



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap**
Institutionen för Anatomi, Fysiologi och
Biokemi

Torasemid vid hjärtsviktsbehandling

Anna Follby

*Uppsala
2015*



Foto: A. Follby, 2015

Kandidatarbete 15 hp inom veterinärprogrammet

Kandidatarbete 2015:35

Torasemid vid hjärtsviktsbehandling

Torsemide in Heart Failure Treatment

Anna Follby

Handledare: Clarence Kwart, institutionen för Anatomi, Fysiologi och Biokemi

Examinator: Eva Tydén, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Kandidatarbete i veterinärmedicin

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: grundnivå, G2E

Kurskod: EX0700

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2015

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen / Sveriges lantbruksuniversitet,
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Delnummer i serie: 2015:35

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: Torasemid, hjärtsvikt, diuretika, loopdiuretika, furosemid, spironolakton

Key words: Torsemide, heart failure, diuretic, loop diuretic, furosemide, spironolactone

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för Anatomi, Fysiologi och Biokemi

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning	3
Material och metoder	3
Litteraturoversikt	4
Hjärtsvikt	4
Njurens roll i vätskeretentionen	5
Loopdiuretika	5
Furosemid	6
Torasemid	6
Farmakokinetik	7
Humanstudier med torasemid	7
In vitro-studier av torasemids aldosteronantagonisteffekt	9
Djurstudier med torasemid	9
Spironolakton	11
Effekten av spironolakton på hjärtsviktpatienter	11
”Aldosterone escape”	12
Diskussion	12
Litteraturförteckning	15

SAMMANFATTNING

Hjärtsvikt är ett tillstånd då hjärtfunktionen försämrats och cirkulationen inte förser kroppens alla organ med tillräckligt stort blodflöde. Vid hjärtsviktsbehandling är loopdiuretika viktigt för att behandla ödem då det verkar vätskedrivande. Torasemid är ett loopdiuretika som har visats vara effektivt och bra tolererat. I flera studier har effekterna jämförts mellan torasemid och furosemid varvid många betydelsefulla och förmånliga effekter har observerats för torasemid. Syftet med litteraturstudien var att ta reda på om torasemid kan vara ett bättre alternativ till furosemid vid hjärtsviktsbehandling, om torasemid bör kombineras med spironolakton, om furosemid borde sluta användas och varför torasemid inte används i större utsträckning vid hjärtsviktsbehandling.

Slutsatsen av litteraturstudien är att torasemid borde användas istället för furosemid vid behandling av hjärtsvikt, vilket grundas på de fördelar som har redovisats i genomförda studier. Fördelar som har setts för torasemid är förbättring av New York Heart Association-klass, tillbakabildning av fibros i myokardiet, lägre totalmortalitet, lägre hjärtrelaterad mortalitet och en effekt även då patienten har utvecklat diuretikaresistens mot furosemid. Detta är betydande fördelar som talar för att torasemid ska vara förstahandsvalet vid val av loopdiuretika vid hjärtsviktsbehandling. Några biverkningar eller nackdelar har dessutom inte dokumenterats för torasemid som gör att läkemedlet skiljer sig från furosemid. Att sluta använda furosemid vore dock inte lämpligt, eftersom det har snabb effekt vid akut hjärtsviktsbehandling, men det borde inte längre tillhöra förstahandsvalet av loopdiuretika vid långtidsbehandling. Det är dock ett bra alternativ till torasemid vid överkänslighet eller andra kontraindikationer. Varför torasemid inte används mer vid hjärtsviktsbehandling är troligen beroende av att dess gynnsamma effekter inte är kända bland förskrivare av läkemedel, och för att furosemid väljs slentrianmässigt utan vidare eftertanke på alternativ.

Spironolakton är en aldosteronantagonist som är viktig vid hjärtsviktsbehandling eftersom aldosteron spelar stor roll för hjärtats patofysiologi. En kombination av torasemid med spironolakton är att rekommendera, eftersom studier tydligt visar att torasemid och spironolakton inte har samma effekter. Effekten av spironolakton är viktig eftersom den ger minskad mortalitet och ingår därför i dagens standardbehandling vid hjärtsvikt.

Utifrån alla dessa aspekter borde valet av loopdiuretika beaktas vid hjärtsviktsbehandling, och kunskapen om torasemids förmånliga effekter spridas.

SUMMARY

Congestive heart failure is a condition where the heart function is impaired and the circulation does not provide enough blood flow to the organs. Loop diuretics are important in the treatment of heart failure, due to its ability to treat the edema with the diuretic effects. Torasemide is a loop diuretic that has been proven to be effective and well tolerated. Many studies have compared the effects between torasemide and furosemide, in which important and beneficial effects have been observed for torasemide. The study's intention was to find out if torasemide was a better alternative to furosemide in heart failure treatment, if torasemide should be combined with spironolactone, if furosemide shouldn't be used anymore, and why torasemide is not used in a larger extent in the treatment of heart failure.

The study's conclusion is that torasemide should be used instead of furosemide in heart failure treatment. This is based on the benefits that have been seen in performed studies. The beneficial effects for torasemide that have been seen are an improvement in New York Heart Association-class, lower degree of fibrosis in the cardiac muscle cell, lower overall mortality, lower cardiac mortality and an effect on patients who have developed diuretic resistance to furosemide. These are advantages that are significant, and suggests that torasemide should be the first choice of loop diuretics in the treatment of heart failure. Disadvantages or side effects seen for torasemide are not distinguished from those seen for furosemide. The usage of furosemide should not be stopped, because of its rapid onset of action in acute heart failure treatment, but furosemide should not be the first choice of loop diuretics in long term treatment. It is a good alternative to torasemide and can be used in the case of hypersensitivity for torasemide or other contraindications. The reason why the usage of torasemide is not more widespread is likely due to lack of knowledge of torasemide's beneficial effects for prescribing doctors. It is also likely due to routine-like selection of furosemide without further thought of available alternatives.

Spironolactone is an aldosterone antagonist and is important in the heart failure treatment, since aldosterone is involved in the pathophysiology of the heart. A combination of torasemide and spironolactone is recommended, as studies clearly shows that the effects are not the same for torasemide and spironolactone. The effect of spironolactone is important as it has been proven to reduce mortality and therefore belongs to the current heart failure standard therapy.

Based on all of these aspects, the choice of loop diuretics should be considered in the treatment of heart failure, and the knowledge of torasemide's beneficial effects compared to furosemid, should be addressed.

INLEDNING

Denna litteraturstudie handlar om huruvida torasemid skulle vara ett bättre alternativ än furosemid vid hjärtsviktsbehandling. Detta är en oerhört intressant fråga eftersom furosemid är förstahandsvalet av diuretika, både på djur (Watson, 2011) och människor (Bikdeli *et al.*, 2013), trots att många studier har visat på många framstående fördelar för torasemid vid jämförande studier med furosemid.

Hjärtsvikt är då hjärtfunktionen försämrats och pumpförmågan är allvarligt nedsatt (Young & Plosker, 2001) med reducerad hjärtminutvolym (de Moraes & Schwartz, 2005). Detta leder till aktivering av flera kompensatoriska mekanismer, vilket ger de kliniska symtom som ses vid hjärtsvikt. Det är dessa symtom som behandlingen inriktas på att dämpa (de Moraes & Schwartz, 2005). För detta används bland annat läkemedelsklassen loopdiuretika, dit furosemid och torasemid hör (Krämer *et al.*, 1999), som verkar i Henles slyngas ascenderande del i njuren (Roush *et al.*, 2014). Loopdiuretika verkar genom att blockera $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ kotransporten vilket ger en minskad jonreabsorption (Roush *et al.*, 2014). Följden blir bland annat en ökad natrium- och vattenutsöndring (Rang *et al.*, 2012) för att motverka ödembildningen som uppstår till följd av hjärtsvikten (de Moraes & Schwartz, 2005).

Syftet med den här studien är att besvara följande frågor: 1) Kan torasemid vara ett bättre alternativ till furosemid vid hjärtsvikt? 2) Ska torasemid kombineras med spironolakton eller inte? 3) Borde furosemid sluta användas? 4) Varför är det inte en större användning av torasemid vid hjärtsvikt?

MATERIAL OCH METODER

Vid litteratursökningen användes databaserna Web of Science, Primo, PubMed, Scopus och Google Scholar. Sökfraser som har använts är ((”Congestive Heart Failure” OR ”Heart Failure”) AND (Torsemide OR Torasemide)), ((Diuretics OR ”loop diuretic”) AND (”Heart failure” OR ”cardiac failure”) AND (Torsemide OR Torasemide)), ((”Heart failure” OR ”congestive heart failure”) AND (Spironolactone) AND (Furosemide)), och (”Torasemide”).

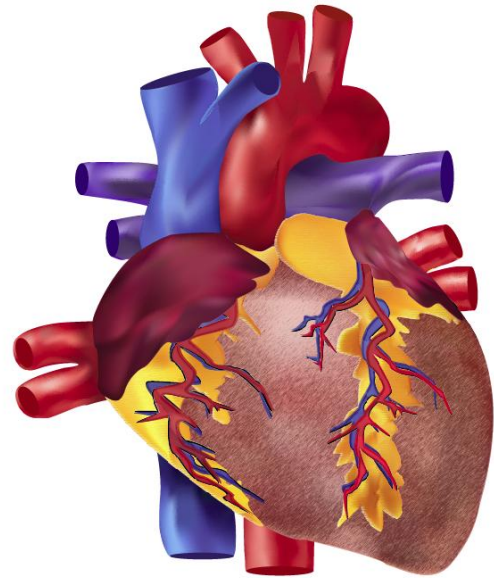
Några referenser har hittats via andra artiklars referenslista.

Dessutom användes böckerna ”Textbook of Veterinary Internal Medicine”, ”Rang and Dale’s Pharmacology”, ”Physiology of Domestic Animals”, FASS vet 2014 och humana FASS 2014.

LITTERATURÖVERSIKT

Hjärtsvikt

Hjärtsvikt är ett tillstånd med försämrad hjärtfunktion då hjärtat har nedsatt pumpförmåga och cirkulationen inte kan försörja kroppens organ med tillräckligt mycket blod (Young & Plosker, 2001). Initialt vid hjärtsvikt fås en minskning av hjärtminutvolymen, vilket resulterar i ett lägre arteriellt tryck. Flera mekanismer kommer då aktiveras för att kompensera för, och återställa, blodtrycket, vilket också ger de kliniska symtom som ses vid hjärtsvikt. Det initiala svaret inkluderar takykardi, vasokonstriktion och vätskeretention. Kroppens svar på akut hjärtsvikt är detsamma som vid en stor blödning då Renin-



1. Illustration: Anna Follby, 2015.

Angiotensin-Aldosteron-Systemet (RAAS) aktiveras till följd av njurens minskade blodflöde (de Morais & Schwartz, 2005), vilket dock inte sker vid en långsamt inträdande hjärtsvikt (Häggström *et al.*, 1997). RAAS-aktiveringen vid akut hjärtsvikt leder till vasokonstriktion och natrium- och vattenretention med syfte att öka blodvolymen (de Morais & Schwartz, 2005). En ökad diastolisk kammarfyllnad resulterar i en proportionellt ökad slagvolym, känt som Starlings lag (Sjaastad *et al.*, 2010). Det ger ett tillfälligt normalt blodtryck, men ger så småningom en försämring av hjärtats funktion. Behandlingen vid hjärtsvikt riktas mot att dämpa dessa kompensatoriska mekanismer (de Morais & Schwartz, 2005).

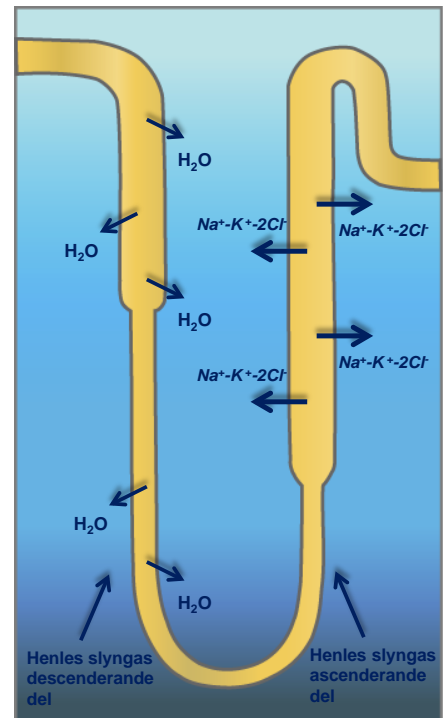
Natrium- och vattenretention vid hjärtsvikt har flera orsaker. En minskad hjärtminutvolym ger minskat blodflöde i njuren, vilket aktiverar RAAS (de Morais & Schwartz, 2005). Renin bildas och frisätts vid nedsatt blodtryck i den afferenta artären i njuren. Detta leder till omvandling av angiotensinogen till angiotensin I, som i sin tur av enzymet "Angiotensin Converting Enzyme" (ACE) omvandlas till angiotensin II. Angiotensin II leder till att alla arterioler i kroppen, förutom i hjärna och hjärta, dras samman och ger en ökad frisättning av aldosteron från binjurebarken (Sjaastad *et al.*, 2010). Angiotensinet stimulerar även törst och därmed frisättning av ADH, vilket ger en vattenretention. Verkan av aldosteron ger natrium- och vattenretention och kaliumutsöndring. Natrium- och vattenretentionen ger en ökad cirkulationsvolym och därmed ökad hjärtminutvolym. Retentionen leder till ökat venöst fyllnadstryck, vilket bland annat resulterar i ödembildning och utveckling av funktionsrubbnings av vänster kammare (de Morais & Schwartz, 2005). Aldosteronet verkar också med tiden kardiotoxiskt (Pitt *et al.*, 1999).

Vid hjärtsvikt ses utöver ödembildning, flera symtom, såsom andningssvårigheter och trötthet (Rang *et al.*, 2012).

New York Heart Association Classification (NYHA) är ett av de system som används inom kardiologin för att bedöma svårighetsgrad av hjärtsvikt. NYHA-klasserna inkluderar klass I-IV, där I motsvarar patienter utan begränsningar i fysisk aktivitet, och IV är dem med avancerad sjukdom och oförmåga till fysisk aktivitet (Johnson *et al.*, 2014).

Njurens roll i vätskeretentionen

Njurarna är de primära organen som reglerar kroppens jonkoncentration och extracellulära volym. 20 % av det filtrerade vattnet och natriumet reabsorberas i Henles slynga (Sjaastad *et al.*, 2010), vilket är den del av nefronet som läkemedelsklassen loopdiuretika verkar på (Roush *et al.*, 2014). Natriumreabsorption sker även i slutet på nefronet, vilket är hormonreglerat av aldosteron. Vatten reabsorberas bland annat genom aquaporiner i tubuli, vilka saknas enbart i Henles slyngas ascenderande del, som därmed är impermeabel för vatten. I Henles slyngas ascenderande del pumpas Na^+ , K^+ och Cl^- aktivt ut, och i den descenderande delen saknas jonpumpar och vatten dras här ut genom osmos. Utpumpning av Na^+ och Cl^- bidrar till att en osmotisk gradient uppstår i den interstitiella vätskan, vilket främjar vattenupptag till blodet genom osmos. Utsöndring av kalium sker i distala tubuli och i samlingsrören. Kaliumsekretionen är kopplad till Na^+ - K^+ -pumpar och styrs av aldosteron som i sin tur styrs av kaliumnivån i kroppen (Sjaastad *et al.*, 2010).

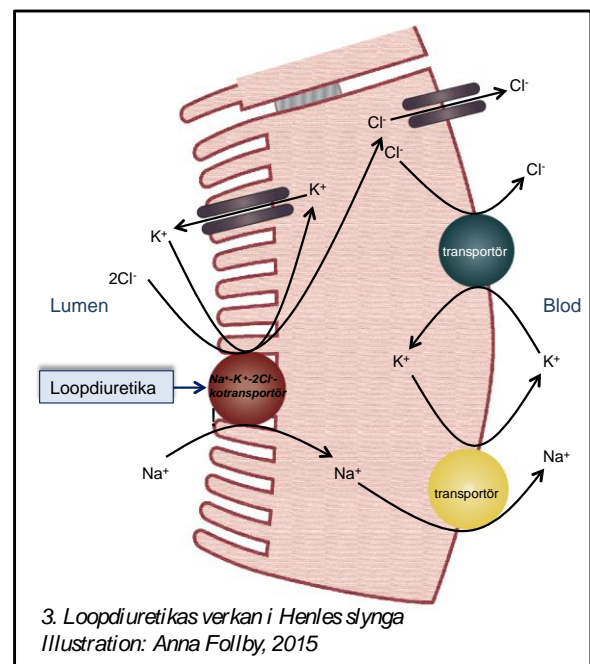


2. Henles slyngas descenderande och ascenderande del.

Illustration: Anna Follby, 2015.

Loopdiuretika

Diuretika är läkemedel som ger en ökad vatten- och natriumutsöndring (Rang *et al.*, 2012). Alla diuretika verkar i olika delar av njuren där de blockerar natriumreabsorptionen. Loopdiuretika verkar på Henles slyngas ascenderande del, där en reabsorption av 20-30 % av det filtrerade NaCl sker. Verkningsmekanismen för loopdiuretika är att de binder och blockerar Na^+ - K^+ - 2Cl^- -kotretransporten och förhindrar på så sätt dess funktion, vilket leder till minskad reabsorption av jonerna. Mer Na^+ fortsätter då i lumen till distala tubuli, där ett ökat utbyte mellan Na^+ och K^+ sker, och det leder till större K^+ -sekretion (Roush *et al.*, 2014).



3. Loopdiuretikas verkan i Henles slynga
Illustration: Anna Follby, 2015

Patienter med ödem behandlas med diuretika och den vanligaste klassen är loopdiuretika. Utsöndring av loopdiuretika sker aktivt via proximala tubuliceller till lumen, varvid läkemedlet kan verka (Brater, 1998), då loopdiuretika verkar från den luminala sidan (Greger & Schlatter, 1983). Inbindning av loopdiuretika tros ske på ett inbindningsställe för Cl^- i kotransporten, och för att inbindningen ska ske så krävs även närvaro av Na^+ och K^+ (Greger & Schlatter, 1983).

Patienter med avancerad hjärtsvikt behandlas med loopdiuretika, vartill bland annat furosemid, bumetanid och torasemid räknas. Det kan även vara värdefullt att kombinera loopdiuretika med andra diuretika, som t.ex. spironolakton som är kaliumsparande. Diuretikaresistens är när diuretikasvaret minskar eller förloras innan ödemet har avlägsnats. Fysiologisk diuretikaresistens utvecklas troligen för att förhindra salt- och vätskeförlust. Orsaker till diuretikaresistens är hyponatremi, njursvikt, diuretikas farmakokinetik och natriumretention (Krämer *et al.*, 1999).

Kaliumsparande diuretika, t.ex. spironolakton, har sin verkan på samlingsrören. Enbart ca 3 % av natriumreabsorptionen sker här, så den här typen av diuretika ger ingen påtaglig diures. Istället används en kombination av kaliumsparande diuretika och diuretika med andra verkningsmekanismer, för att åstadkomma mindre kaliumförlust. Spironolakton, som är en aldosteronreceptorblockare, nedreglerar Na^+/K^+ -pumpen och Na^+ -kanalen, vilket leder till en minskad Na^+ -reabsorption kopplat till minskad K^+ och H^+ -sekretion (Roush *et al.*, 2014).

Furosemid

Indikationen för furosemid, ett loopdiuretika, är akuta lungödem och andra ödem. Den huvudsakliga verkningsmekanismen är framförallt hämning av kloridreabsorptionen i Henles slyngas ascenderande del, men verkar även i distala och proximala tubuli. Utsöndringen av natrium, kalcium, magnesium och kalium ökar också. Detta ger en reducerad blodvolym och därigenom en blodtrycksänkande verkan (FASS 2014).

Furosemid är släkt med sulfonamider och har en snabb insättande effekt, kort duration och stor terapeutisk bredd vilket gör att det är ett läkemedel som lämpar sig vid nödsituationer. Blockeringen av $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -kotransporten i Henles slyngas ascenderande del medför mindre elektrolytupptag, vilket leder till en större utsöndring av vatten. Sex timmar efter läkemedelsgiven så är diureseffekten borta. Vid hjärtsviktsbehandling på hund är furosemid förstahandsval av läkemedel och syftet med behandlingen är att minska blodvolymen och lätta på akuta pulmonella ödem. Furosemidbehandling hos katt vid hjärtproblem ger oftast litet, eller uteblivet svar. Katter har vidare större risk för att drabbas av hypokalemi och de blir snabbare uttorkade (Watson, 2011).

Torasemid

Torasemid är ett loopdiuretikum som används vid bland annat hjärtsvikt för behandling av högt blodtryck och ödem. Torasemid har visats vara minst lika effektivt som furosemid, men flera studier har dessutom visat på flera fördelar. Torasemid verkar även om njurfunktionen är något nedsatt, vilket är fördelaktigt (Young & Plosker, 2001).

Torasemid är strukturellt besläktad till både furosemid och kloridkanalblockare. Affiniteten för $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -kotransportören är betydligt större än affiniteten för kloridkanalen, så torasemids övervägande effekt kommer av hämning av den förstnämnda. Torasemid har visats interagera med $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -kotransporten på den luminala sidan i Henles slyngas ascenderande del, liksom furosemid (Wittner *et al.*, 1986).

Torasemids negativa effekter på människa är lågt blodtryck, svaghet, trötthet, hudutslag, urinretention och GI-störning. Dessa ses sällan och i samma frekvens som negativa effekter hos patienter som behandlas med furosemid (Peddle *et al.*, 2012).

Farmakokinetik

Torasemid hör till klassen pyridin-sulfonylurea och absorptionen är hög hos både friska och ödematösa patienter. Hos friska individer ses en biotillgänglighet på ca 80 %, motsvarande siffra för furosemid är 26-65 %. Den högre, och mer konstanta biotillgängligheten gör torasemid mer förutsägbart. Enbart 20 % av torasemidgivan påträffas i oförändrad form i urinen, då det sker en hög grad av hepatisk metabolism. Torasemids farmakokinetik påverkas därför av leversjukdomar, men plasmaclearance tycks inte vara beroende av njurfunktionen. Furosemids kinetik påverkas istället av njurfunktionen då metabolism enbart sker av ca 10-20 % av läkemedlet. Torasemid har en kaliumsparande effekt kontra andra loopdiuretika (Knauf & Mutschler, 1998).

Humanstudier med torasemid

Torasemids effekt och tolerans har utvärderats hos patienter med ödem och högt blodtryck. Slutsatsen från studien var att torasemid är ett potent diuretika med bra tolerans och effekt, och har en längre duration och mer kaliumsparande verkan än furosemid (Broekhuysen *et al.*, 1986). Torasemid är det enda loopdiuretika som har visats kunna sänka blodtrycket i subdiuretiska doser, vilket gör det unikt (Knauf & Mutschler, 1998).

TORIC-studien

TORIC-studien (Torasemide In Congestive Heart Failure) var en mycket stor studie där 1377 patienter med en NYHA-klass II-III ingick. Syftet var att utvärdera torasemids säkerhet, tolerans och effektivitet. I studien jämfördes torasemid med furosemid eller andra diuretika. Torasemid gavs till 778 patienter, 527 fick furosemid och 72 fick andra diuretika (t.ex. spironolakton), alla tillsammans med sin tidigare behandling. Torasemid hade en signifikant lägre hjärtrelaterad mortalitet, 59,7 %, jämfört med furosemid/andra diuretika. Torasemid visades dessutom ge mindre risk för hypokalemi och större funktionell förbättring bedömd enligt NYHA-klass med minst en grads förbättring än de övriga behandlingsformerna (Cosín & Díez, 2002).

Förbättring i NYHA-klass

I en studie ingick 237 patienter med syfte att ta reda på om torasemid gav större förbättringar i sociala och funktionella begränsningar hos patienter med en hjärtsvikt av NYHA-klass II-IV, och om sjukhusvistelserna reducerades. Patienterna behandlades antingen med torasemid eller furosemid och behandlingen pågick i nio månader. Resultatet var att båda grupperna visade kliniska förbättringar, men enbart torasemidbehandlingen gav signifikanta resultat i förbättring av minst en NYHA-klass. Slutsatserna var att torasemidbehandlingen gav en förbättrad livskvalitet, minskat antal sjukhusvistelser och större överlägsenhet för att förbättra NYHA-klass i jämförelse med furosemid. Livskvaliteten bedömdes enligt ett frågeformulär med bland annat brådska att urinera och antal urineringar. Livskvaliteten är viktig, då det är

känt att patienter som behandlas för hjärtsvikt ibland avviker från medicinering om livskvaliteten påverkas negativt (Müller *et al.*, 2003).

Torasemidbehandlade patienter har visats ha ett signifikant lägre behov av att bli inlagda på sjukhus p.g.a. hjärtsvikt eller andra kardiovaskulära sjukdomar, och de hade också färre totalantal dagar inlagda för hjärtsvikt, jämfört med furosemidbehandlade patienter. Ett ytterligare resultat var en signifikant minskad trötthet. Författarna föreslår därför att torasemid bör vara förstahandsvalet vid hjärtsviktsbehandling (Murray *et al.*, 2001).

Minskad aldosteronextraktion från hjärtat

I en studie av Tsutomoto *et al.*, (2004) visades att torasemidbehandling jämfört med furosemidbehandling hos patienter med hjärtsvikt, minskade transkardiell extraktion av aldosteron. Efter en månads behandling togs prover från aortaroten och koronarsinus (kärl som leder hjärtats eget venösa blod in i cirkulationen) samtidigt. Plasmaaldosteron hos furosemidbehandlade patienter var signifikant lägre i koronarsinus än i aortaroten. Däremot sågs ingen signifikant skillnad hos torasemidbehandlade patienter. Aldosteronextraktionen är en potentiell effektmarkör för aldosteronverkan i hjärtat. Torasemidgruppen visades också ha en signifikant lägre koncentration av plasma-prokollagen-typ-III-aminoterminal-peptid, som är en biomarkör för fibros, gentemot furosemidpatienterna. Resultaten från den här studien indikerar att torasemid har aldosteronantagonistverkan i hjärtat, till skillnad från furosemid.

Torasemids antifibrotiska effekt

I en studie testades loopdiuretikas effekt på myokardiell fibros vid kronisk hjärtsvikt. Bakgrunden till studien var att torasemidbehandling har gett förbättrad överlevnad gentemot furosemid, vilket styrker det faktum att något mer än diures kan ligga bakom. I studien behandlades patienterna antingen med torasemid eller furosemid under åtta månader, och biopsier togs från endomyokardiet. Resultatet var att torasemidbehandlade patienter visade en signifikant minskning av volymfraktionen kollagen (CVF) och prokollagen-typ-I (PIP), vilket inte skedde vid furosemidbehandling. PIP-nivåer är markörer för kollagen-typ I-syntes. Fynden styrker en större förmåga att tillbakabilda myokardiell fibros och en reducerad kollagen typ I-syntes vid torasemidbehandling. I torasemidgruppen var det fler patienter som fick minst en klass förbättring i NYHA-klass, vilket tros bero på den antifibrotiska effekten. Förmågan att minska fibrosen behöver inte enbart bero på minskad mekanisk överbelastning, utan kan också bero på att profibrotiska faktorer reduceras, såsom aldosteron. Prostacyclin är en antifibrotisk faktor vars frisättning har visats stimuleras mer av torasemid än av furosemid (López *et al.*, 2004).

I en senare studie av López *et al.*, (2007) studerades om torasemid hämmar prokollagen-typ-I-karboxy-terminal-proteinase (PCP). PCP är ett enzym som är delaktigt i skapandet av kollagen typ I-fibriller. Även i den här studien samlades biopsier. Studiens resultat var att ett index för PCP-aktivering signifikant minskade hos patienter som behandlades med torasemid. Furosemidbehandling gav oförändrade siffror. Slutsatsen från studien var att den antifibrotiska verkan hos torasemid har ett samband med en minskad PCP-aktivering. Även i denna studie sågs en signifikant förbättring av minst en NYHA-klass (López *et al.*, 2007).

In vitro-studier av torasemids aldosteronantagonisteffekt

Vid utveckling av hjärtsvikt så är förhöjda aldosteronnivåer skadligt och antagonister har visats minska mortaliteten och fibrosbildningen i myokardiet. Även torasemid har i studier visats minska fibrosen i hjärtat och hypotesen var att det beror på aldosteronblockering. Hypotesen testades genom att studera om torasemid har aldosteronantagonisteffekt i myokardiet. Studien jämförde effekterna av torasemid och spironolakton. Två olika cellinjer användes, en fibroblastlikartad cellinje som härstammar från apnjure (COS-7) och en klonad cellinje av kardiomyocyter från råttor (H9C2-MR) som behandlades med aldosteron och/eller spironolakton eller torasemid (Gravez *et al.*, 2013).

Vid ligandbindning till aldosteronreceptorn så åker komplexet in i kärnan från cytoplasman. Resultatet från studien var att vid behandling av COS-7-cellinjen sågs inte förflyttningen av receptorn vid torasemidbehandling, men den sågs för spironolakton. Vid samtidig behandling med aldosteron gav spironolakton en långsammare translokation, vilket inte sågs med torasemid. Detta gav en första indikation på att torasemid och spironolakton inte har en likartad verkan på aldosteroninducerad translokation av receptorn till kärnan (Gravez *et al.*, 2013).

I kardiomyocytlinjen (H9C2-MR) uttrycks enzymet luciferas vid en aldosteronreceptoraktivering, och uteblir om aktivering inte sker. Vid behandling med aldosteron sågs luciferasaktivitet, vilket fullt inhiberades med spironolaktonbehandling. Torasemid visades bara ha en svag inhibitorisk verkan och bara vid hög aldosteronkoncentration, vilken inte var torasemidkoncentrationsberoende (Gravez *et al.*, 2013).

Resultatet från studien indikerade att torasemid inte verkar som en aldosteronantagonist, men att den kan ha andra viktiga vägar. Torasemid gav ingen translokation av aldosteronreceptorn till kärnan, och inhiberade inte heller aldosteroninducerad uppreglering av målgener i kardiomyocyter (Gravez *et al.*, 2013).

Djurstudier med torasemid

Torasemids antifibrotiska effekt

Enligt flera studier har torasemid visats kunna blockera RAAS, vilket skulle kunna ge en minskad myokardiell ombildning. Effekterna av detta testades genom att inducera autoimmun myokardit hos råttor, sedan följde en behandling med torasemid, furosemid eller placebo. Experimentell autoimmun myokardit orsakar stor nekros i myokardiet och hjärtsvikt. Studiens syfte var att jämföra effekterna för torasemid och furosemid, och studera markörmolekyler för degenerativa effekter på hjärtats myocyter (Veeraveedu *et al.*, 2008).

Torasemid gav en signifikant förbättring av myokardiet, vilket inte sågs hos råttorna som behandlades med furosemid. Torasemid visades tillbakabilda fibros i vänster kammare och det gav en signifikant minskad kollagen III-nivå, myokardiella proteinnivåer av TGF- β 1 och aldosteronsyntas och en förbättrad överlevnad. Dessa resultat sågs inte av furosemid. Jämfört med furosemid visades torasemid vara minst 10 gånger så potent. Hjärtats vikt, och hjärtats

vikt i förhållande till kroppsvikten var signifikant lägre hos torasemidrättorna, vilka i detta avseende då kunde jämföras med normala rättor. I placebo-rättorna sågs massiv fibros och gentemot dessa visade furosemid en signifikant förbättring, men inte så bra som för torasemid eller normala rättor. Minst fibrosyta sågs hos rättorna som fått högst torasemiddos, men även den lägre dosen var signifikant bättre än furosemid och placebo. Studien visade därmed fördelar för torasemid kontra furosemid i mortalitet, morbiditet och funktionell förbättring. Troliga faktorer för den minskade fibrosen kan vara aldosteronreceptorblockering eller hämning av angiotensin II, som också är en profibrotisk faktor. En förklaring till varför aldosteronkoncentrationen ökar vid torasemidbehandling skulle kunna vara att aldosteron i cirkulationen inte kan binda in till receptorn (Veeraveedu *et al.*, 2008).

Torasemidstudier på hund och katt

Torasemid anses av flera studier ha en kombinerad effekt av spironolakton och furosemid. För en kattstudie användes åtta friska katter, i vilka vänster kammarhypertrofi inducerades. Sex till nio månader efter ingreppet utfördes experimentet och katterna behandlades då med antingen placebo, furosemid eller torasemid. I hundstudien användes tio friska hundar där iatrogen mitralisläckage inducerades hos fem och fem behölls som kontrollhundar. Alla tio hundar behandlades med placebo, torasemid eller furosemid. Resultatet av båda studierna var att båda läkemedlen en timme efter giva ökade urinvolymen. Furosemid nådde en topp efter 2-3 timmar efter intag och efter ca sex timmar försvann den diuretiska effekten. Torasemid nådde sin topp efter 2-4 timmar efter intag och hade en diuretisk effekt i tolv timmar. Enbart vid torasemidbehandling sågs en ökad nivå av plasmaaldosteron. Slutsats var att torasemidbehandling är användbart hos hund och katt vid hjärtsvikt eller ödem (Uechi *et al.*, 2003).

Inom veterinärmedicinen används framförallt furosemid som loopdiuretika vid hjärtsvikt, medan en användning av både furosemid och torasemid ses på humansidan. Fördelarna med torasemid på humansidan har lett till att torasemid rekommenderas, av studier i USA, som förstahandsval vid hjärtsvikt. På hund finns bara begränsade data av torasemidanvändning. I en studie användes sju hundar med hjärtsvikt, och de fick furosemid och torasemid (1/10 dos av furosemid). Under studien utvecklade ingen av hundarna hjärtsvikt. Efter torasemidbehandling sågs en signifikant ökning av ureakväve, kreatinin, albumin, fosfor, koldioxid och "anion gap", och en signifikant minskning av urindensitet och klor, jämfört med furosemidbehandling. Studien indikerade att torasemid var effektivare jämfört med furosemid och väl tolererat. Humanstudier har visat att torasemid har gett bättre livskvalitet, vilket inte sågs i den här studien. Det var på humansidan kopplat till minskad brådska att urinera, minskat antal urineringar och en social förbättring. De signifikanta skillnaderna som sågs i urin- och blodvariabler tyder på en bättre diures av torasemid än furosemid (Peddle *et al.*, 2012).

I en studie av Oyama *et al.*, (2011) studerades tre hundar med avancerad hjärtsvikt, som hade utvecklat diuretikaresistens mot furosemid. Hos alla tre hundarna byttes medicineringen till torasemid, då samtliga hundar hade uppvisat återkommande episoder av hjärtsvikt och ascites, trots en behandling med furosemid. Bakomliggande orsak var troligen en diuretikaresistens. Vid ett byte till torasemid från furosemid på en dos av 1/13-del eller 1/10-del av den tidigare

furosemiddosen, sågs en längre tids förbättring av hjärtsvikten och en överlevnad mellan 63-198 dagar innan hundarna slutligen avlivades. Att diuressvaret återställs vid en samtidig vätskebrist kan öka risken för njurproblem, vilket ska tas i beaktning. Något annat som ska finnas i åtanke är att torasemid förekommer i tablett från 5-100 mg, och att en liten dos kan vara en kvarts tablett, vilket gör låg dosering till mycket små hundar svår (Oyama *et al.*, 2011).

Spironolakton

Spironolakton verkar som en aldosteronantagonist och hämmar aldosteronets verkan genom kompetitiv inbindning till aldosteronreceptorer i hjärta, njurar och blodkärl (FASS vet 2014). Spironolakton är ett kaliumsparande diuretikum, vars kompetitiva hämning av aldosteronet i distala tubuli medför en ökad klorid-, natrium-, och vattenutsöndring och en minskad kaliumutsöndring. Vid hjärtsvikt ses ofta sekundär aldosteronism, och spironolakton är då verksamt mot ödemet genom att binda till aldosteronreceptorerna (FASS 2014).

Effekten av spironolakton på hjärtsviktspatienter

I en studie ingick 1663 humanpatienter med allvarlig hjärtsvikt, alla på behandling med ACE-hämmare, för att studera spironolaktons effekt i samband med hjärtsvikt. Patienterna fick antingen spironolakton eller placebo adderat till sin ACE-hämmarbehandling. Studien avslutades i förtid, då resultaten var tydliga att spironolakton var effektivt. I spironolaktongruppen var det signifikant lägre antal dödsfall, motsvarande 30 % reducerad mortalitetsrisk. Spironolakton gav också en minskad hjärtrelaterad mortalitetsrisk på 31 %. Förvärrad hjärtsvikt, och därmed behov av sjukhusvistelse, var signifikant lägre för spironolaktonpatienterna. Baserat på NYHA-klass så sågs dessutom en signifikant förbättring av hjärtsviktssymtomen hos patienter behandlade med spironolakton (Pitt *et al.*, 1999).

I spironolaktongruppen rapporterade 10 % av männen bröstsmärtor eller en förstoring av bröstkörtlar, där motsvarande siffra var 1 % i placebogruppen. Dessa fynd kan dock inte användas som argument mot en spironolaktonanvändning, för de fördelaktiga effekterna väger klart tyngre. Slutsats från studien är att en signifikant minskad mortalitet och morbiditet hos hjärtsviktspatienterna ses vid behandling med aldosteronreceptorblockare, såsom spironolakton, tillsammans med standardbehandling vid hjärtsvikt (Pitt *et al.*, 1999).

Aldosteron spelar en viktig roll för hjärtsviktens patofysiologi. Det ger en natriumretention, myokardiell och vaskulär fibros, sympatisk aktivering, parasympatisk hämning, funktionsrubning i baroreceptorerna, vaskulär skada, med mera. Tidigare har dessa effekter antagits hämmas genom ACE-hämmarbehandling som ger en blockering av RAAS, och borde därmed hämma aldosteronet. Av denna anledning designades studien och fynden tyder på att ACE-hämmare inte kan ge en hämning av aldosteronproduktionen, då fler faktorer än angiotensin II är viktiga för aldosteronproduktion. Aldosteron finns även i cirkulationen, varvid enbart en aldosteronreceptorblockare kan hindra dess effekt (Pitt *et al.*, 1999).

”Aldosterone escape”

”Aldosterone escape” ses hos upp till 40 % av hjärtsviktpatienter som behandlas med ACE-hämmare, och innebär att dessa läkemedel inte är tillräckliga för att hämma aldosteronproduktionen. Det finns flera möjliga anledningar till ”aldosterone escape”. Det kan vara att ACE-hämmare ökar kaliumnivåerna vilket leder till ökad frisättning av aldosteron. Det kan bero på ACTH som också ger ökad aldosteronutsöndring. Angiotensin II-bildning kan också ske av enzymet kymas istället för ACE och då uteblir effekten av ACE-hämmare. En aldosteronblockare ger en signifikant reducerad mortalitet, och borde därför tillhöra standardbehandlingen hos alla hjärtsviktpatienter (Struthers, 2004).

DISKUSSION

Huruvida torasemid är ett bättre alternativ till furosemid vid hjärtsvikt kan diskuteras med de fördelar som iakttagits vid jämförande studier. Många studier har visat på flera viktiga fördelar som talar för en större användning av torasemid.

Torasemid har visats ge en signifikant lägre totalmortalitet (Cosín & Díez, 2002; Veeraveedu *et al.*, 2008), lägre mortalitet kopplad till hjärtåkomma (Cosín & Díez, 2002) och en större klinisk förbättring i minst en NYHA-klass (Cosín & Díez, 2002; Müller *et al.*, 2003; López *et al.*, 2004; López *et al.*, 2007).

Torasemid ger en minskad transkardiell extraktion av aldosteron, som är en eventuell effektmarkör för aldosteronverkan, vilket tyder på en aldosteronantagonistverkan i hjärtat (Tsutamoto *et al.*, 2004). Dessutom har en antifibrotisk effekt (Veeraveedu *et al.*, 2008; López *et al.*, 2004; López *et al.*, 2007) och minskad kollagen I-syntes (López *et al.*, 2004) visats, vilket är viktigt för att motverka hjärtsviktens utveckling.

Torasemids säkerhet (Cosín & Díez, 2002) och tolerans (Cosín & Díez, 2002; Broekhuysen *et al.*, 1986) har fastställts. En bättre diures har setts vid jämförelse med furosemid (Peddle *et al.*, 2012). Större potens av torasemid kontra furosemid (Veeraveedu *et al.*, 2008; Broekhuysen *et al.*, 1986), längre duration (Broekhuysen *et al.*, 1986), högre och mer konstant biotillgänglighet (Knauf & Mutschler, 1998) och en mer kaliumsparande effekt (Broekhuysen *et al.*, 1986; Cosín & Díez, 2002; Knauf & Mutschler, 1998) är farmakokinetik som talar för torasemid. Unikt för torasemid är dessutom dess effekt att sänka blodtrycket vid subdiuretiska doser (Knauf & Mutschler, 1998). Förbättring av klinisk symtombild och en längre överlevnad sågs på hundar vid byte till torasemid då diuretikaresistens mot furosemid hade uppstått (Oyama *et al.*, 2011).

På humansidan har vidare ett färre totalantal dagar på sjukhus setts (Murray *et al.*, 2001), liksom ett mindre behov för att bli inlagd (Murray *et al.*, 2001; Müller *et al.*, 2003). Även en signifikant minskad trötthet (Murray *et al.*, 2001) och en förbättrad livskvalitet (Müller *et al.*, 2003) har visats för torasemid. Effekterna på livskvalitet som setts på humansidan har inte setts på djursidan, vilket kan bero på att dessa är svårare att bedöma, eller så är det effekter som saknas.

Alla ovannämnda fördelar är av stor relevans och talar därför för att torasemid sannolikt borde vara förstahandsvalet vid hjärtsviktsbehandling.

De negativa effekterna som setts på humansidan är sällsynta och sker i samma frekvens som för furosemid (Peddle *et al.*, 2012). Det finns därav inga nackdelar som talar emot en större torasemidanvändning enligt de undersökta studierna. En möjlig nackdel på djursidan är att små doser kan krävas, vilket kan innebära en svårare dosering då tabletter måste delas i mindre bitar åt mycket små hundar (Oyama *et al.*, 2011).

En förbättrad livskvalitet har setts öka humanpatienters benägenhet att följa medicinering (Müller *et al.*, 2003), vilket är viktigt för behandlingens utfall. Detta är även intressant på djursidan, där en tanke är att medicinering avsiktligt kan avstås då ägaren ska åka hemifrån och hunden inte kan rastas. En förbättrad livskvalitet på humansidan har setts med torasemidbehandling (Müller *et al.*, 2003), vilket också är viktigt att ta i beaktning då det är önskvärt även på djursidan. Huruvida en bättre livskvalitet kan ses på djur kräver dock mer forskning.

Aldosteron är viktigt för patofysiologin vid hjärtsvikt och en blockare har visats kunna signifikant minska mortalitet och ge en förbättring av hjärtsviktssymtomen baserat på NYHA-klass (Pitt *et al.*, 1999). En aldosteronblockare, t.ex. spironolakton, ska därför tillhöra standardterapi för behandling av hjärtsvikt (Struthers, 2004). Torasemid har i vissa studier själv angetts kunna verka som en aldosteronantagonist (Veeraveedu *et al.*, 2008; Tsutamoto *et al.*, 2004). Denna teori studerades och resultatet var att torasemid inte verkade som en aldosteronantagonist vid en jämförelse med spironolakton (Gravez *et al.*, 2013). Blandade meningar angående aldosteronreceptorblockeringsförmågan hos torasemid talar för en kombination med spironolakton, vilket styrks av studien av Gravez *et al.*, (2013). En kombination skulle kunna leda till minskad mortalitet och fibrosbildning, vilket har setts för både spironolakton (Gravez *et al.*, 2013) och torasemid (Veeraveedu *et al.*, 2008). Det är i synnerhet viktigt att aldosteroneffekterna blockeras, eftersom torasemid dessutom har visats höja aldosteronnivåerna i kroppen (Veeraveedu *et al.*, 2008). Att torasemid leder till minskad fibrosbildning, trots ökade aldosteronnivåer, tyder ändå på att torasemid skulle kunna motverka aldosteroneffekten på något sätt. Att andra studier har visat att torasemid är en kompetitiv aldosteronantagonist skulle kunna bero på att torasemid har olika effekt i olika organ (Gravez *et al.*, 2013). En studie visade att torasemid kontra furosemid gav en minskad transkardiell extraktion av aldosteron. Aldosteronextraktionen är en möjlig effektmarkör för aldosteronverkan i hjärtat, och dessa resultat tyder på att torasemid har en aldosteronantagonistverkan i hjärtan (Tsutamoto *et al.*, 2004). Ytterligare studier skulle behövas för att säkert kunna uttala sig om huruvida torasemid har en aldosteronreceptorblockerande effekt eller inte.

Torasemid ger en stegring av aldosteronnivåerna i kroppen. Anledningen har föreslagits bero på att torasemid har en aldosteronreceptorblockering så aldosteronet inte kan binda in, och att det leder till ökad aldosteronkoncentration (Veeraveedu *et al.*, 2008). Aldosteron ökar kaliumutsöndring (Sjaastad *et al.*, 2010). Att torasemid, trots ökade aldosteronnivåer, ger en minskad kaliumutsöndring, stöder också det faktum att blockering av receptorerna är möjligt.

Det kan bero på att torasemid har olika verkan i olika organ som nämndes i studien av Gravez *et al.*, (2013).

”Aldosterone escape” är anledningen till att hjärtsviktsbehandlingen består av en kombination av både ACE-hämmare och aldosteronantagonister. Detta eftersom det är nödvändigt att blockera aldosteronets effekt, då det bidrar negativt till patofysiologin vid hjärtsvikt.

Förstorade bröstkörtlar på män sågs vid spironolaktonbehandling i studien av Pitt *et al.*, (1999). Denna negativa effekt talar inte mot en användning av spironolakton på djursidan, där utseendet inte påverkar djuren själva.

Idag är furosemid förstahandsvalet av loopdiuretika vid hjärtsviktsbehandling (Watson, 2011; Bikdeli *et al.*, 2013) och har en snabb insättande effekt (Watson, 2011). Furosemid borde därför inte sluta användas utan skulle kunna vara ett alternativ till torasemid, som kan användas vid akutbehandling och vid kontraindikationer för torasemid, t.ex. överkänslighet. Varför torasemid inte används i så stor utsträckning är svårt att besvara och det går bara att spekulera i orsakerna. Det skulle kunna bero på att furosemid väljs slentrianmässigt men kan också bero på okunskap om torasemids påvisade faktiska fördelar.

Att torasemid har en högre och mer konstant biotillgänglighet (Knauf & Mutschler, 1998) är viktigt eftersom detta avseende skiljer sig mellan torasemid och furosemid. Detta leder till att absorptionen av torasemid troligen kan fortgå även vid ödembildningar i tarmen. En hypotes är att ödembildning är en trolig orsak till diuretikaresistensutveckling vid behandling med furosemid. Biotillgängligheten skulle kunna vara förklaringen till varför diuretikaresistens inte sågs för hundarna vid bytet till torasemid i studien av Oyama *et al.*, (2011). Detta talar även för en användning av torasemid när furosemid inte längre är verksamt.

De flesta studier som finns för torasemid är humanstudier. Dessa är av stor relevans då det finns många studier och flera har stora patientantal, vilket styrker resultatet. Att patofysiologin är likartad mellan människor och djur stödjer att dessa resultat även ska appliceras på djursidan. Fler djurstudier behövs dock för att fastställa torasemids relevans för veterinärt bruk. Att ta i beaktning är också att djurstudier ofta har ett mindre antal patienter, vilket bland annat var fallet i samtliga nämnda studier på hund och katt.

Slutsats

Torasemid har utifrån dessa resultat visats vara ett bättre alternativ till furosemid vid hjärtsviktsbehandling. Spironolakton borde kombineras med torasemid. Furosemid bör inte sluta användas, men är inte ett självklart förstahandsval. Dagens begränsade torasemidanvändning kan bero på okunskap och ineffektiv marknadsföring.

Torasemid kan på basis av ett flertal kliniska och experimentella studier rekommenderas som förstahandsval av loopdiuretika vid hjärtsvikt.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Bikdeli, B., Strait, K.M., Dharmarajan, K., Partovian, C., Coca, S.G., Kim, N., Li, S.-X., Testani, J.M., Khan, U., Krumholz, H.M. (2013). Dominance of Furosemide for Loop Diuretic Therapy in Heart Failure: Time to Revisit the Alternatives? *Journal of the American College of Cardiology*, 61: 1549–1550.
- Brater, D.C. (1998). Diuretic Therapy. *New England Journal of Medicine*, 339: 387–395.
- Broekhuysen, J., Deger, F., Douchamps, J., Ducarne, H., Herchuelz, A. (1986). Torasemide, a new potent diuretic. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 31: 29–34.
- Cosín, J., Díez, J., on behalf of the TORIC investigators, (2002). Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *European Journal of Heart Failure*, 4: 507–513.
- De Morais, H. A., Schwartz, D. S. (2005). Pathophysiology of Heart Failure. I: Ettinger & Feldman (editor), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 6. ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders, 914-940.
- FASS: förteckning över humanläkemedel. 2014 Bd. I-II* (2013). Stockholm: Läkemedelsindustriföreningen (LIF)
- FASS VET. 2014: Förteckning över läkemedel för veterinärmedicinskt bruk.* (2013). Stockholm: Läkemedelsindustriföreningens Service AB, LIF
- Gravez, B., Tarjus, A., Jimenez-Canino, R., El Moghrabi, S., Messaoudi, S., de la Rosa, D.A., Jaisser, F. (2013). The Diuretic Torasemide Does Not Prevent Aldosterone-Mediated Mineralocorticoid Receptor Activation in Cardiomyocytes. *PLoS ONE*, 8: e73737. doi:10.1371/journal.pone.0073737
- Greger, D.R., Schlatter, E. (1983). Cellular mechanism of the action of loop diuretics on the thick ascending limb of Henle's loop. *Klinische Wochenschrift*, 61: 1019–1027.
- Hägström, J., Hansson, K., Kvart, C., Karlberg, B.E., Vuolteenaho, O., Olsson, K. (1997) Effects of naturally acquired decompensated mitral valve regurgitation on the renin-angiotensin-aldosterone system and atrial natriuretic peptide concentration in dogs. *Am J Vet Res*, 58: 77-82.
- Johnson, M.J., Bland, J.M., Davidson, P.M., Newton, P.J., Oxberry, S.G., Abernethy, A.P., Currow, D.C. (2014). The Relationship Between Two Performance Scales: New York Heart Association Classification and Karnofsky Performance Status Scale. *Journal of Pain and Symptom Management*, 47: 652–658.
- Knauf, D.H., Mutschler, E. (1998). Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Torasemide. *Clinical Pharmacokinetics*, 34: 1–24.
- Krämer, B.K., Schweda, F., Riegger, G.A.J. (1999). Diuretic treatment and diuretic resistance in heart failure. *The American Journal of Medicine*, 106: 90–96.
- López, B., González, A., Beaumont, J., Querejeta, R., Larman, M., Díez, J. (2007). Identification of a Potential Cardiac Antifibrotic Mechanism of Torasemide in Patients With Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 50: 859–867.
- López, B., Querejeta, R., González, A., Sánchez, E., Larman, M., Díez, J. (2004). Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 43: 2028–2035.
- Müller, K., Gamba, G., Jaquet, F., Hess, B. (2003). Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV—efficacy and quality of life. *European Journal of Heart Failure*, 5: 793–801.

- Murray, M.D., Deer, M.M., Ferguson, J.A., Dexter, P.R., Bennett, S.J., Perkins, S.M., Smith, F.E., Lane, K.A., Adams, L.D., Tierney, W.M., Brater, D.C. (2001). Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *The American Journal of Medicine*, 111: 513–520.
- Oyama, M.A., Peddle, G.D., Reynolds, C.A., Singletary, G.E. (2011). Use of the loop diuretic torsemide in three dogs with advanced heart failure. *Journal of Veterinary Cardiology*, 13: 287–292.
- Peddle, G.D., Singletary, G.E., Reynolds, C.A., Trafny, D.J., Machen, M.C., Oyama, M.A. (2012). Effect of torsemide and furosemide on clinical, laboratory, radiographic and quality of life variables in dogs with heart failure secondary to mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology, The Mitral Valve*, 14: 253–259.
- Pitt, B., Zannad, F., Remme, W.J., Cody, R., Castaigne, A., Perez, A., Palensky, J., Wittes, J. (1999). The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, 341: 709–717.
- Rang, H.P. & Dale, M.M. & Ritter, J.M. & Flower, R.J. & Henderson, G. (2011[2012]). The vascular system, I; The kidney, I: *Rang and Dale's pharmacology*. 7. ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 265-284, 347-359.
- Roush, G.C., Kaur, R., Ernst, M.E. (2014). Diuretics A Review and Update. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 19: 5–13.
- Sjaastad, Øystein V., Hove, Knut & Sand, Olav. (2010). The Cardiovascular System, I; The Kidneys and the Urinary Tract, I: *Physiology of domestic animals*. 2. ed. Oslo: Scandinavian Veterinary Press, 356-424, 466-516.
- Struthers, A.D. (2004). The clinical implications of aldosterone escape in congestive heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 6: 539–545.
- Tsutamoto, T., Sakai, H., Wada, A., Ishikawa, C., Ohno, K., Fujii, M., Yamamoto, T., Takayama, T., Dohke, T., Horie, M. (2004). Torasemide inhibits transcardiac extraction of aldosterone in patients with congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 44: 2252–2253.
- Uechi, M., Matsuoka, M., Kuwajima, E., Kaneko, T., Yamashita, K., Fukushima, U., Ishikawa, Y. (2003). The Effects of the Loop Diuretics Furosemide and Torasemide on Diuresis in Dogs and Cats. *Journal of Veterinary Medical Science*, 65: 1057–1061.
- Veeraveedu, P.T., Watanabe, K., Ma, M., Thandavarayan, R.A., Palaniyandi, S.S., Yamaguchi, K., Suzuki, K., Kodama, M., Aizawa, Y. (2008b). Comparative effects of torasemide and furosemide in rats with heart failure. *Biochemical Pharmacology*, 75: 649–659.
- Watson, M. (2011). Furosemide. *Journal of Exotic Pet Medicine, Zoonotic Diseases*, 20: 60–63.
- Wittner, M., Stefano, A.D., Schlatter, E., Delarge, J., Greger, R. (1986). Torasemide inhibits NaCl reabsorption in the thick ascending limb of the loop of Henle. *Pflügers Archiv*, 407: 611–614.
- Young, M., Plosker, G.L. (2001). Torasemide. *PharmacoEconomics*, 19 (6): 679–703.