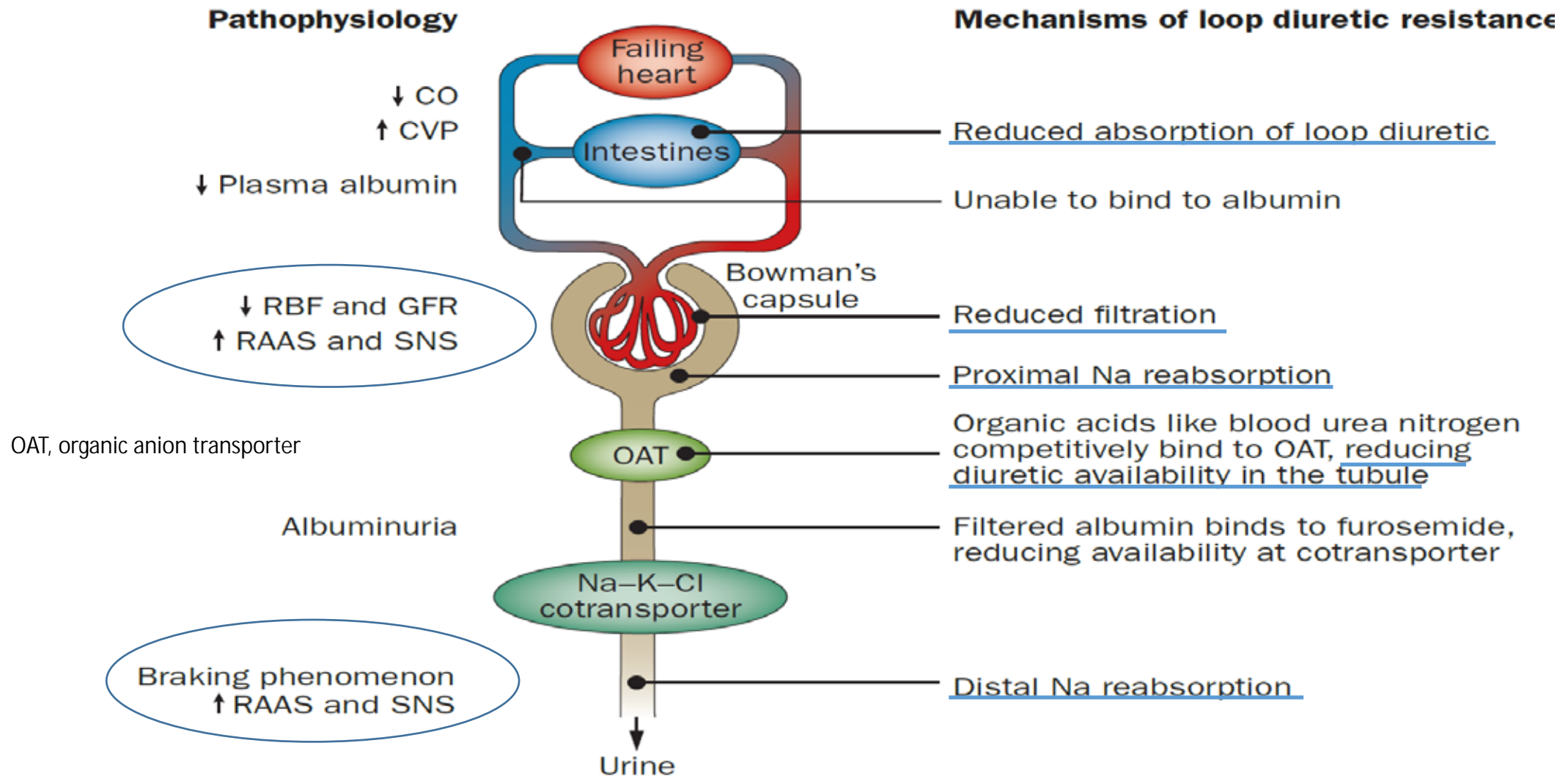
Η χρόνια χρήση των διουρητικών της αγκύλης οδηγεί σε υπερτροφία των κυττάρων του σωληναρίου



Η χρόνια χρήση των διουρητικών της αγκύλης οδηγεί σε υπερτροφία των κυττάρων του σωληνάριου αύξηση της δραστηριότητας της αντλίας Na-K-ATPase και αντίσταση στα διουρητικά



# Mechanisms of Loop Diuretic Resistance





# Braking Phenomenon

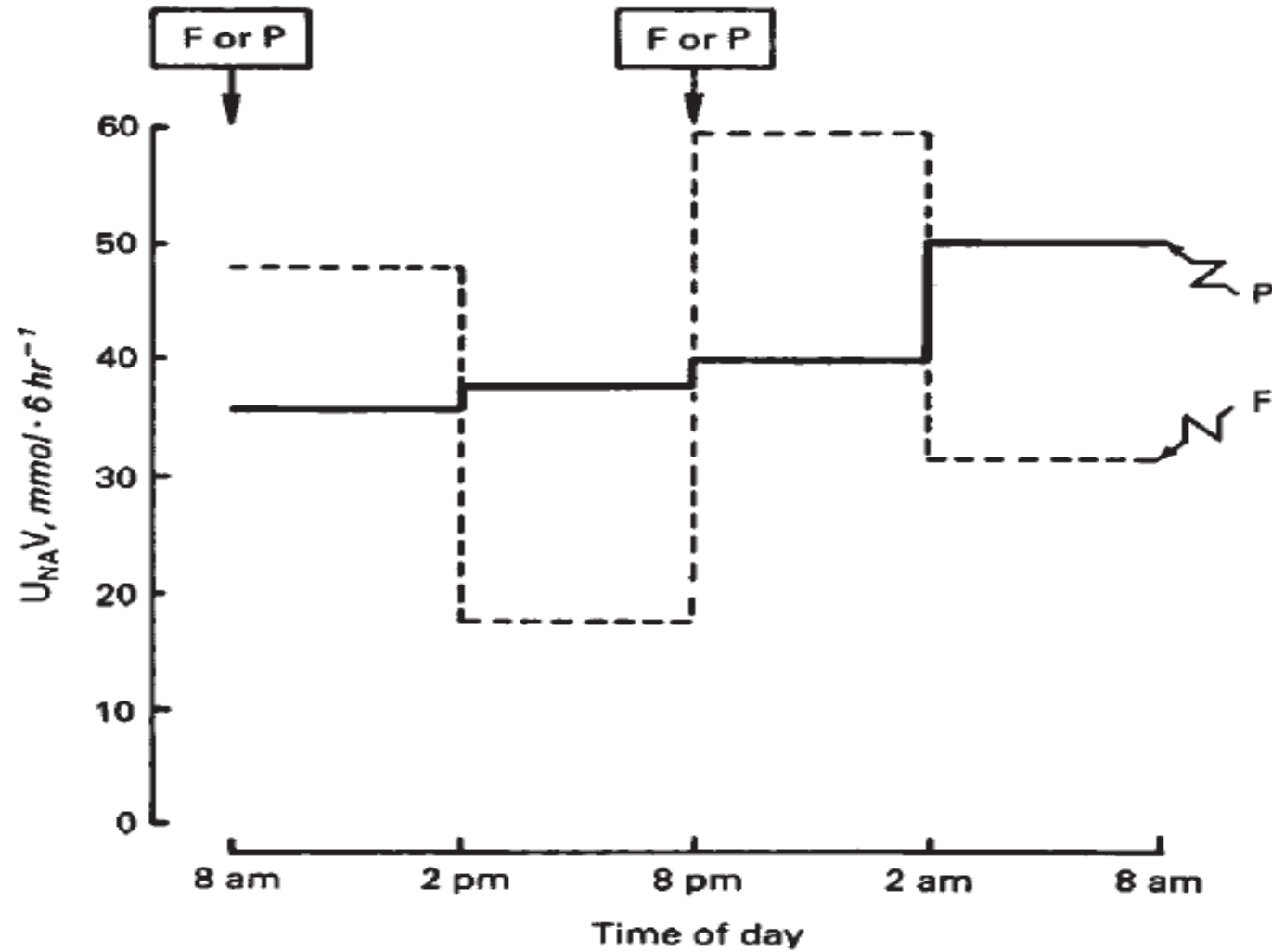
## “Braking Phenomenon”

- **Neurohormonal activation – decrease in GFR**
- **Rebound increase in sodium reabsorption after single daily dose of diuretic**
- **Chronic diuretic use results in distal tubular cell hypertrophy**

furosemide, could cause “rebound” sodium retention due to reabsorption of filtered sodium when there is no longer a diuretic agent present in the tubular lumen.



# Furosemide Braking phenomenon





## Επίδραση της μειωμένης πρόσληψης άλατος στο φαινόμενο πέδησης που προκαλείται από το διουρητικό

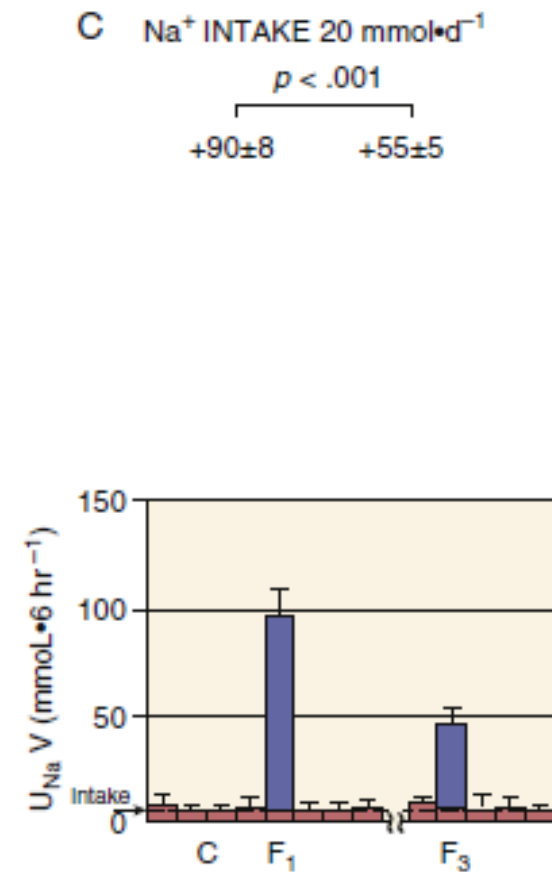
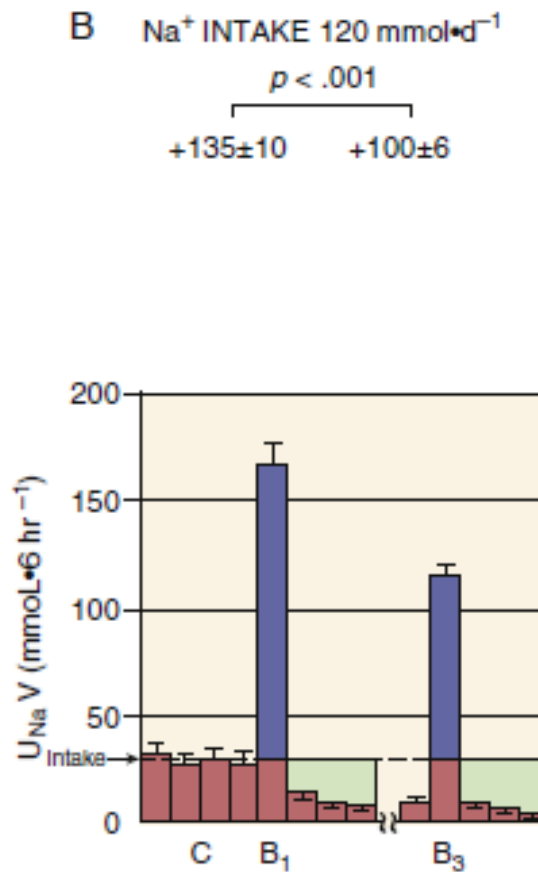
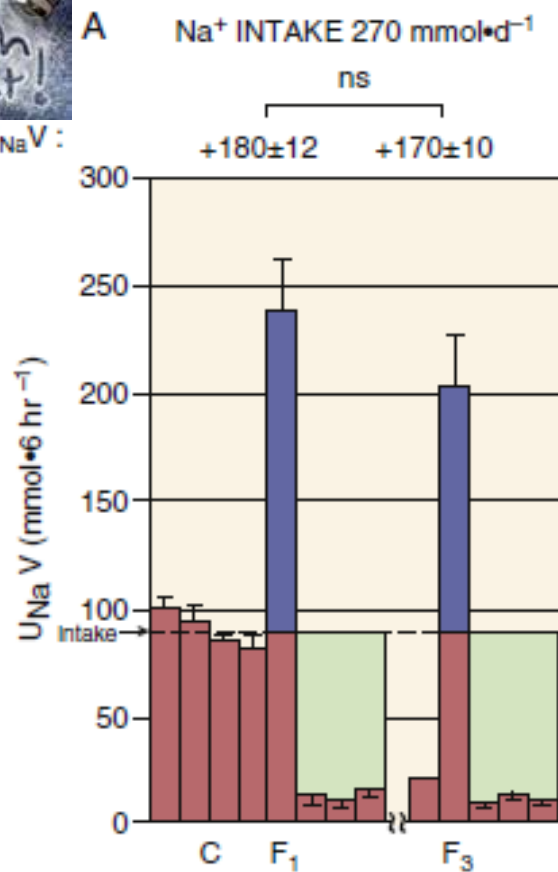
Effects of dietary salt intake on diuretic braking phenomenon showing renal Na<sup>+</sup> excretion (mmol/6 hr) for 24

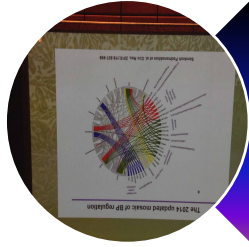
hours before and after the first (F1) and third (F3) daily doses of furosemide (40 mg intravenously [IV]) or bumetanide

(B, 1 mg IV) in groups of eight to 10 normal subjects equilibrated to fixed daily Na<sup>+</sup> intakes.



$\Delta U_{Na}V$ :





# loop diuretic resistance

Several approaches to treat diuretic-resistant are available:

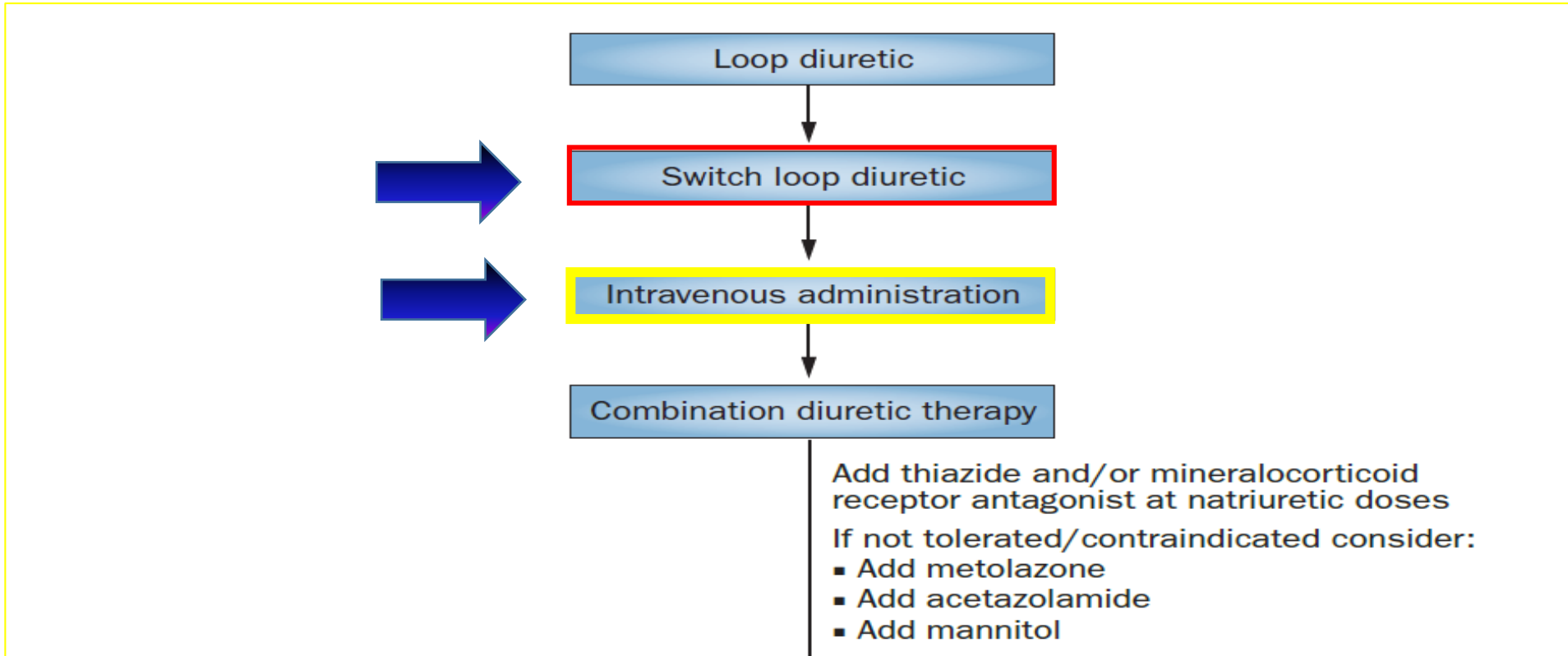
Addition of distal acting thiazide diuretics

Natriuretic doses of mineralocorticoid receptor antagonists

vasoactive drugs

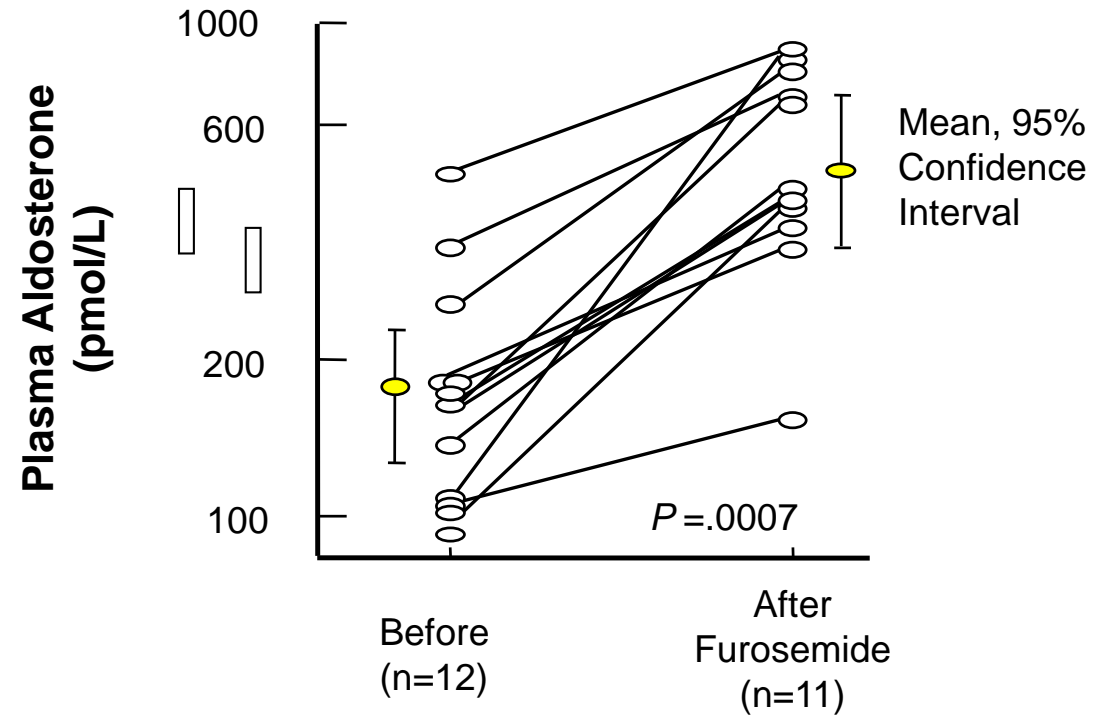
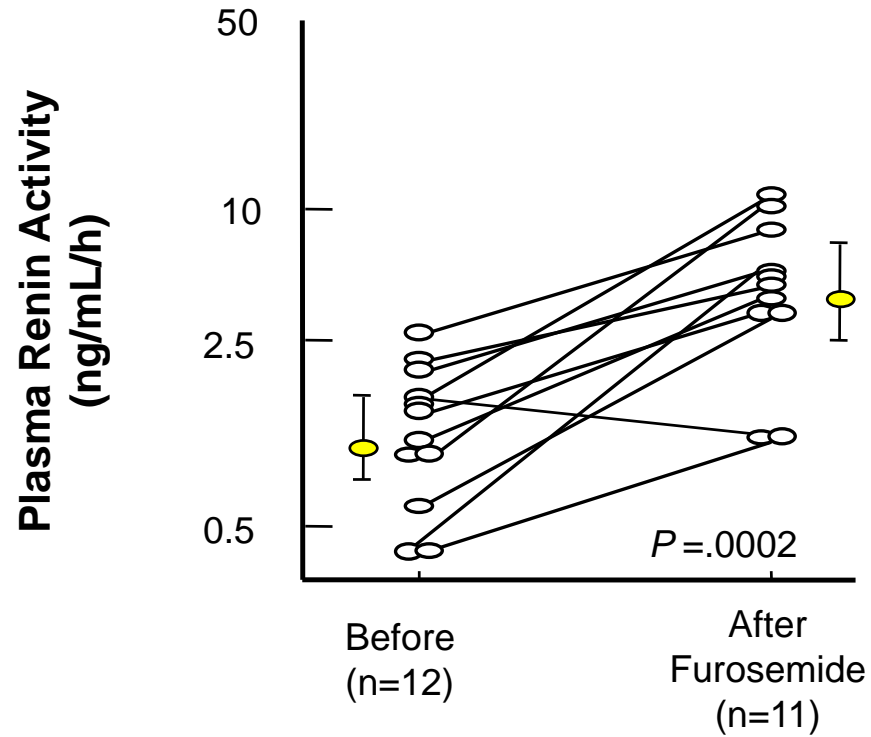
Slow continuous veno-venous ultrafiltration

# Management of Diuretic Resistance



# Potential Effects of diuretics on RAAS

# Furosemide Activates Neurohormonal Systems in Heart Failure



Potential Effects of Torasemide on RAAS ?





Remodeling heart & kidney

# Effects of Loop Diuretics on Myocardial Fibrosis and Collagen Type I Turnover in CHF

Pts with NYHA functional class II to IV CHF received either 10 -20 mg/day oral torasemide (n =19) or 20 to 40 mg/day oral furosemide (n=17), in addition to standard therapy for 8 months. At baseline and after 8 months, right septal endomyocardial biopsies were obtained to quantify collagen volume fraction (CVF). Serum carboxy-terminal peptide of procollagen type I (PIP) and serum carboxy-terminal telopeptide of collagen type I (CITP), indexes of collagen type I synthesis and degradation, respectively, were measured by specific radioimmunoassays.

## RESULTS

In torasemide-treated patients, collagen volume fraction (CVF) decreased from  $7.96 \pm 0.54\%$  to  $4.48 \pm 0.26\%$  ( $p < 0.01$ ), and PIP decreased from  $143 \pm 7$  to  $111 \pm 3$  g/l ( $p < 0.01$ ). Neither CVF nor PIP changed significantly in furosemide-treated patients.

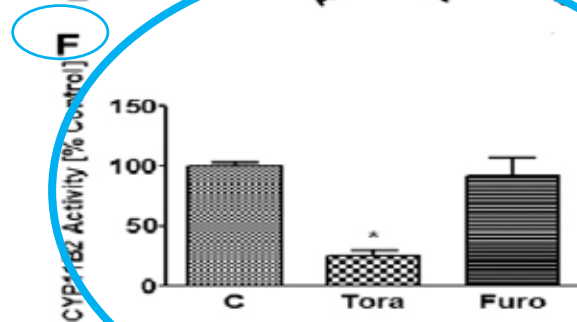
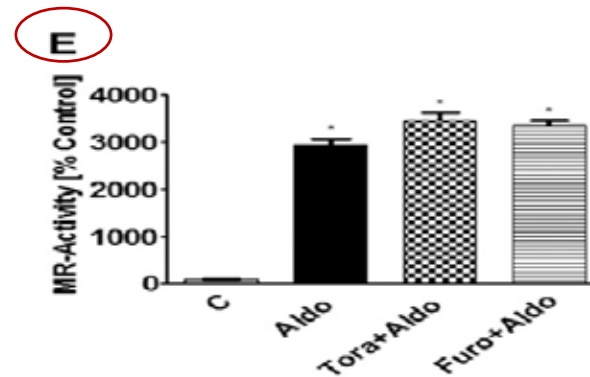
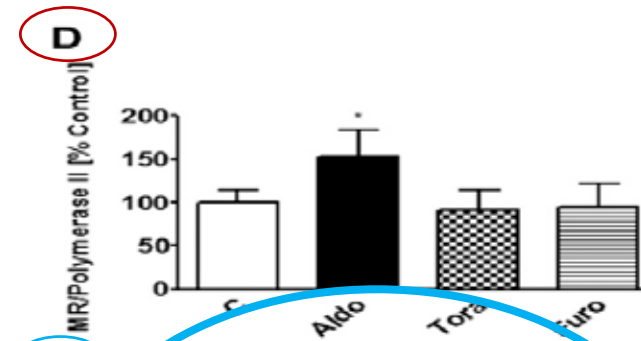
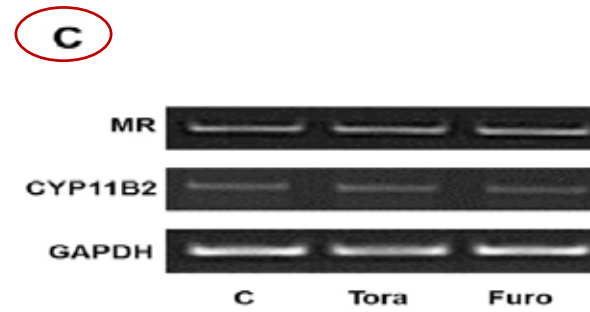
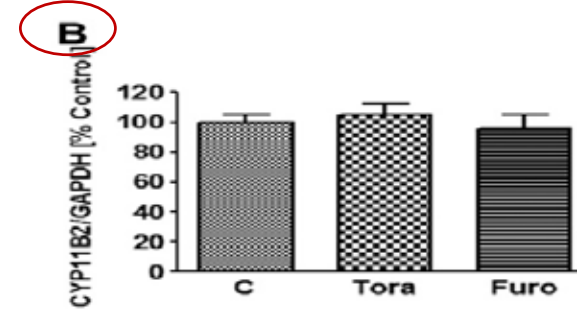
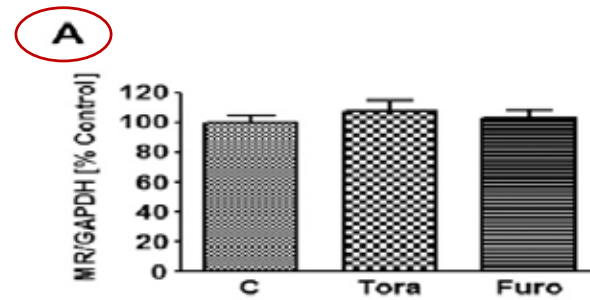
## CONCLUSIONS

These findings suggest that loop diuretics possess different abilities to reverse myocardial fibrosis and reduce collagen type I synthesis in patients with CHF.



# Torsemide Reduces Aldosterone Synthase (CYP11B2) Activity

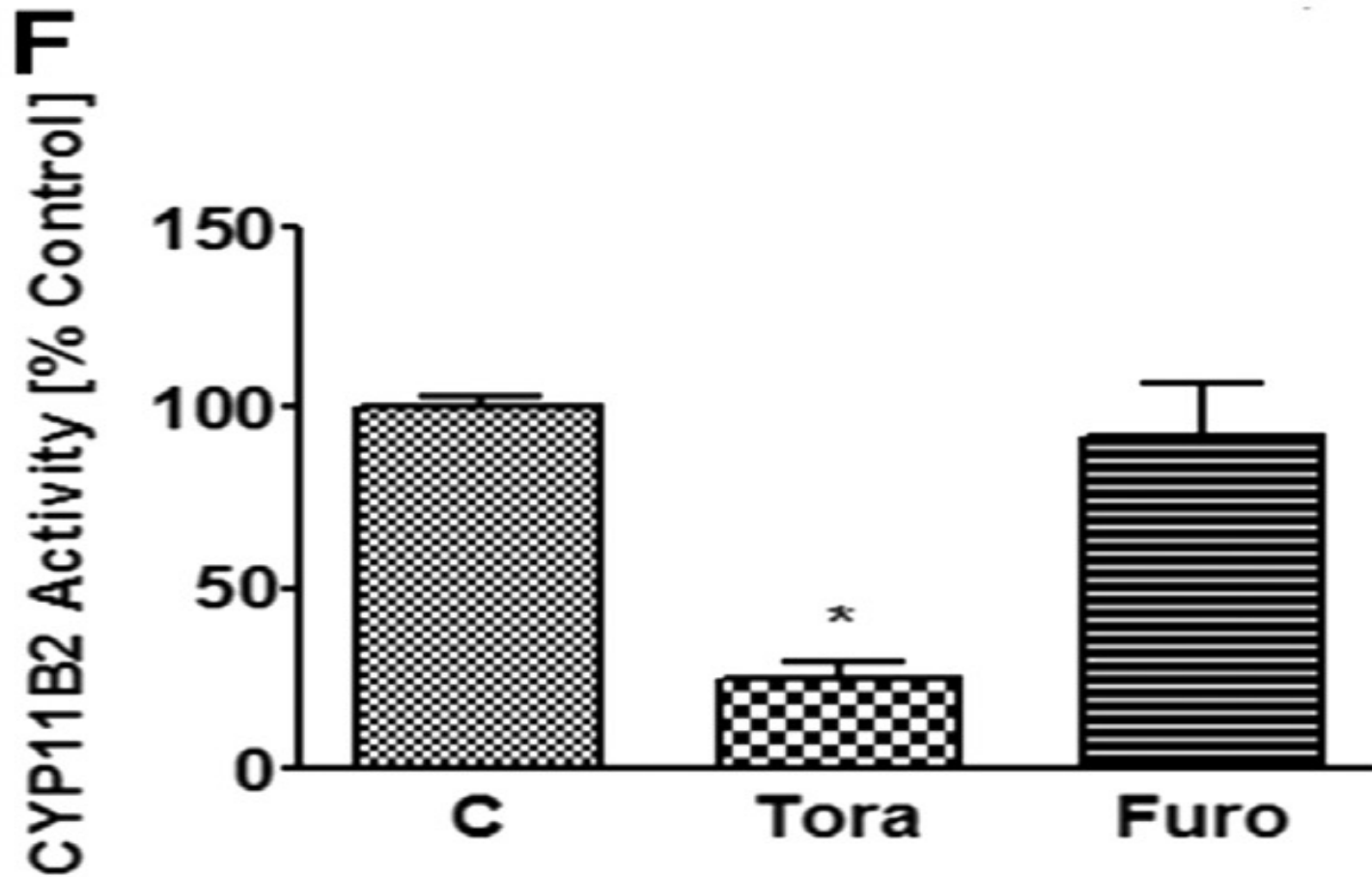
Neonatal rat cardiac fibroblasts  
mRNA expression



Lung fibroblasts (V97MZ cells) deficient of endogenous aldosterone synthase after transfection with human aldosterone synthase

# Loop diuretics

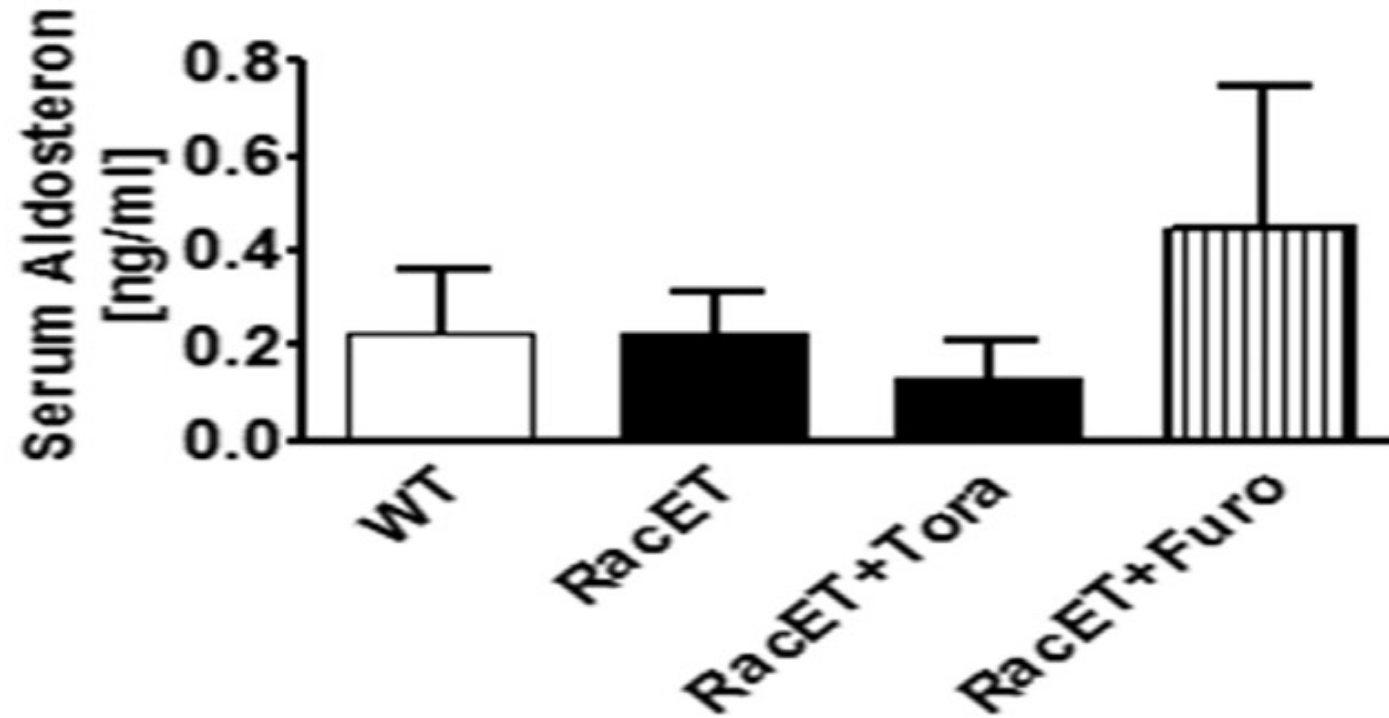
## Aldosterone synthase activity



# Loop diuretics

## Serum aldosterone

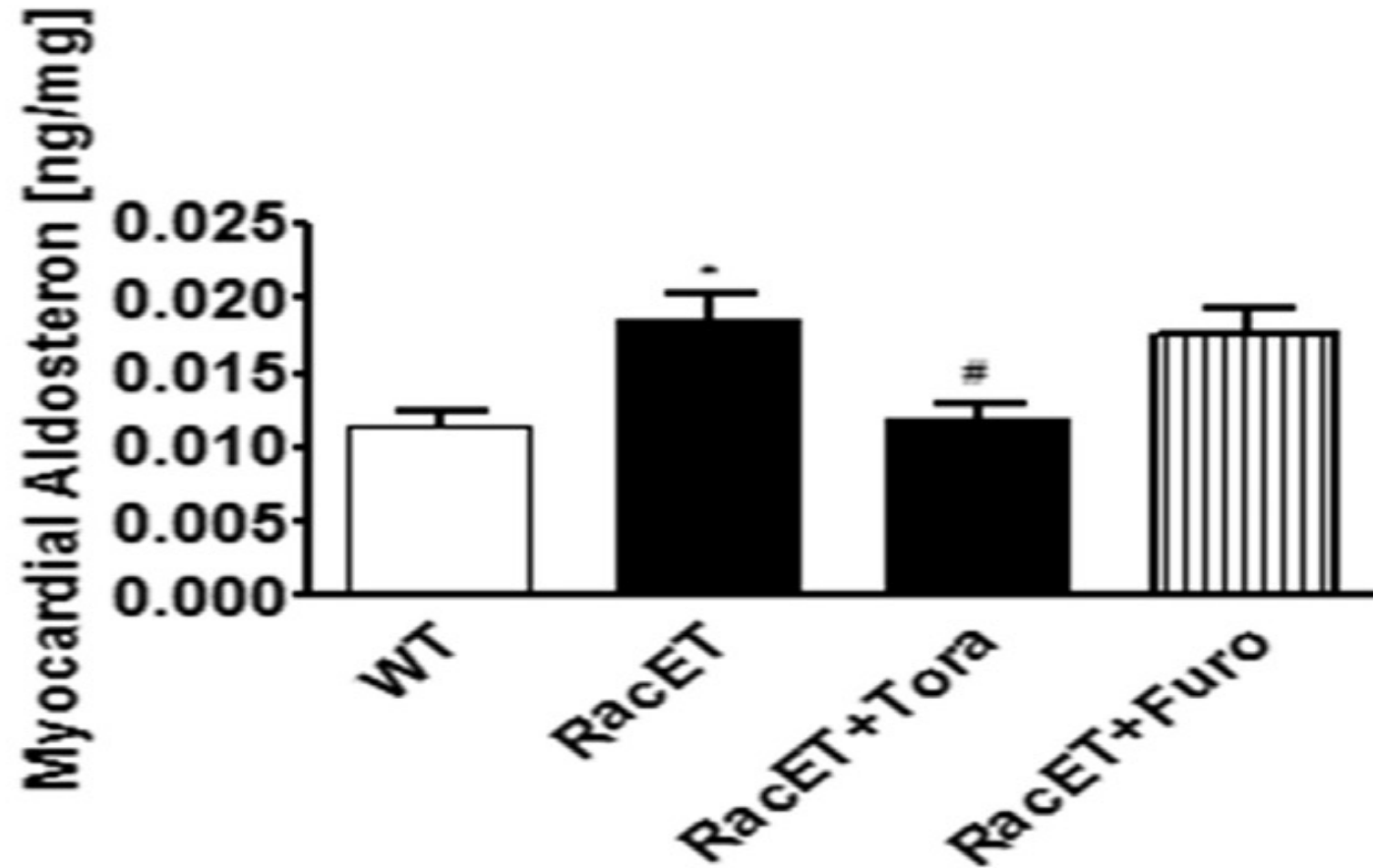
A



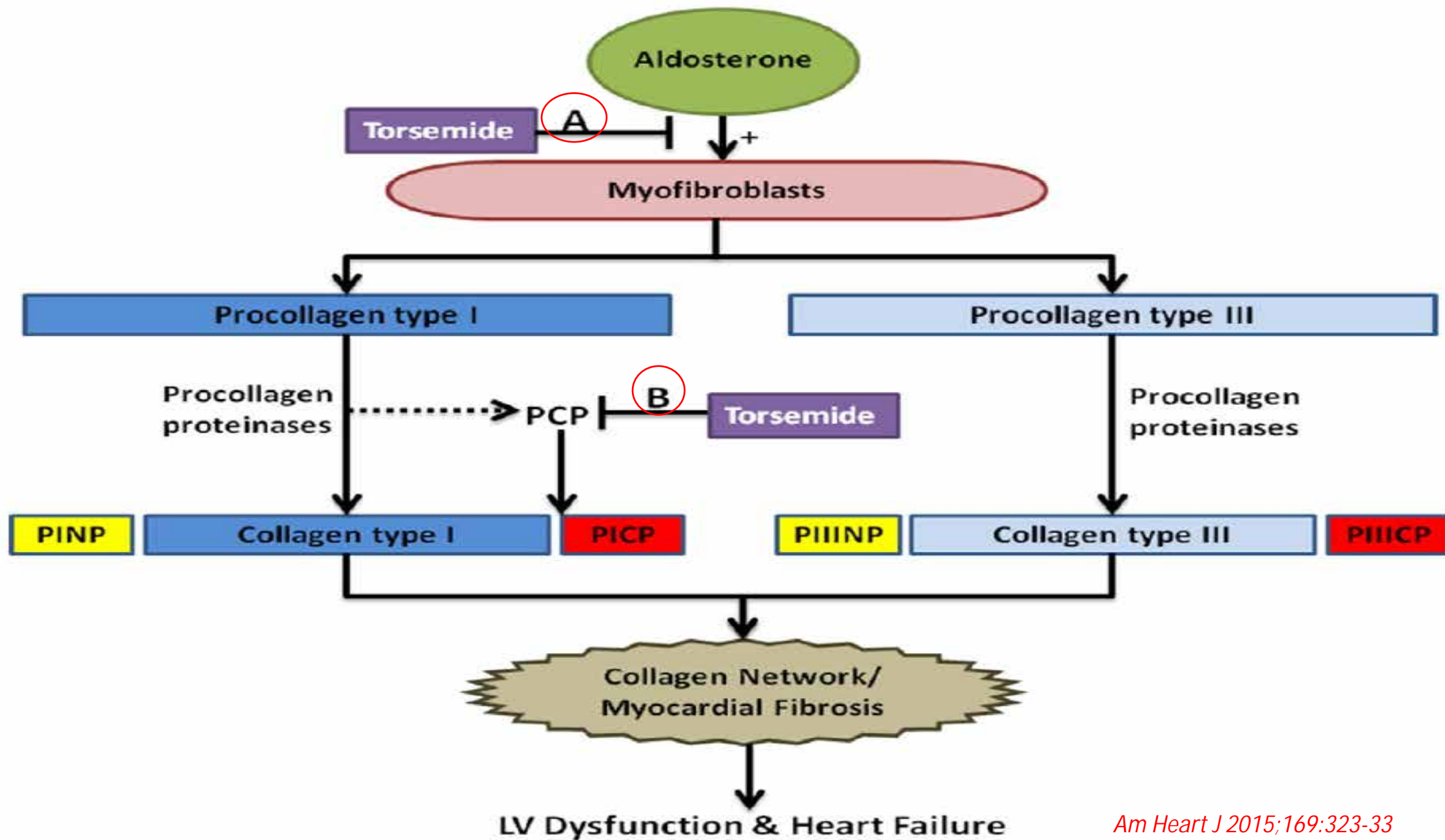
# Loop diuretics

## Myocardial aldosterone

**B**

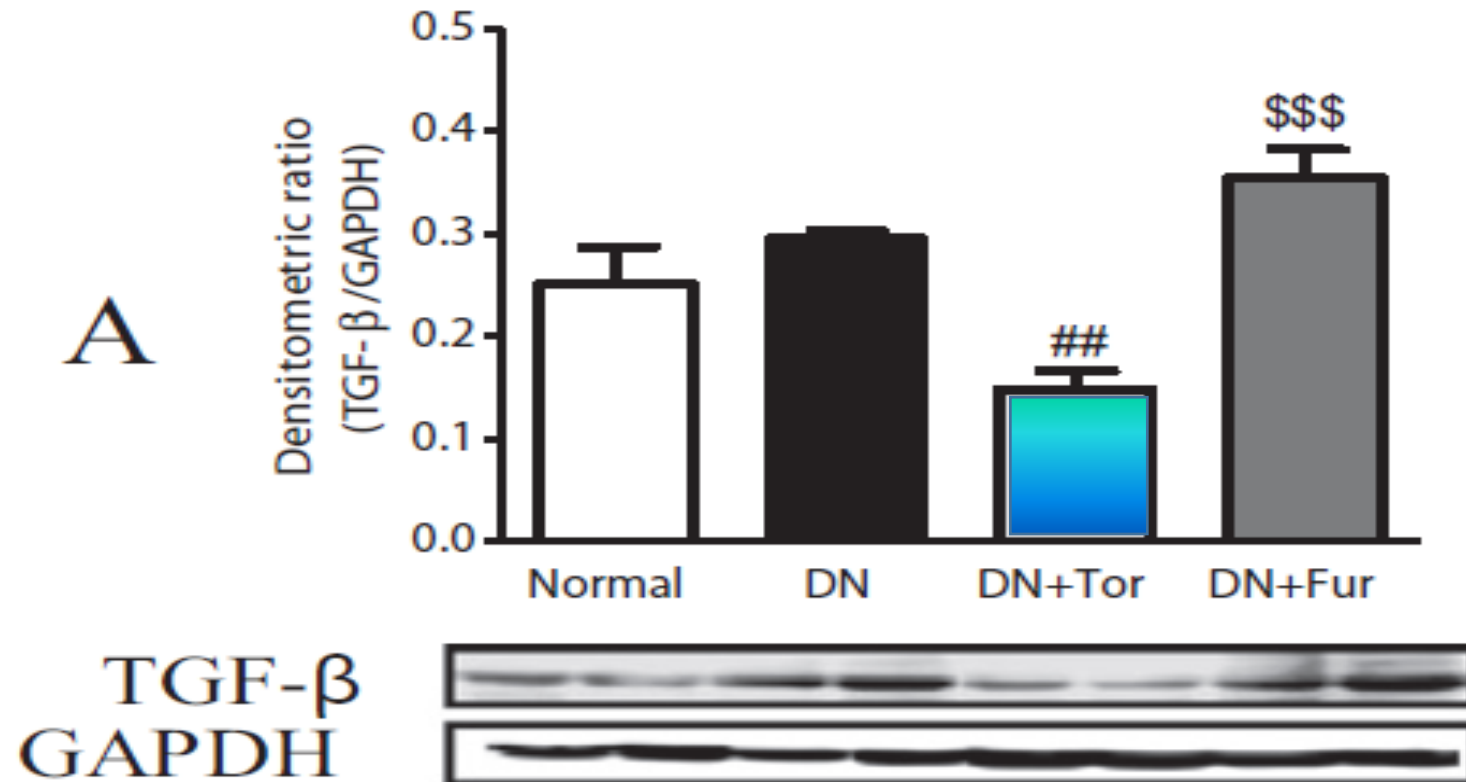


# Potential effects of torsemide on myocardial fibrosis





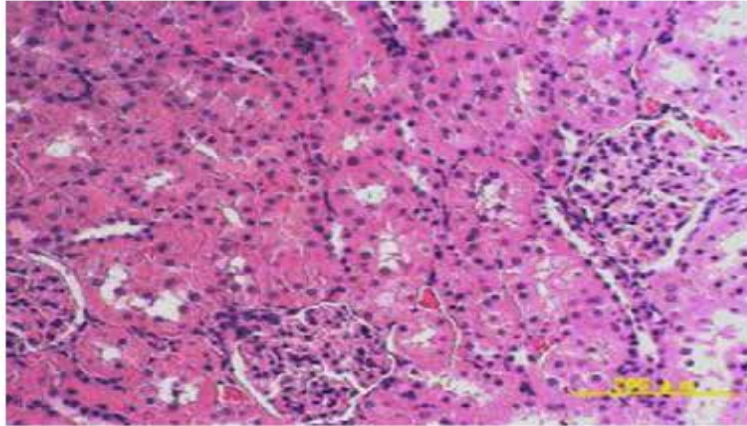
# Loop diuretics: Renal fibrosis



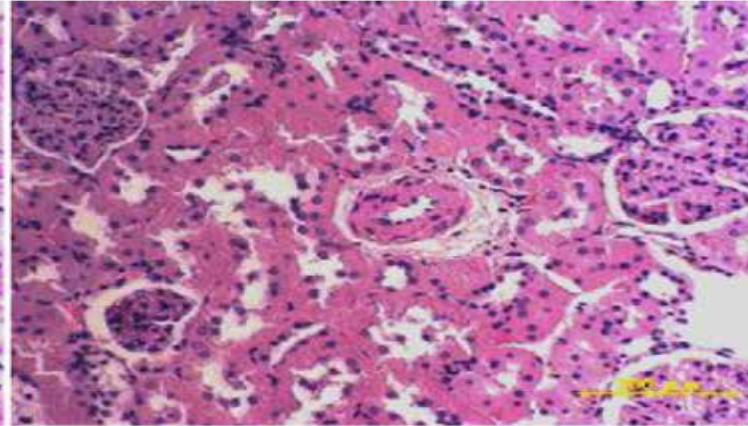
# Loop diuretics

## Renal fibrosis

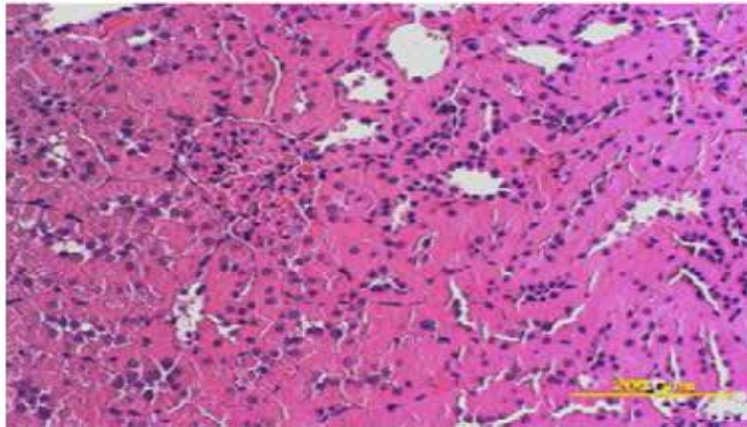
Normal



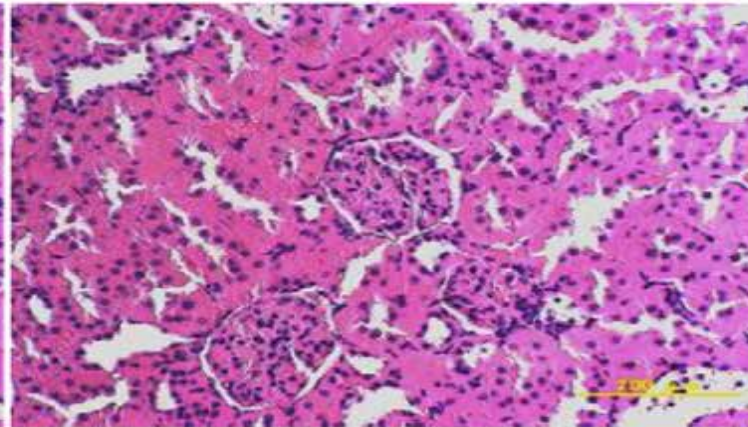
DN



DN+T

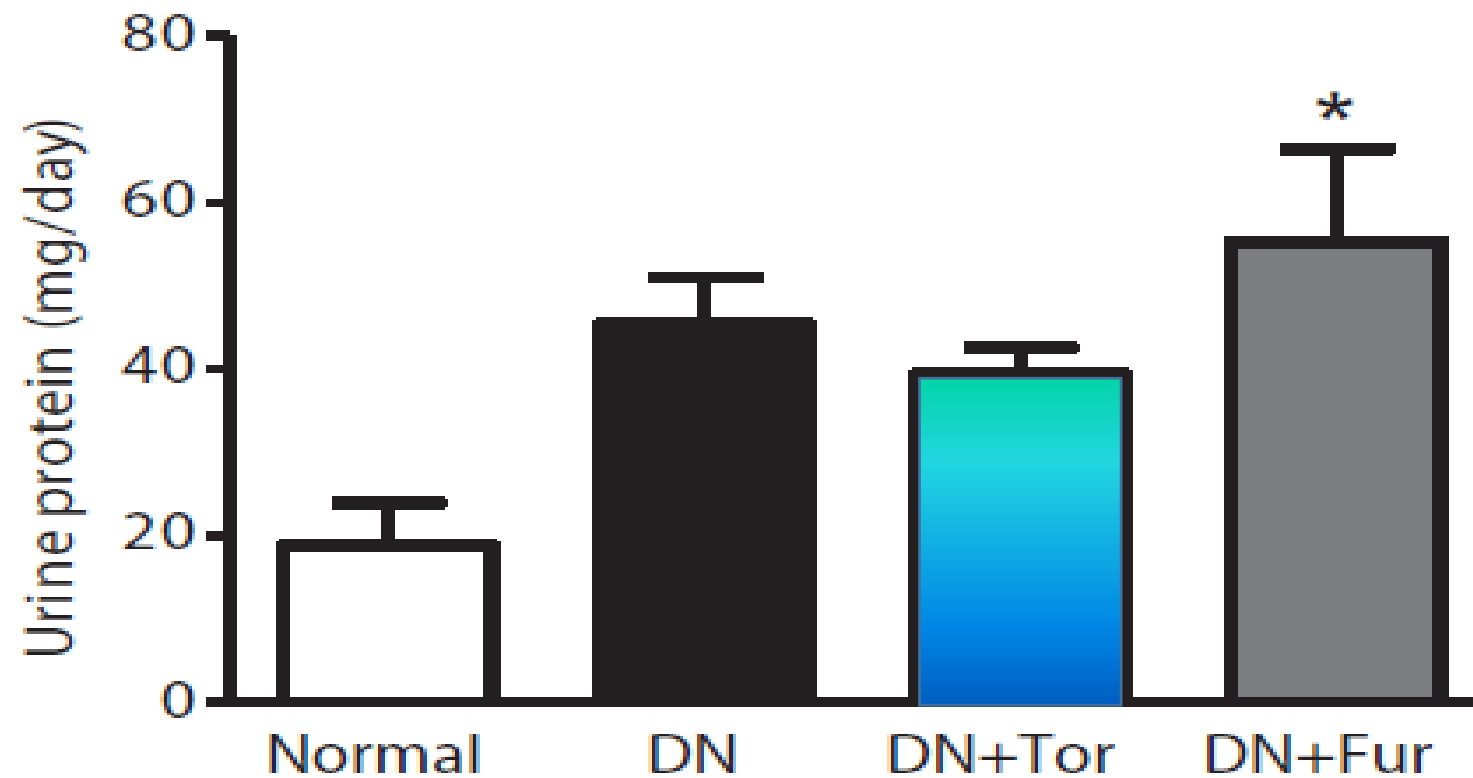


DN+F



# Loop diuretics

## Proteinuria in diabetic nephropathy



**Τορρασεμίδη στην Υπέρταση**

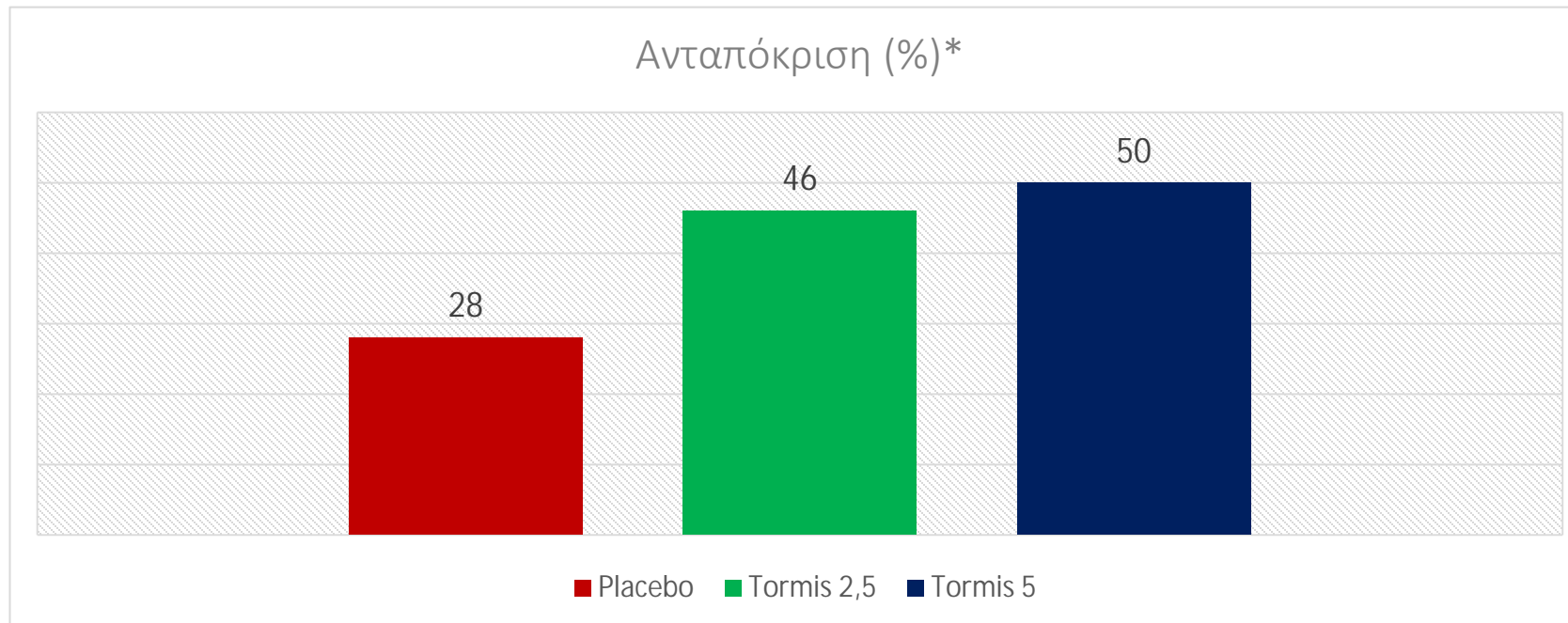
Clinical trials



# Υπέρταση – Μελέτες με Tormis

	Torasemide 2.5mg (n = 47)		Torasemide 5mg (n = 50)	
	start	12 weeks	start	12 weeks
ΣΑΠ	172.1 ± 16.1	158.2 ± 16.2*	169.6 ± 17.2	159.3 ± 13.4*
ΔΑΠ	101.2 ± 3.6	92.6 ± 9.0*	102.2 ± 4.0	92.4 ± 8.7*

\*P<0,05 vs placebo




\*ΔΑΠ≤90mmHg ή Δ≥10%

# Torsemide - Hypertension


147 patients

**Torsemide 2.5-5  
mg**

**13.9  
mmHg**

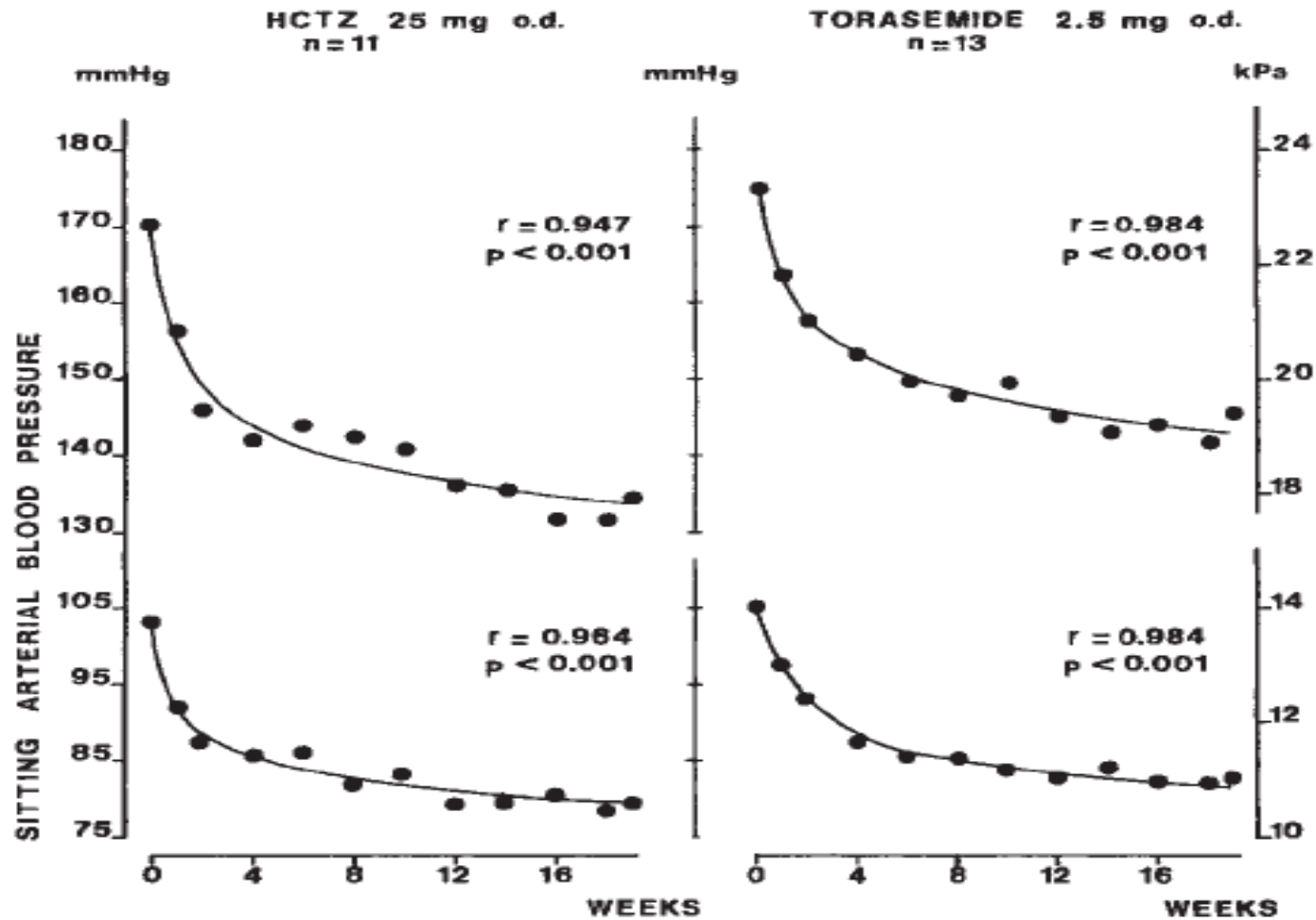
A large green downward-pointing arrow with a black outline, indicating a decrease in blood pressure.

**8.6  
mmHg**

A large red downward-pointing arrow with a black outline, indicating a decrease in blood pressure.

# Hypertension

## Torsemide 2.5mg vs HCTZ 25mg





## Toraseמידe vs thiazides

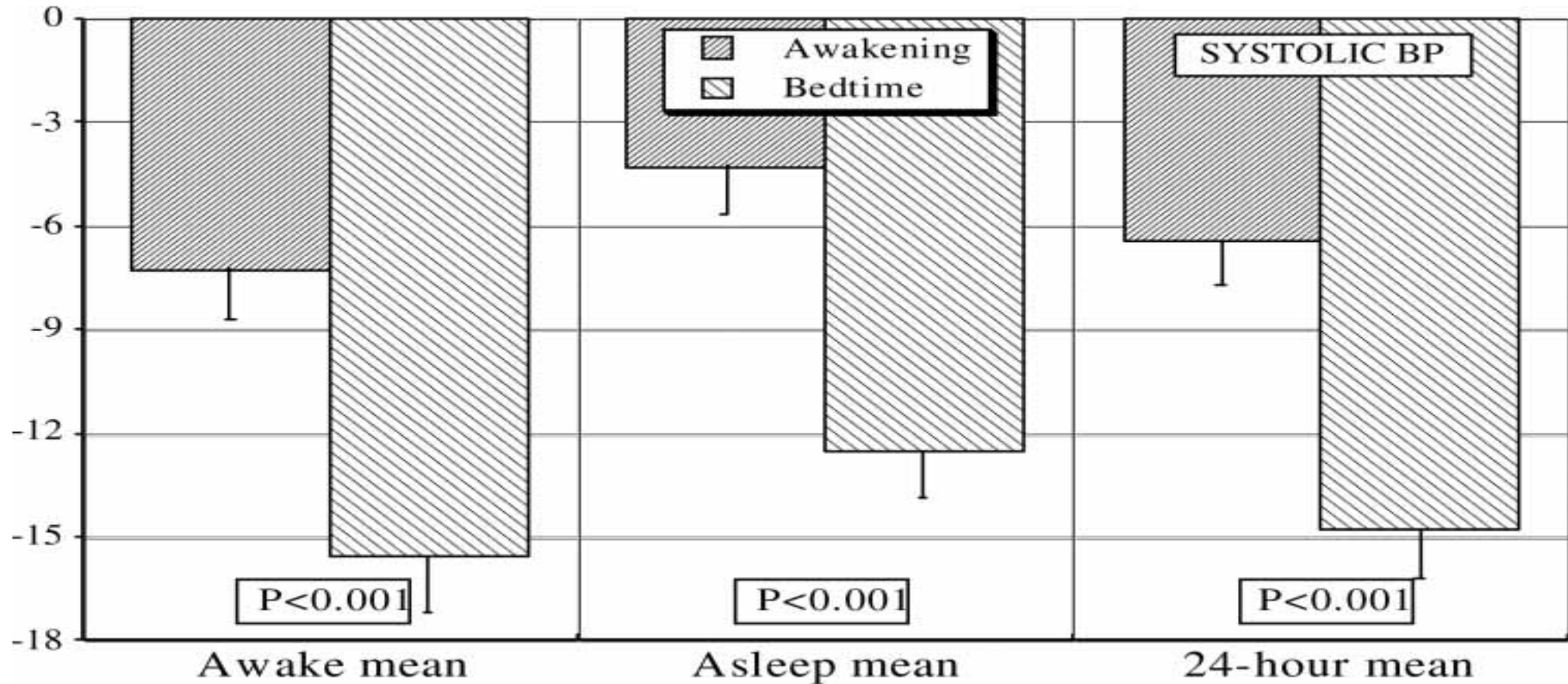
Study drug and dose (mg)	No. of patients	Duration (weeks)	Initial BP/DBP (mm Hg)	Decrease in SBP/DBP (mm Hg) before dose doubling (weeks)	Decrease in SBP/DBP at end-point (mm Hg)
TS 2.5-5	32	12	166/107	-17/-15 (4)	-25/-22
IND 2.5-5	34		164/106	-16/-15 (4)	-28/-22
TS 2.5	13	19	175/105		-27/-21
HCT 25	11		177/103		-42*/-23
TS 2.5	9	8	157/106		-13/-14
CHL 25	9		162/106		-15/-15
Placebo	9		162/103		-2/-1
TS 2.5-5	29	24	165/101	-18/-14 (12)	-17/-14
HCT/T 25/50-50/100	29		168/102	-19/-15 (12)	-23/-17
TS 2.5	41	12	167/100		-17/-13
HCT/T 25/50	43		171/102		-21/-14
TS 2.5-5	72	24	168/103	-17/-13 (10)	-25/-17
HCT/A 50/5-100/0	71		170/103	-25*/-16* (10)	-31/-19

\*P<0,05 vs Tormis



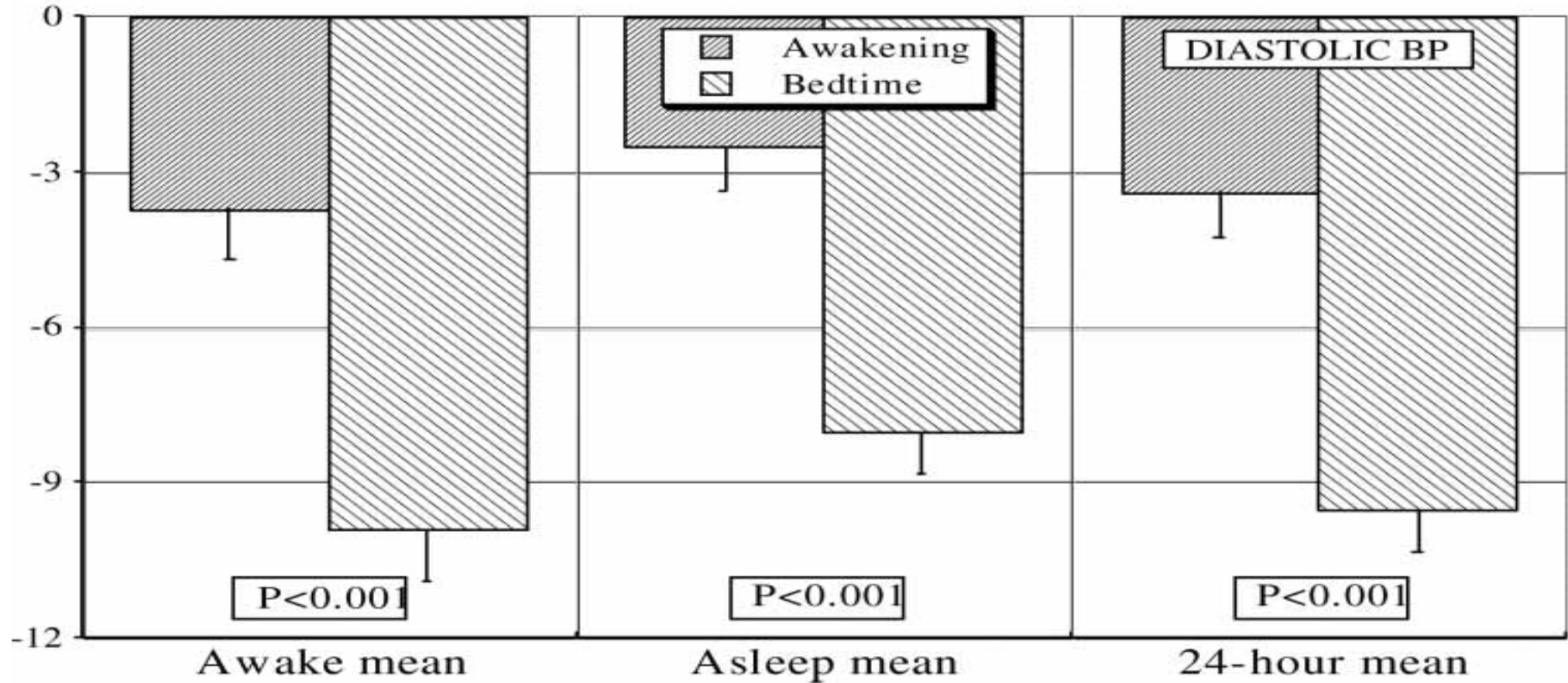
# Torsemide – Hypertension

## ABPM – Morning vs Evening - SBP



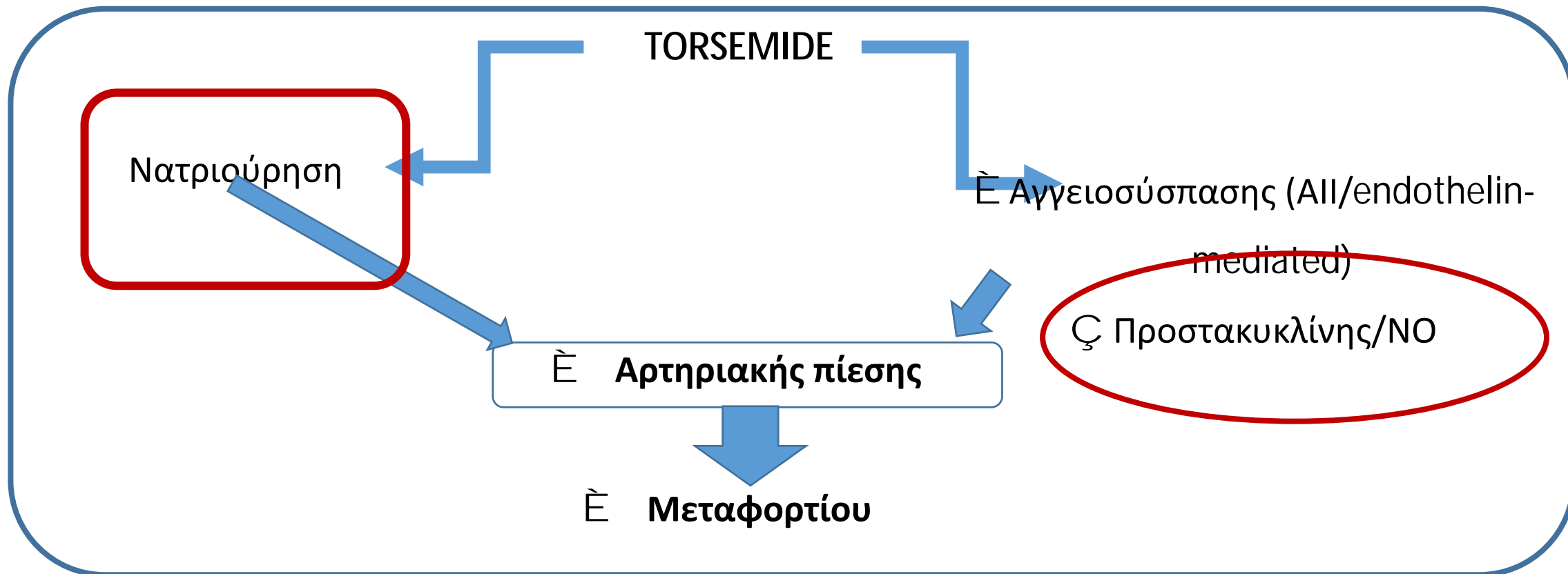
# Torasemide – Hypertension

## ABPM – Morning vs Evening - DBP



# Pathophysiology of BP reduction & electrolytes disturbances

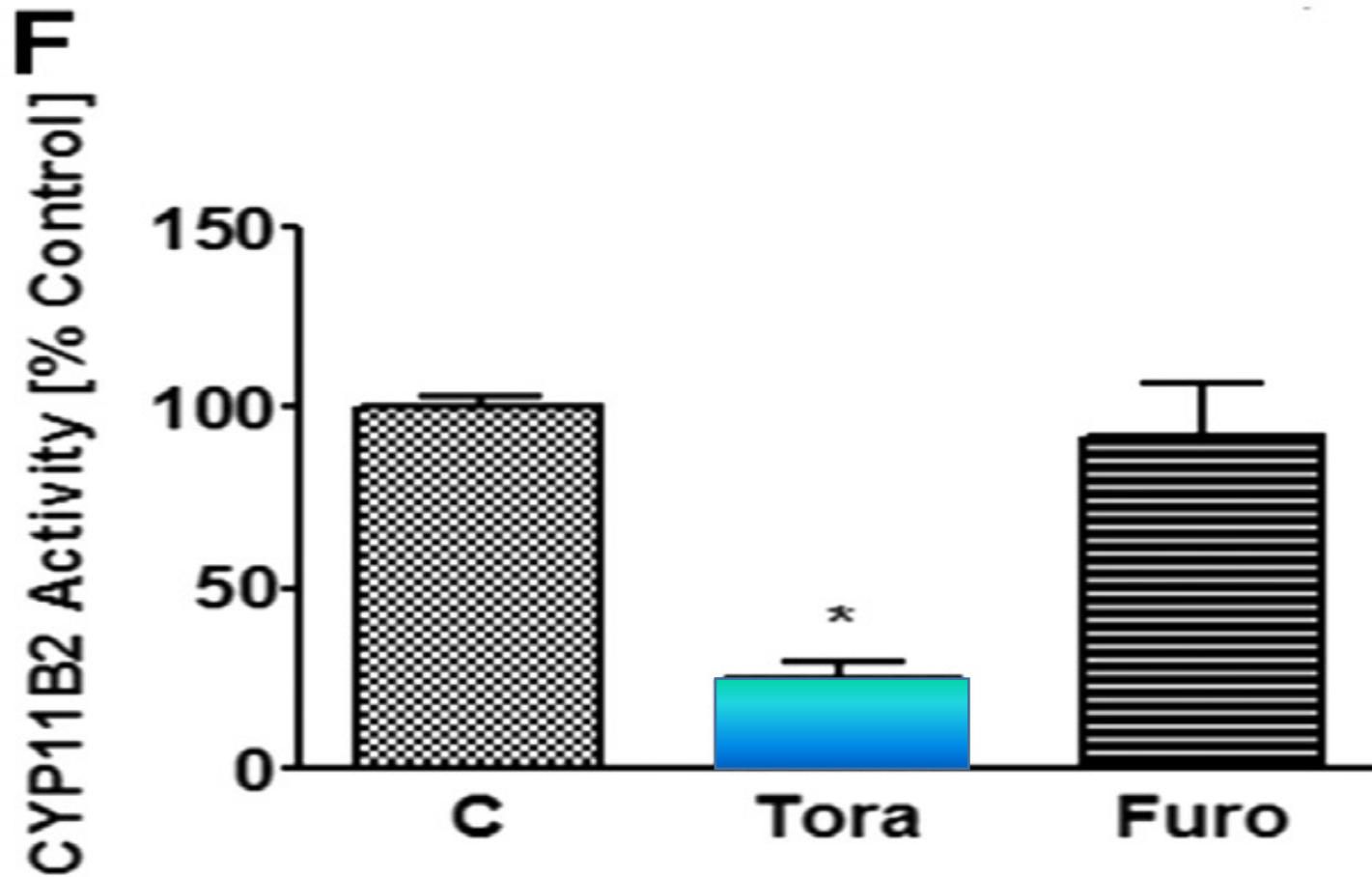
## TORSEMIDE ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ/ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ





# Loop diuretics

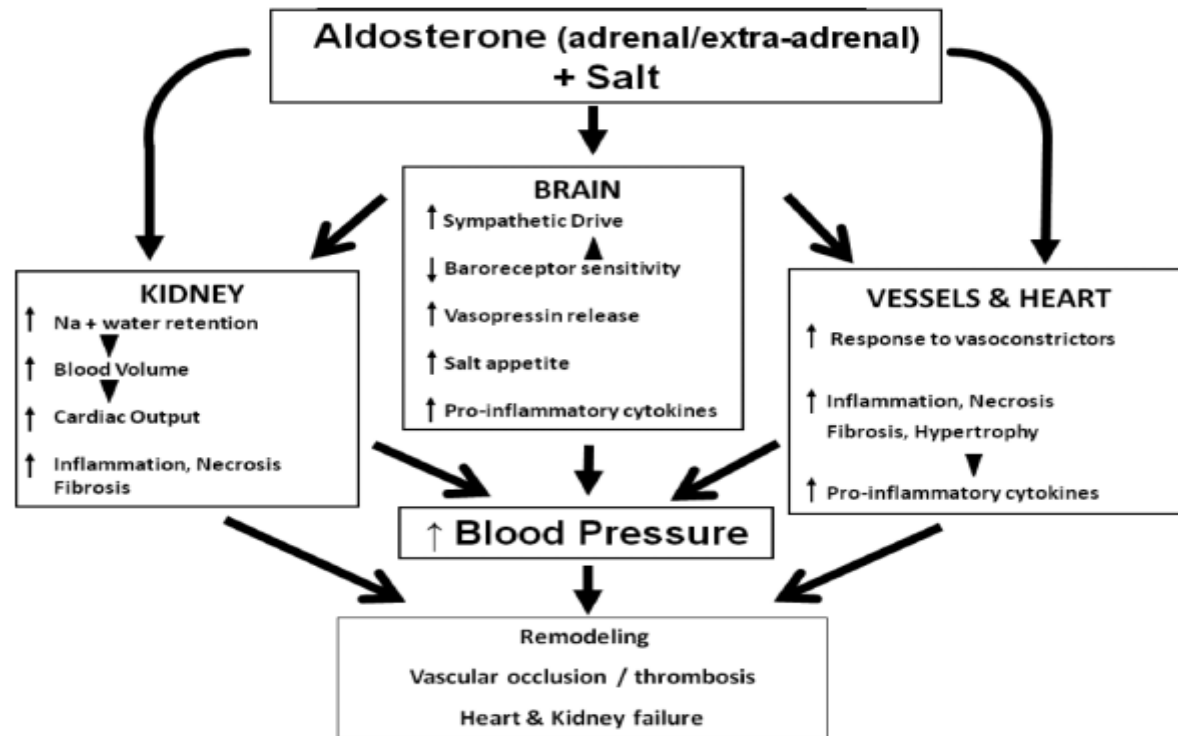
## Aldosterone synthase activity





# The role of mineralocorticoid action in the brain in salt-sensitive

## hypertension



### Aldosterone

acts directly and indirectly upon

on the kidney, heart, vessels

and brain, and in excess

mediates hypertension and

organ failure. In the brain,

aldosterone stimulates sympathetic

drive, vasopressin release, salt

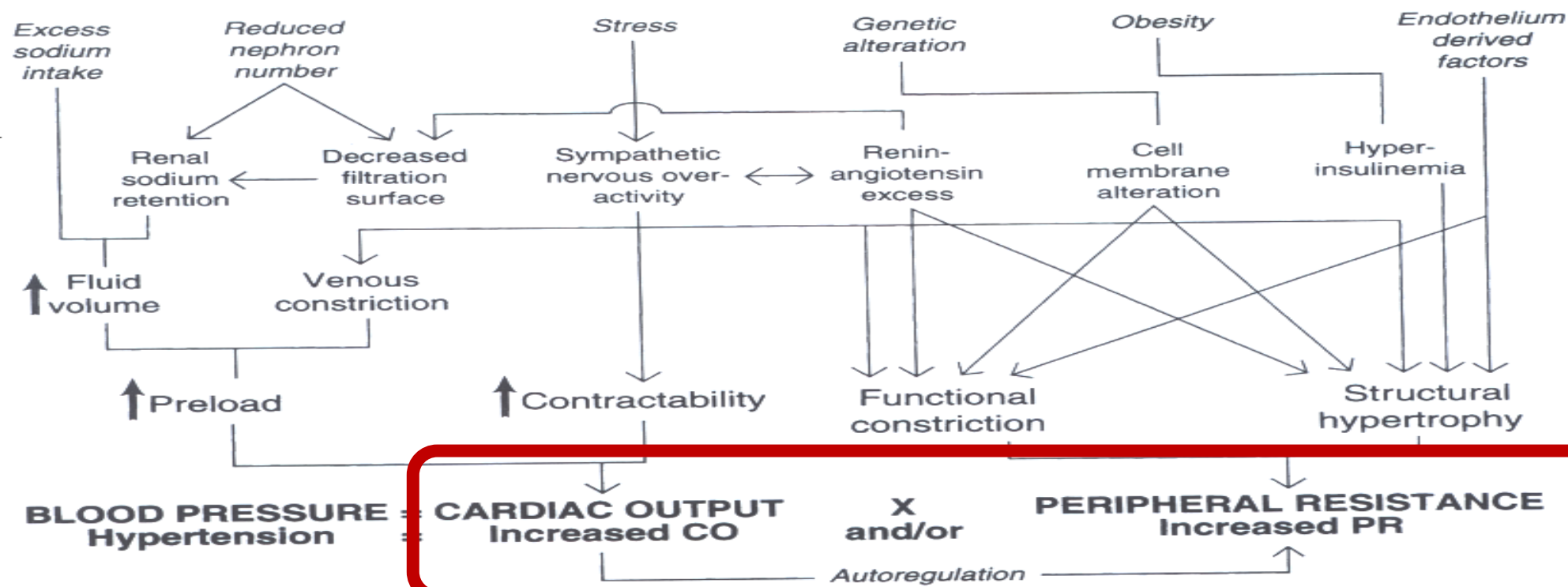
appetite, and pro-inflammatory

cytokines, whereas it

decrease baroreceptor sensitivity.



## Παράγοντες που επηρεάζουν τη βασική εξίσωση της υπέρτασης



**FIG. 3-3.** Some of the factors involved in the control of blood pressure that affect the basic equation: blood pressure = cardiac output × peripheral resistance.

blood pressure = cardiac output × peripheral resistance  
 FIG. 3-3. Some of the factors involved in the control of blood pressure that affect the basic equation:

# Αντιαλδοστερονική δράση Τορασεμίδης

- Ιδιότητες ανταγωνιστή της δράσης της αλδοστερόνης – μείωση της έκκρισης της (αντίθετα η φουροσεμίδα αυξάνει τα επίπεδα και τη δραστηριότητα της αλδοστερόνης)

Torsemide



È δράσης της αλδοστερόνης

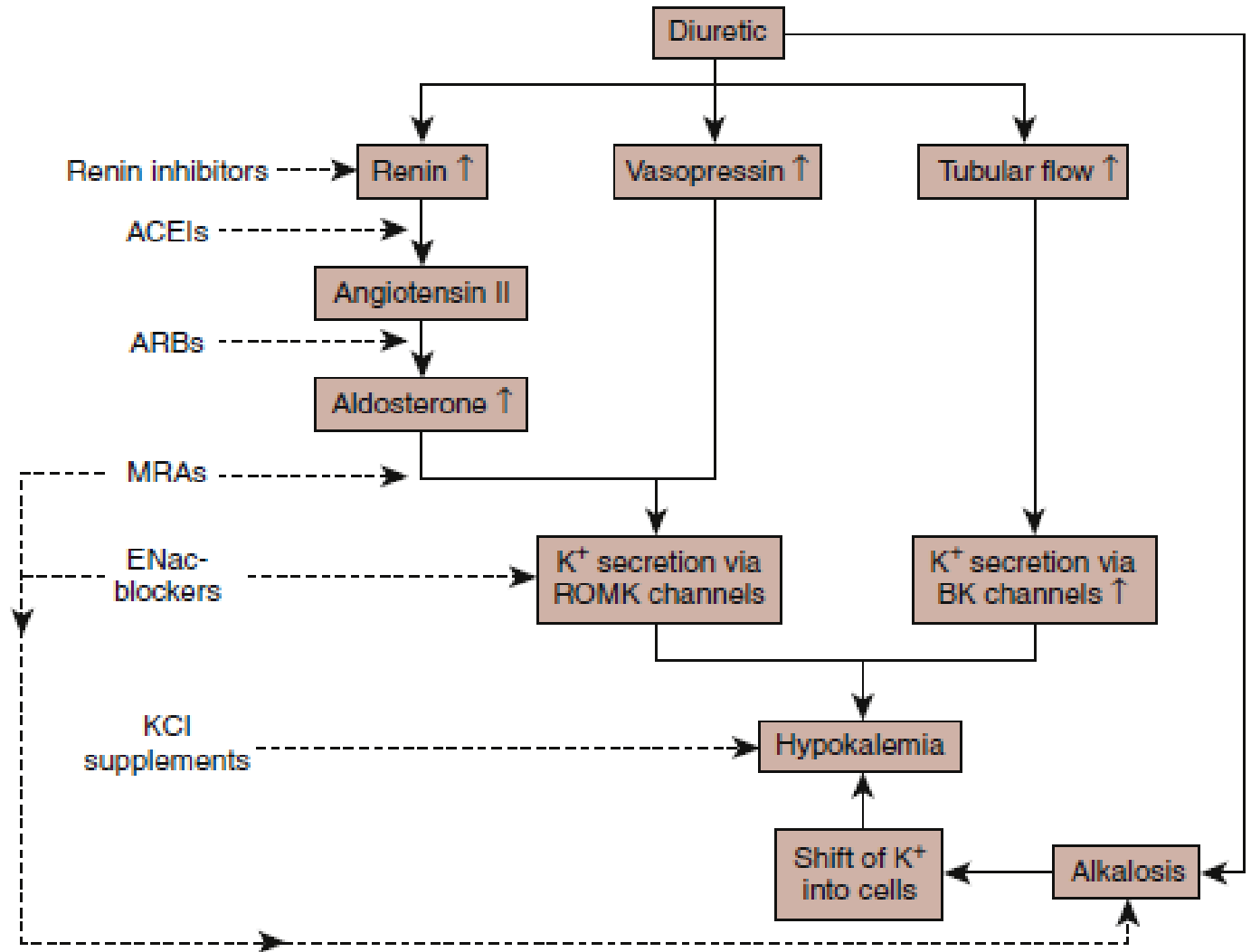


È καλιούρησης

# Diagrammatic representation of mechanisms that increase K<sup>+</sup> excretion

by the collecting ducts or partition K<sup>+</sup> into

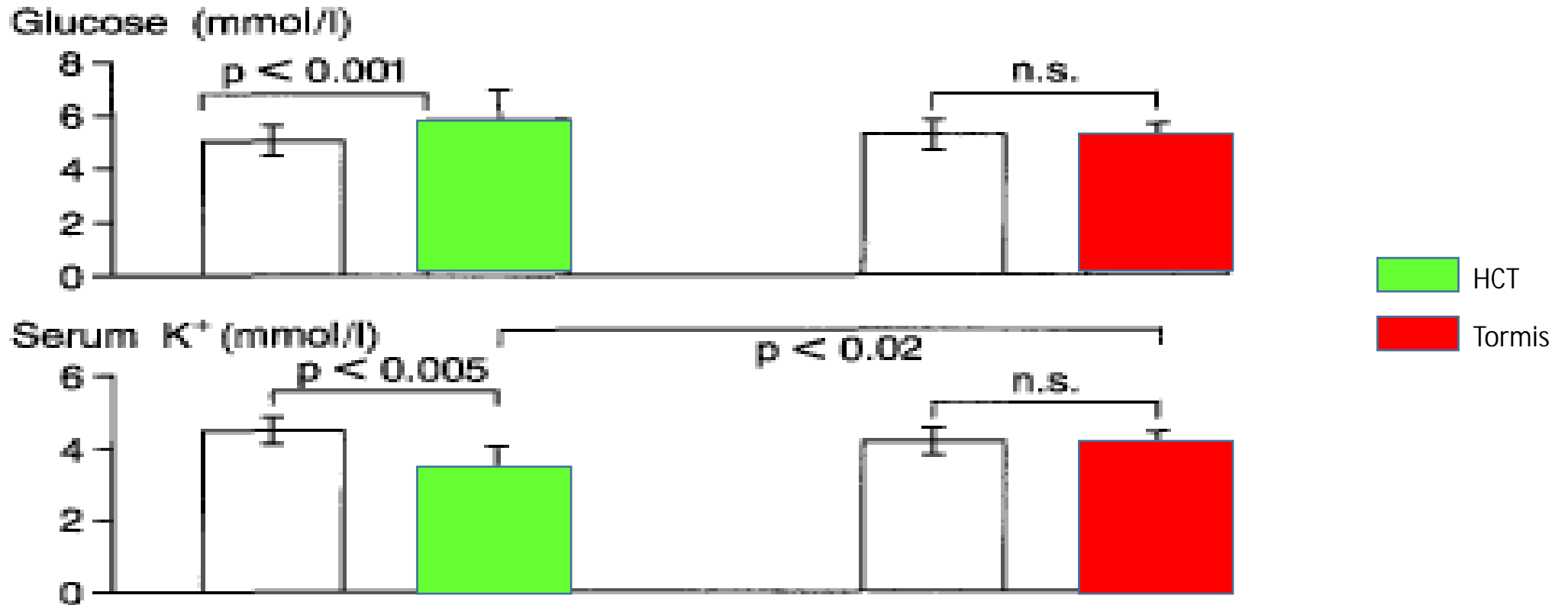
cells during therapy with a thiazide or loop diuretic



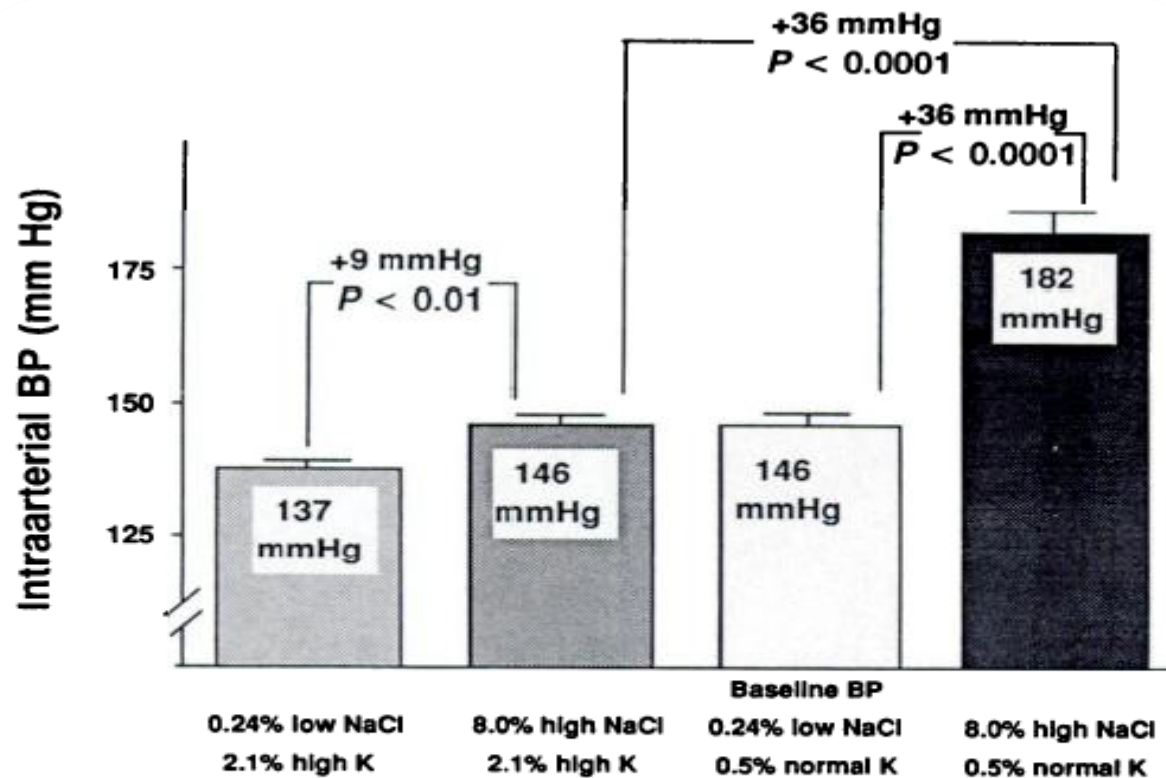
Strategies for prevention or treatment (*dashed lines*) with direct renin inhibitors, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin receptor blockers (ARBs), mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs; e.g. spironolactone), ENaC-blockers (amiloride or triamterene), or KCl supplements.

# Η τορασεμίδη διατηρεί καλύτερα επίπεδα Καλίου σε σύγκριση με την ΗCT

Διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη  
24 ηλικιωμένοι HTN, 19 εβδομάδες, ΔΑΠ έναρξης= 100-115  
T2,5mg vs HCT 25mg



# Dietary sodium chloride and potassium have effects on the pathophysiology of hypertension in humans and animals<sup>1-3</sup>



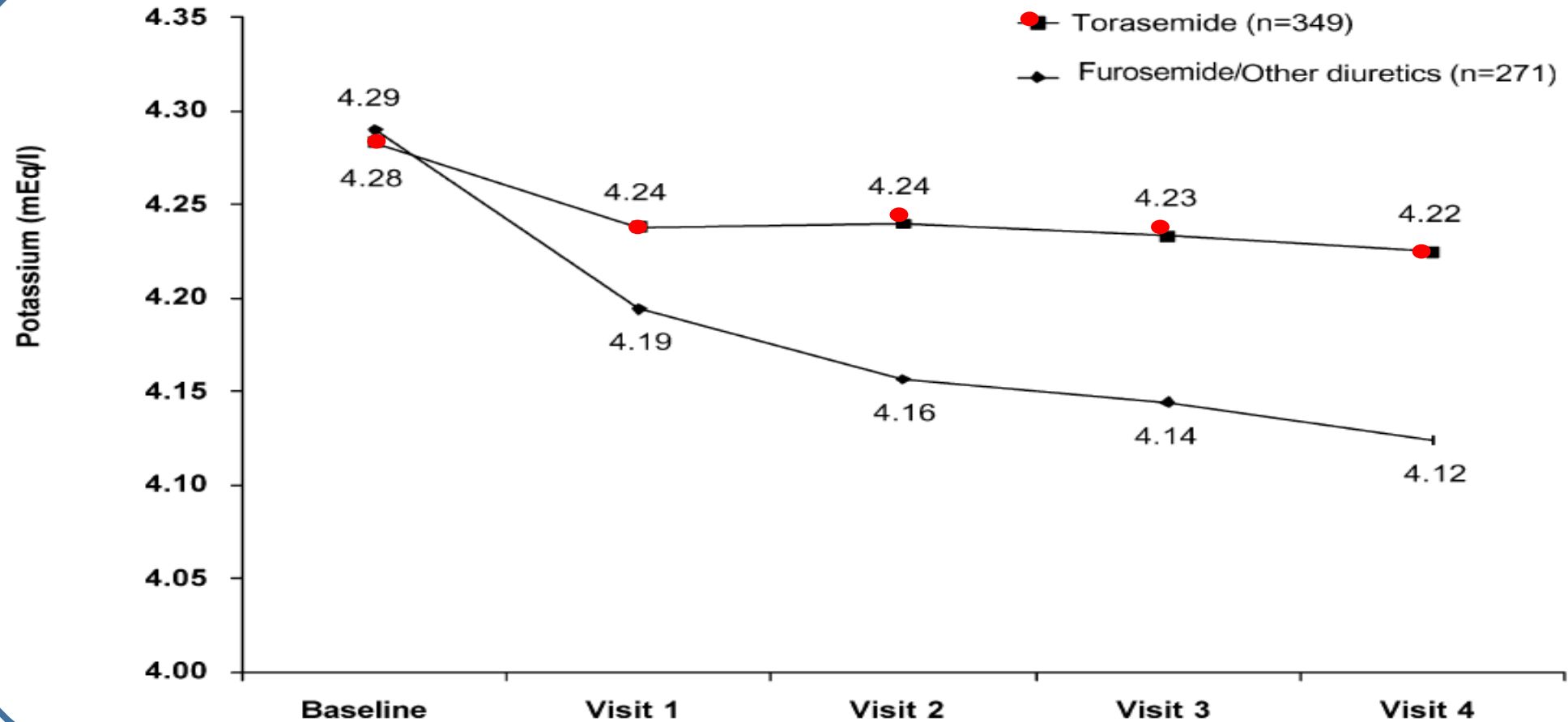
**FIGURE 2.** Effect of dietary potassium concentrations on the susceptibility to NaCl-induced hypertension in Charles River spontaneously hypertensive rats after 4 wk of diets. BP, blood pressure.  $n = 20$  (low NaCl, high K), 20 (high NaCl, high K), 20 (low NaCl, normal K), and 33 (high NaCl, normal K).

high-potassium diet

reduces the rise of blood pressure caused by a high-NaCl diet,

Am J Clin Nutr 1997;65:606S

# The TORIC Study: Mean Serum Potassium Levels





# Urinary Potassium Is a Clinically Useful Test to Detect a Poor Quality Diet<sup>1,2</sup>

	Low	Normal	<i>P</i> -value
<i>n</i>	109	111	
BMI, <sup>2</sup> <i>kg/m</i> <sup>2</sup>	28.4 ± 6.2	26.5 ± 4.8	0.01
Systolic BP, <sup>3</sup> <i>mm Hg</i>	124.0 ± 17.8	122.1 ± 16.9	0.42
Diastolic BP, <sup>3</sup> <i>mm Hg</i>	76.6 ± 12.5	73.8 ± 11.3	0.08
Heart rate, <sup>3</sup> <i>beats/min</i>	78.4 ± 13.1	73.9 ± 11.8	0.008

<sup>1</sup> Values are means ± SD.

<sup>2</sup> Adjusted for age, gender, ethnicity, education, energy intake, and urinary creatinine excretion.

<sup>3</sup> Adjusted for age, gender, ethnicity, BMI, education, energy intake, and urinary creatinine excretion. BP, Blood pressure.

Mente, J. Nutr. 139: 743–749, 2009.

## Loop diuretics

### Life quality

Average cumulated number of mictions after diuretic intake (global value over 9 months)

Time after diuretic intake	Torasemide ( <i>n</i> = 122)	Furosemide ( <i>n</i> = 115)	<i>P</i> value
First 3 h	2.75 ± 2.14	3.36 ± 2.15	< 0.001
First 6 h	4.23 ± 3.24	4.85 ± 2.91	< 0.001
First 12 h	5.61 ± 4.17	6.45 ± 3.81	< 0.001

# Επίδραση στις μεταβολικές παραμέτρους

Δεν υπάρχουν μακράς διάρκειας θεραπείας μελέτες με διουρητικά αγκύλης για την αποτίμηση της επίδρασής τους στον μεταβολισμό

Το Torsemid στο δοσολογικό εύρος 2,5 – 5mg δεν επηρεάζει σημαντικά τη

γλυκόζη ενώ τα θειαζιδικά διουρητικά αύξησαν σημαντικά τη γλυκόζη

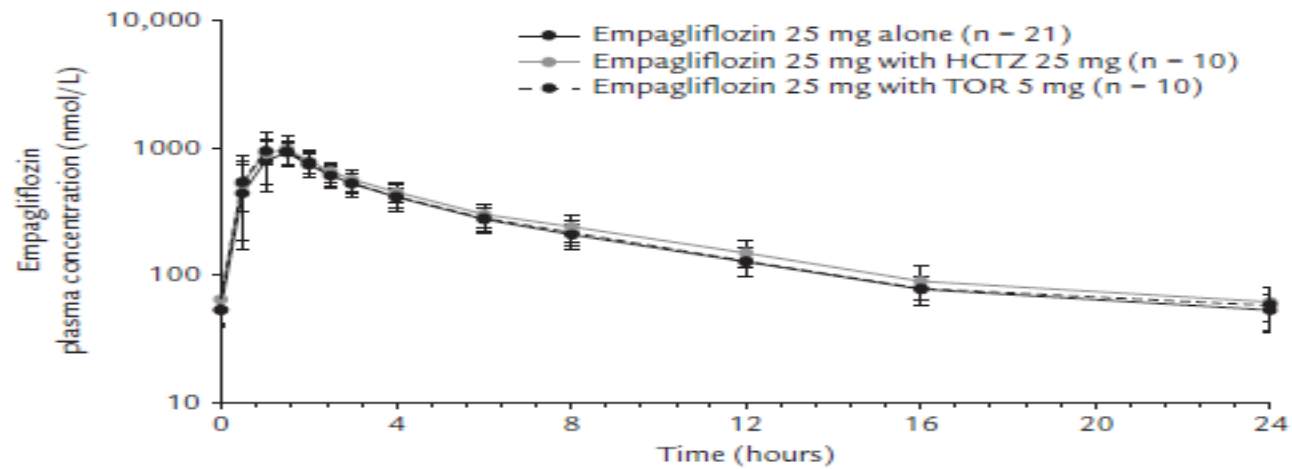
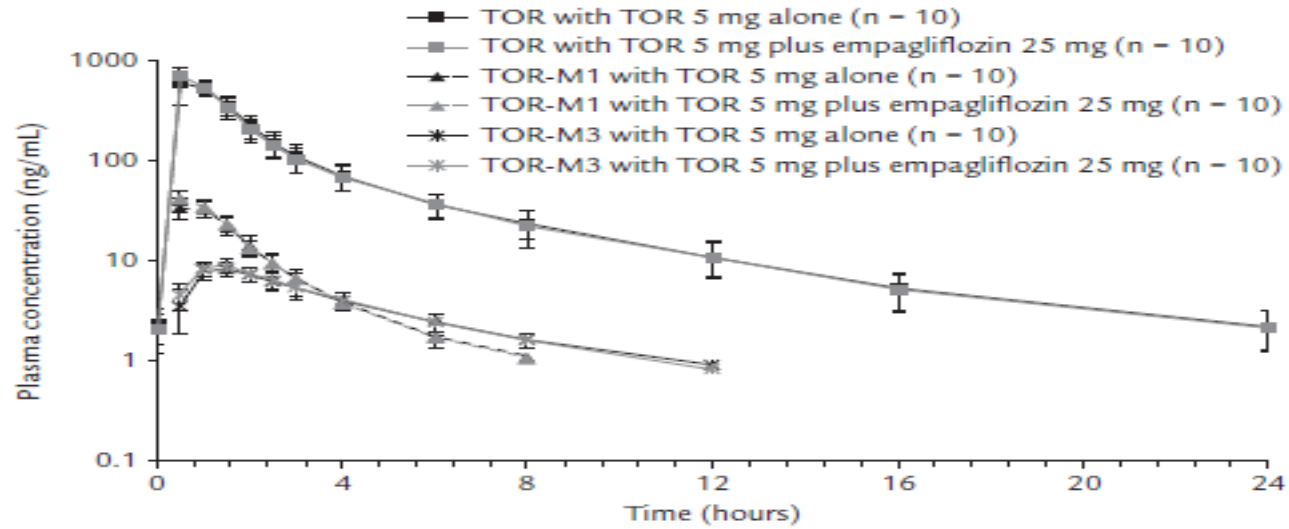
Achhammer I, Metz P., Drugs 1991; 41 (3)

40mg Torsemid επί 21 ημέρες δεν επηρέασαν τη γλυκόζη νηστείας. Δεν Παρατηρήθηκε διαφοροποίηση της Ολικής, LDL και HDL χοληστερόλης

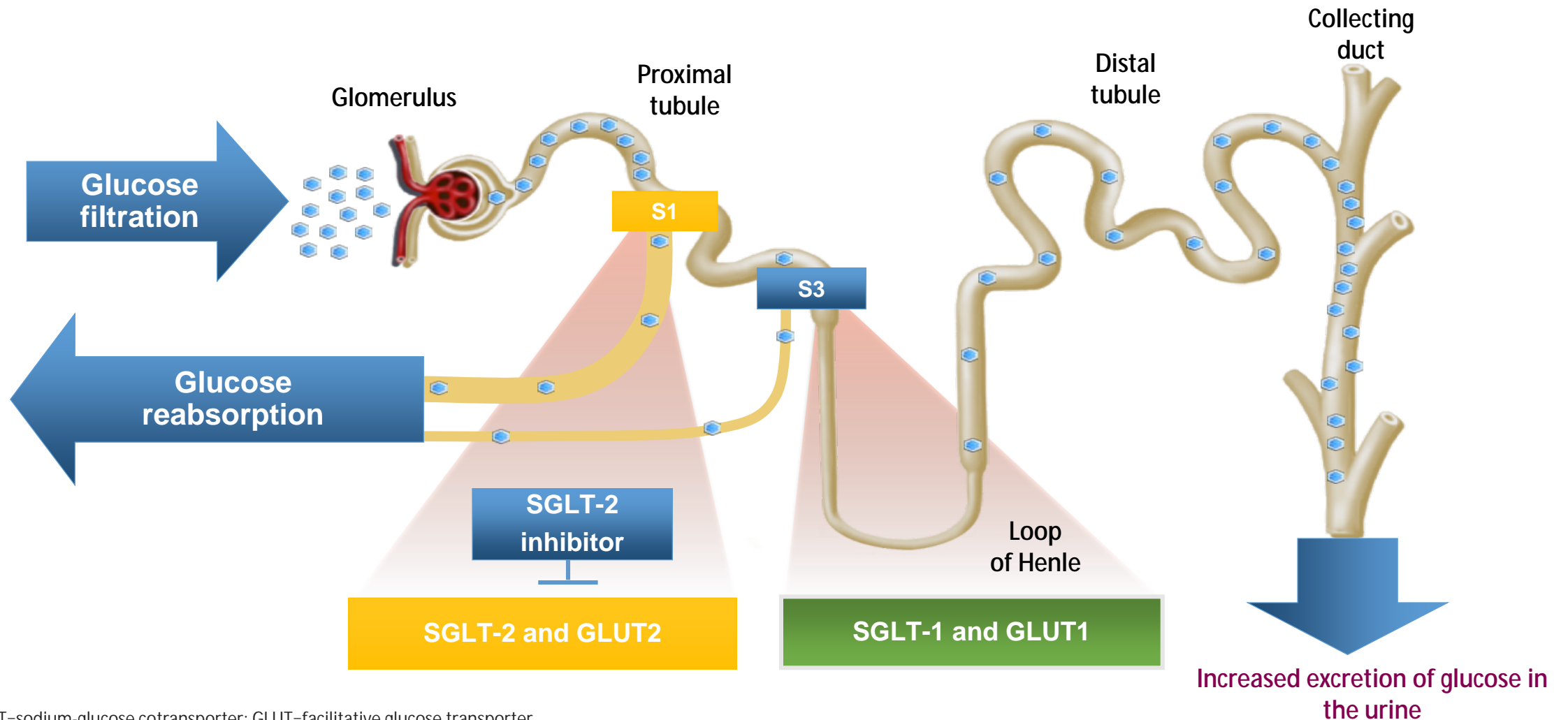
Ambroes Y. et al, Eur J Clin Pharmacol 1986; 31 suppl: 1-7

# Torasemide – SGLT2i

## No interaction

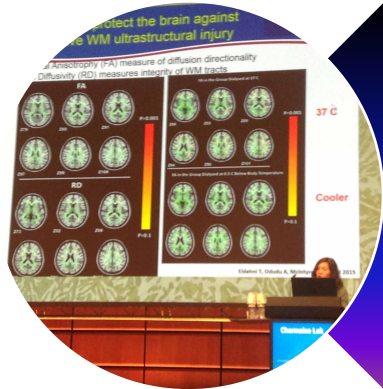


# Inhibition of SGLT-2 in the Kidney Leads to Urinary Glucose Excretion in Patients With Type 2 Diabetes<sup>1,2</sup>



SGLT=sodium-glucose cotransporter; GLUT=facilitative glucose transporter.

1. Abdul-Ghani MA et al. *Endocr Pract.* 2008;14:782-790.
2. Bays H. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:671-681.



# Διουρητικά και Θνητότητα

# Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study

Juan Cosin<sup>a</sup>, Javier Díez<sup>b,\*</sup>, on behalf of the TORIC investigators

Open-label, non-randomised, post-marketing surveillance trial.

1.377 patients with NYHA class II–III CHF who received diuretic therapy with torasemide 10 mg/day orally (n=778) vs. patients who received furosemide 40 mg/day orally (n=527) or other diuretics (n=72) on top of their existing standard CHF therapy for 12 months. Besides safety and tolerability, efficacy was assessed by documentation of mortality, morbidity, functional class and serum potassium levels every 3 months.

- **Functional improvement** (P=0.00017) and a **lower incidence of abnormal serum potassium levels** (P=0.013) were observed in patients receiving torasemide as compared to those receiving furosemide/other diuretics.

# Torsemide in chronic heart failure: results of the TORIC study

Juan Cosin<sup>a</sup>, Javier Díez<sup>b,\*</sup>, on behalf of the TORIC investigators

Open-label, non-randomised, post-marketing surveillance trial.

1.377 patients with NYHA class II–III CHF who received diuretic therapy with torsemide 10 mg/day orally (n=778) vs. patients who received furosemide 40 mg/day orally (n=527) or other diuretics (n=72) on top of their existing standard CHF therapy for 12 months. Besides safety and tolerability, efficacy was assessed by documentation of mortality, morbidity, functional class and serum potassium levels every 3 months.

- TORIC showed a **lower mortality** amongst CHF pts treated with torsemide compared to furosemide/other diuretics ( $P<0.05$ ).

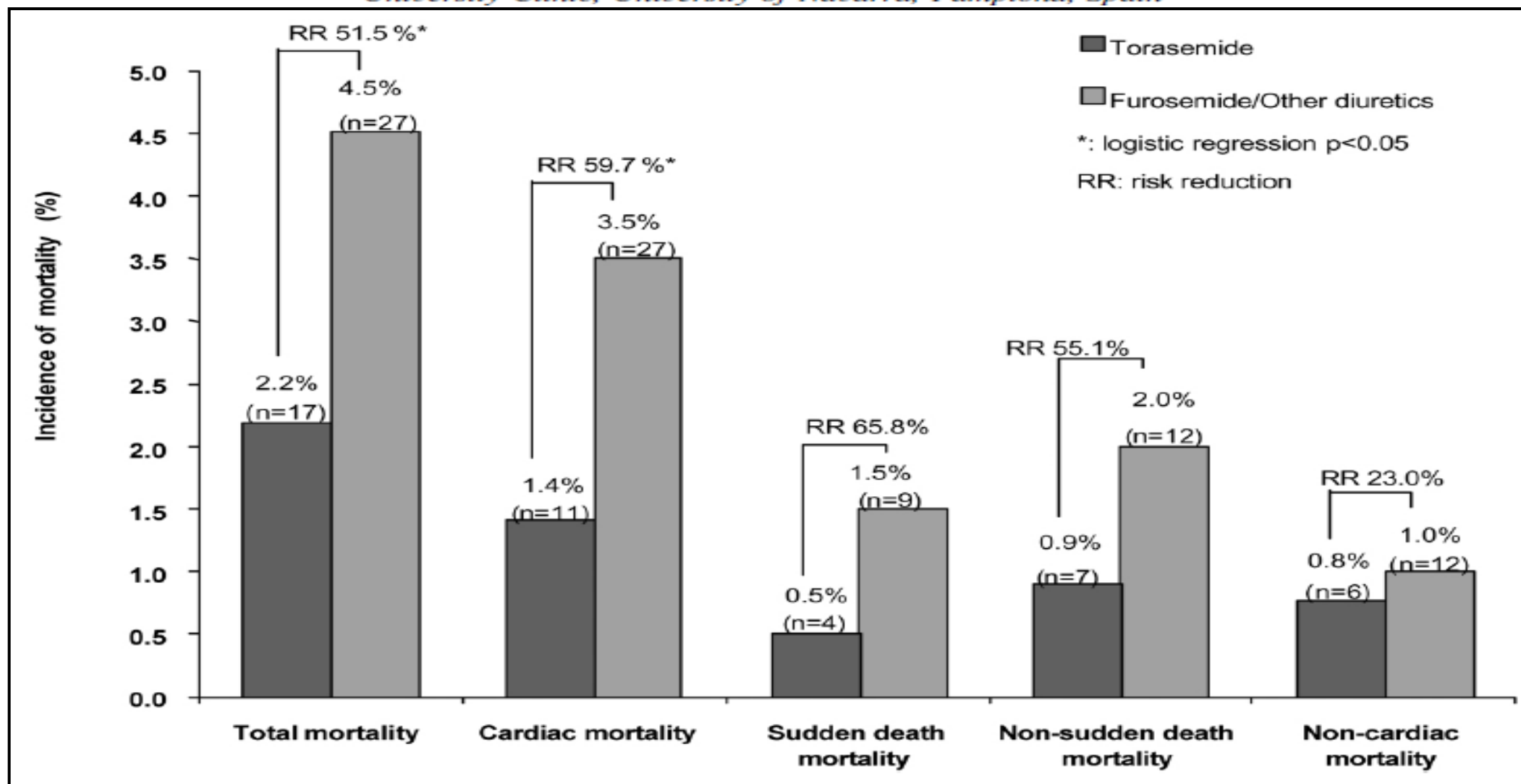


# Torsemide in chronic heart failure: results of the TORIC study

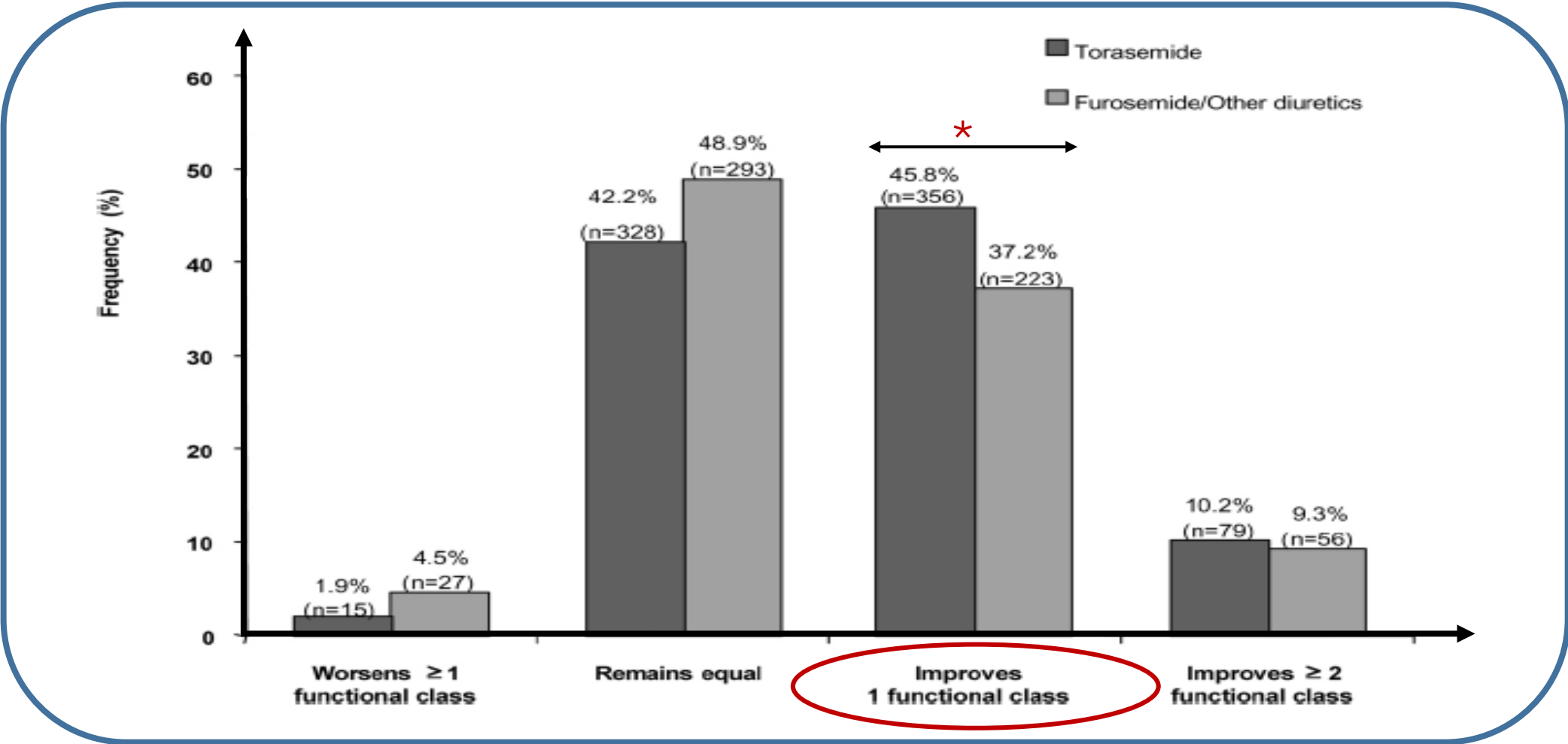
Juan Cosín<sup>a</sup>, Javier Díez<sup>b,\*</sup>, on behalf of the TORIC investigators

<sup>a</sup>Cardiocirculatory Research Unit, Research Center, University Hospital La Fe, Valencia, Spain

<sup>b</sup>Division of Cardiovascular Pathophysiology School of Medicine and Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, University Clinic, University of Navarra, Pamplona, Spain



# The TORIC Study: Changes in NYHA Class



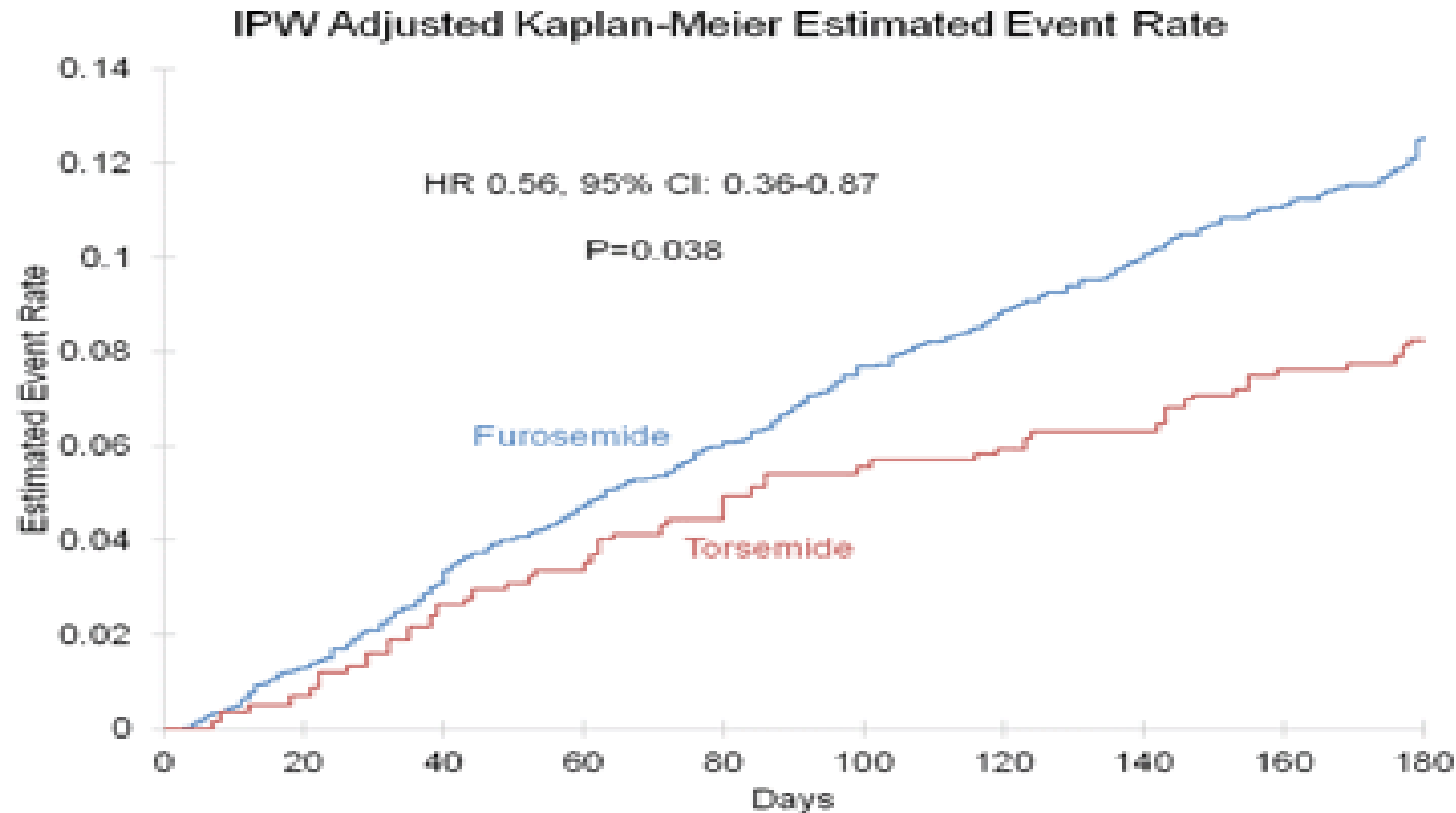
# Tor(a)semide Versus Furosemide in Acute Heart Failure: *the ASCEND-HF Trial*

Patients with HF in ASCEND-HF discharged on either torsemide or furosemide. The relation between choice of diuretic at discharge with 30-day mortality or HF hospitalization and 180-day mortality were assessed. Of 7,141 patients in the trial, 4,177 patients were included in this analysis, of which 87% (n =3,620) received furosemide and 13% (n=557) received torsemide.

Characteristic	Furosemide (N=3620)	Torsemide (N=557)	P-Value
Age (years)	65 (54-75)	65 (54-74)	0.34
Women	1255 (34.7%)	179 (32.1%)	0.24
Heart failure history			
HF hospitalization within prior year	1476 (40.8%)	239 (42.9%)	0.35
Ischemic etiology	2228 (61.5%)	38 (6.9%)	<.001
Ejection fraction (%)	30 (20-35)	25 (20-35)	0.025
Ejection fraction $\geq$ 50%	346 (9.6%)	52 (9.3%)	0.87
NYHA Class			
I	77 (2.6%)	8 (1.7%)	
II	501 (17.0%)	79 (16.6%)	
III	1572 (53.5%)	238 (50.0%)	
IV	791 (26.9%)	151 (31.7%)	
Laboratories and imaging			
Sodium (mmol/L)	139 (136-141)	138 (135-141)	<.001
Creatinine (mg/dL)	1.2 (1.0-1.5)	1.3 (1.1-1.6)	0.002
Blood urea nitrogen (mg/dL)	23 (17-34)	28 (19-39)	<.001
Hemoglobin (g/dL)	12.6 (11.3-13.9)	12.5 (11.2-14.0)	0.54
NT-proBNP (pg/mL)	4307 (2112-8770)	5345 (2661-9315)	0.006
X-ray indicating pulmonary congestion	2560 (78.1%)	329 (70.0%)	<.001
Baseline medications and devices			

# Comparative Effectiveness of T vs F in Acute HF

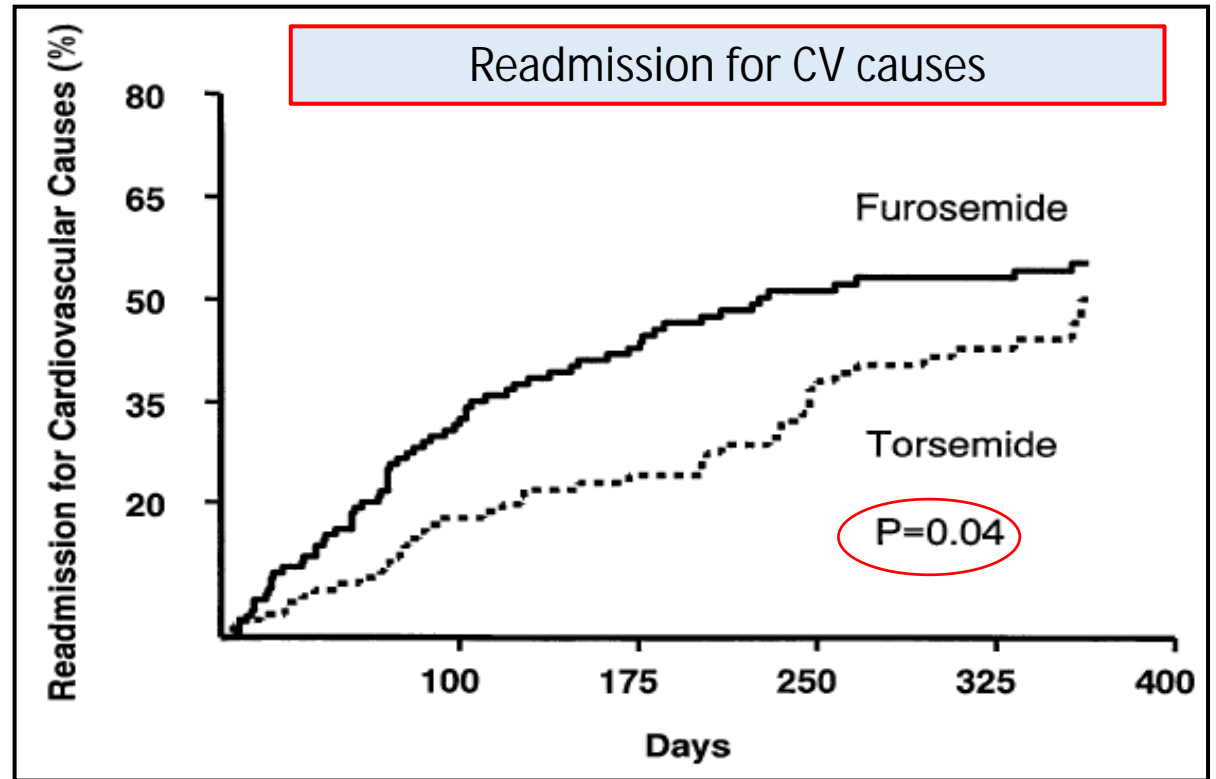
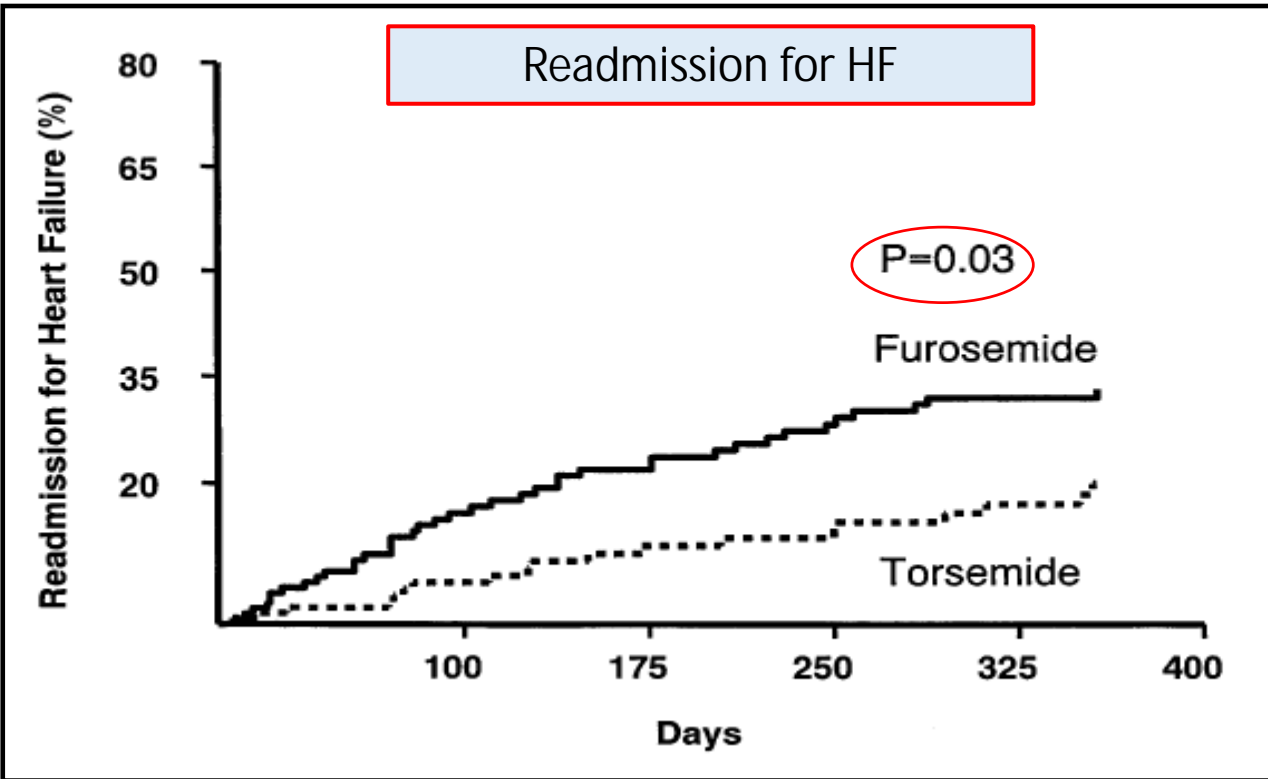
3.282 pats



**Figure.** IPW\* adjusted\* estimated event rate curves by discharge loop diuretic.

\*Adjustment variables: country of randomization, age, previous hospitalization for heart failure, having a qualifying episode of JVD, baseline systolic BP, baseline sodium, and BUN (log).

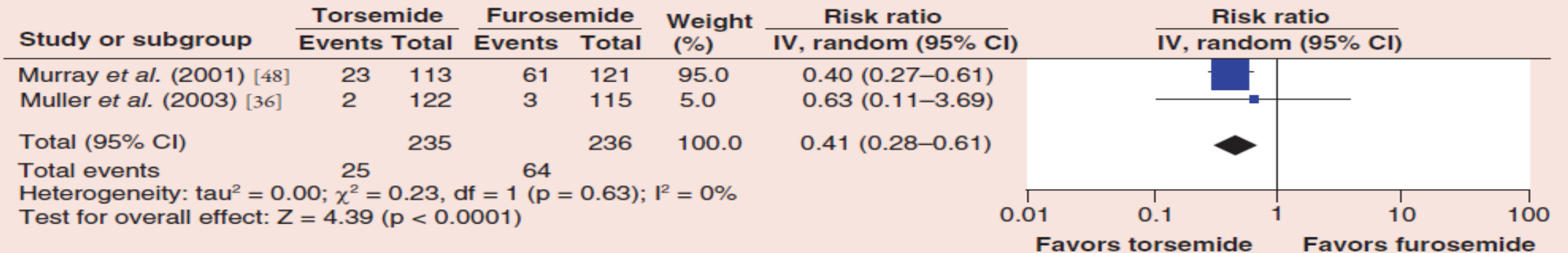
# Open-label Randomized Trial of Torsemide Compared with Furosemide Therapy for Patients with Heart Failure



Compared with furosemide-treated pts, torsemide-treated pts were less likely to need readmission for heart failure or for all cardiovascular causes. Pts treated with torsemide had significantly fewer hospital days for heart failure ( $P < 0.02$ ). Improvements in dyspnea and fatigue scores from baseline were greater among pts treated with torsemide.

# Torsemide vs Furosemide

## Hospital re-admissions



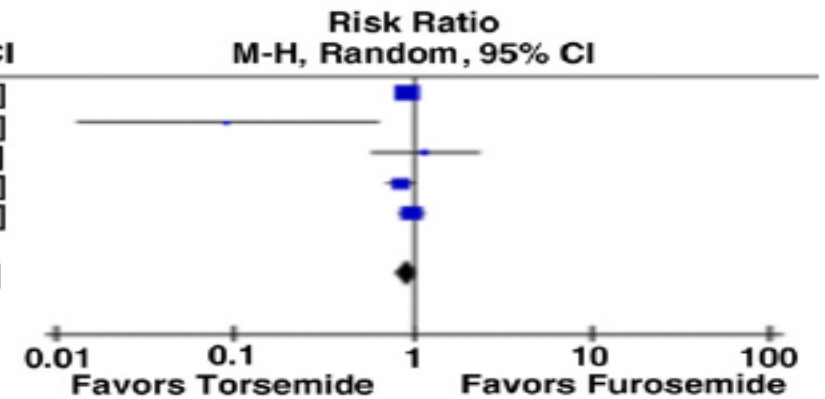
# Dominance of Furosemide for Loop Diuretic Therapy in Heart Failure

## Time to Revisit the Alternatives?

### Torsemide vs Furosemide

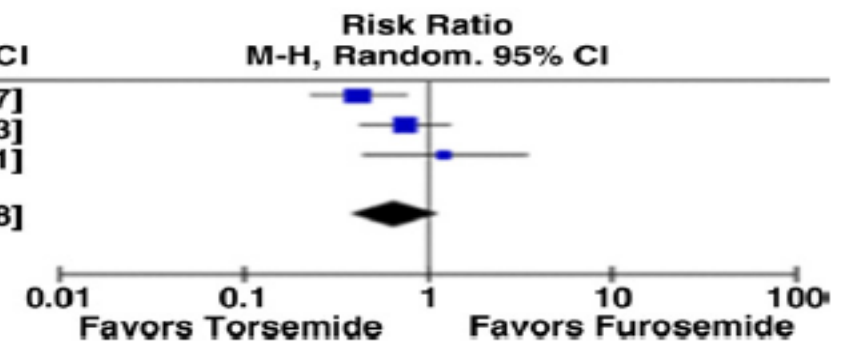
#### A Functional status

Study or Subgroup	Torsemide		Furosemide		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Cosin 2002	422	778	304	527	40.2%	0.94 [0.85, 1.04]
Kasama 2006	1	20	11	20	0.4%	0.09 [0.01, 0.64]
Lopez 2007	7	11	6	11	3.2%	1.17 [0.58, 2.35]
Müller 2003	73	122	80	115	24.6%	0.86 [0.71, 1.04]
TORAFIC 2011	63	77	65	78	31.5%	0.98 [0.85, 1.13]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>1008</b>		<b>751</b>	<b>100.00%</b>	<b>0.93 [0.82, 1.06]</b>
<b>Total events</b>	<b>566</b>		<b>466</b>			
Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.01$ ; $\text{Chi}^2 = 7.37$ , $\text{df} = 4$ ( $P = 0.12$ ); $I^2 = 46\%$						
Test for overall effect: $Z = 1.11$ ( $P = 0.27$ )						



#### B Mortality

Study or Subgroup	Torsemide		Furosemide		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Cosin 2002	17	778	27	527	38.4%	0.43 [0.23, 0.77]
Murray 2001	18	113	25	121	41.2%	0.77 [0.45, 1.33]
Müller 2003	8	122	6	115	20.4%	1.26 [0.45, 3.51]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>1013</b>		<b>763</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.68 [0.39, 1.18]</b>
<b>Total events</b>	<b>43</b>		<b>58</b>			
Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.11$ ; $\text{Chi}^2 = 3.87$ , $\text{df} = 4$ ( $P = 0.14$ ); $I^2 = 48\%$						
Test for overall effect: $Z = 1.38$ ( $P = 0.17$ )						





# Αποτελέσματα της θεραπευτικής παρέμβασης με την τρέχουσα διουρητική αγωγή





# Αντι υπέρτασική αγωγή

	1 <sup>η</sup> επίσκεψη	2 <sup>η</sup> επίσκεψη WEEK	3 <sup>η</sup> επίσκεψη MOUNTH	4 <sup>η</sup> επίσκεψη MOUNTH	5 <sup>η</sup> επίσκεψη MOUNTH	6 <sup>η</sup> επίσκεψη MOUNTH
Perindopril 10 Amlodipine 10 Indapamide 2.5	X X X	X X X	X X X	X X X	X X X	X X X
Bisoprolol 5 x1 Furosemide 40 x 2 Moxonidine 0.4x1	X X x	X X X	X ΔΙΑΚΟΠΗ X	X  X	X  X	x  x
Torasemide 10mg			2X1	1X1	1X1	1X 1
ΣΑΠ/ΔΑΠmmHg	146/91	152/88	146/84	138/82	128/82	126/80
Σωματικό Βάρος Kg	86	85.6	84.6	83.6	81	80
Όγκος διούρησης ml	2800	2400	1800	2400	1600	1900



## Αποτελέσματα της θεραπευτικής παρέμβασης στοθς 4 μήνες με την τρέχουσα διουρητική αγωγή

Επίπεδα ΑΠ (ΣΑΠ 126-128/ ΔΑΠ 80-82)mmHg

Σωματικό βάρος 80 Kg - Απώλεια βάρους 6 kgr

Μετά την χορήγηση τορασεμίδης **4 Kg**

Εργαστηριακός Έλεγχος: Σάκχαρο αίματος 88 mg/dl, Ουρία 130 mg/dl, **Κρεατινίνη 2.56 mg/dl**, Ουρικό οξύ 7.2 mg/dl, νάτριο 136 mmol/L, κάλιο 4.1 mmol/L

HbA1c 6.8%.



## Αντικατάσταση φουροσεμίδης από τορασεμίδη

↑ Διούρηση - ↓ Οίδημα - ↓ Βάρος

↑ Νατριούρηση - ↓ Καλιούρηση

↓ loop diuretic resistance - ↓ Braking phenomenon



Αντικατάσταση φουροσεμίδης από τορασεμίδη  
Μακροχρόνιες μεταβολές

↓ myocardial fibrosis    ↑ functional class

↓ Readmission for HF

↓ Readmission for CV causes

↓ lower mortality



Η χρήση της τορασεμίδης σε σοβαρού  
βαθμού νεφρική ανεπάρκεια

↑ Διούρηση – ↓ Οίδημα - ↓ Βάρος

↑ Νατριούρηση - ↓ Καλιούρηση

↓ loop diuretic resistance - ↓ Braking phenomenon

Βελτιώνει τις συνθήκες της εξωνεφρικής κάθαρσης



Η τορασεμίδη στην ΧΝΝ  
ασθενής με συνοδά νοσήματα

Ταχύτερη και αποτελεσματική υποχώρηση συμπτωμάτων

Βελτίωση κλινικής εικόνας

Καλύτερη ποιότητα ζωής

Μακροχρόνια: καλύτερη επιβίωση