



Insufficienza cardiaca congestizia nel cane: *dalla diagnosi al trattamento*



A cura di
Andrea Vercelli
DMV, CEAV Medicina Interna
M. Biochimica & Med. Lab.
Clinica veterinaria città di Torino

"Momenti di Medicina e Chirurgia" AnnoI n. .. del ../.../....

Periodico di aggiornamento in farmacoterapia e resoconti congressuali - Aut. Trib. di Salerno n. 657 del 12/02/1987



Associato all'USPI

Unione Stampa Periodica Italiana

Direttore Responsabile: Carlo Giurbino - *Direttore editoriale e medico:* Francesco Falcone, Carlo Giurbino

Comitato scientifico: Ottavio Albano, Adalberto Ciaccia, Ettore Cittadini, Claudio Cortese, Federico Costa, Nicola, Gugliucci, Mario Mancini, Lajos Okolicsanyi, Giancarlo Palmieri, Albino Petraglia, Gabriele Riccardi

18AP1068 - ../19

Il marchio "Progress in Veterinary®" è di proprietà Momento Medico s.r.l.

Coordinamento Editoriale a cura del Dipartimento Medico dell'Editore

Grafica, Impaginazione, Edizione, Stampa e Allestimento Momento Medico S.r.l. - Via Terre Risaie, 13 - Zona Ind.le - 84131 Salerno

Tel. 089.3055511 (r.a.) - Fax 089.302450 - E-mail: momentomedico@momentomedico.it

Presentazione

L'insufficienza cardiaca congestizia (ICC) è una patologia piuttosto comune **nel cane** e spesso rappresenta una sfida diagnostica e terapeutica per il medico veterinario.

I segni clinici variano a seconda che il cane sia affetto da insufficienza cardiaca sinistra o destra. L'ICC di sinistra è la forma più comune a causa dell'elevata prevalenza della degenerazione della valvola mitrale che spesso porta a reflusso di sangue con conseguente aumento del volume di sangue e della pressione nei vasi polmonari e infine edema polmonare.

Nei cani, le due cause più comuni di insufficienza cardiaca congestizia sono la **malattia degenerativa della valvola mitrale** (DMVD, Degenerative Mitral Valve Disease) e la cardiomiopatia dilatativa (DCM, Dilated Cardiomyopathy). La DMVD colpisce soprattutto le razze di piccola taglia come il **Cavalier King Charles Spaniel**, mentre la DCM si riscontra più frequentemente nei cani di grossa taglia come il **Doberman**.

L'obiettivo principale della terapia farmacologica dell'ICC è quello di **migliorare la qualità e l'aspettativa di vita dei cani** che ne sono affetti. In particolare, la terapia deve mirare a ridurre la ritenzione di liquidi (diuretici), contrastare gli effetti della risposta neuro-ormonale (ACE-inibitori, antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi, antagonisti dei recettori dell'angiotensina), ottimizzare la pressione arteriosa e la resistenza vascolare sistemica (ACE-inibitori, limitazione dell'assunzione di sodio e utilizzo di farmaci con effetti vasodilatatori come l'amlodipina), sostenere la contrattilità cardiaca (farmaci inotropi) e controllare le aritmie eventualmente presenti.

L'uso dei diuretici d'ansa rappresenta la pietra angolare nella gestione della ICC. La furosemide è stata a lungo il pilastro del trattamento anti-congestizio, ma ora è disponibile un'alternativa, la torasemide. **Rispetto alla furosemide, la torasemide presenta una migliore biodisponibilità, un'emivita più lunga e un effetto più duraturo.**

Recentemente, sono stati pubblicati i risultati dello studio TEST (Short-Term Efficacy and Safety of Torasemide), il primo studio che ha confrontato l'utilizzo di torasemide e furosemide nella gestione della ICC in un'ampia popolazione di cani. In questo studio, la torasemide ha dimezzato il rischio di morte cardiaca (spontanea o mediante eutanasia) e di peggioramento della condizione cardiaca, rispetto a furosemide.

In considerazione dell'importanza di questi risultati, in questo fascicolo vengono presentati tre casi clinici che illustrano chiaramente e concretamente l'uso di torasemide nella gestione dell'insufficienza cardiaca congestizia nel cane.

Sono convinto, in considerazione della validità dei contenuti e della particolare cura dell'editing, "Progress in Veterinary®- Insufficienza cardiaca congestizia nel cane, dalla diagnosi al trattamento" potrà essere giudicata dai Medici Veterinari non solo una significativa fonte di consultazione scientifica, ma anche un utile strumento nell'ambito della propria pratica professionale.

Andrea Vercelli

DMV, CEAV Medicina Interna,
M. Biochimica & Med. Lab.
Clinica veterinaria città di Torino



INDICE

- ▶ Insufficienza cardiaca congestizia (ICC) nel cane:
caratteristiche ed iter diagnostico-terapeutico 3
- ▶ La torasemide nel trattamento dell'insufficienza
cardiaca congestizia (ICC) nel cane:
profilo farmacologico 7
- ▶ Efficacia e sicurezza di torasemide nell'insufficienza
cardiaca congestizia (ICC) nel cane:
risultati dello studio TEST 10
- ▶ Impiego della torasemide nell'insufficienza
cardiaca congestizia (ICC) nel cane:
tre esperienze cliniche 13

Insufficienza cardiaca congestizia (ICC) nel cane: caratteristiche ed iter diagnostico-terapeutico

Introduzione

L'insufficienza cardiaca è una sindrome clinica complessa definita come l'incapacità del cuore di fornire un volume di sangue adeguato a soddisfare i fabbisogni metabolici dei tessuti. Tale condizione si verifica come conseguenza di un'alterazione cardiaca strutturale o funzionale che compromette la capacità di riempimento o di svuotamento ventricolare (disfunzione diastolica e sistolica, rispettivamente).¹

L'insufficienza cardiaca può essere "acuta" se insorge all'improvviso (ad esempio, in caso di rottura di corda tendinea mitralica) o "cronica" se si manifesta gradualmente (ad esempio, nell'insufficienza mitralica cronica). La maggioranza dei pazienti con insufficienza cardiaca cronica mostra segni clinici correlati alla ritenzione di liquidi (tosse, dispnea e intolleranza all'esercizio derivanti da edema polmonare e versamento pleurico, ascite), una condizione nota come insufficienza cardiaca "congestizia" (ICC).

Prima della comparsa dell'ICC, la riduzione della gittata cardiaca innesca una serie di meccanismi compensatori allo scopo di mantenere un'adeguata perfusione di organi critici come il cervello e il cuore. Questi meccanismi, che comprendono l'attivazione del sistema nervoso simpatico (SNS) e del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), determinano un aumento della frequenza e della contrattilità cardiaca, della vasocostrizione periferica e della ritenzione di sodio e liquidi da parte dei reni. Tali adattamenti sono utili nel breve periodo, ma nel tempo risultano dannosi per il cuore, i vasi e i reni, perché favoriscono la progressione della malattia cardiaca. Nelle fasi avanzate, l'eccessiva ritenzione di liquidi induce un accumulo di fluido nello spazio extracellulare (edema polmonare con o senza versamento pleurico, ascite, versamento pericardico).

Nei cani, le due cause più comuni di ICC sono la malattia degenerativa della valvola mitrale (*Degenerative Mitral Valve Disease*, DMVD; nota anche come endocardiosi o degenerazione mixomatosa della mitrale) e la cardiomiopatia dilatativa (*Dilated Cardiomyopathy*, DCM). La DMVD colpisce soprattutto le razze di piccola taglia come il Cavalier King Charles Spaniel, mentre la DCM si riscontra più frequentemente nei cani di grossa taglia come il Doberman. La DMVD è caratterizzata da una

progressiva degenerazione della valvola mitrale che può portare, dopo un lungo periodo subclinico, all'insorgenza di ICC.

Approccio diagnostico

La DMVD nel cane di piccola taglia rappresenta la patologia cardiaca di più frequente riscontro in medicina veterinaria.²

L'identificazione di tale condizione è relativamente semplice: il rilievo auscultatorio di un soffio e l'eventuale presenza di sintomi riferibili alla patologia cardiaca quali tachipnea, tosse, dispnea e intolleranza all'esercizio, fanno sospettare al veterinario la presenza di DMVD. Gli esami strumentali come la radiografia del torace, l'elettrocardiografia e l'ecocardiografia, sono utili per confermare il sospetto clinico e permettono di identificare correttamente lo stadio della malattia.

Nel 2009, l'*American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM) ha proposto una nuova classificazione della DMVD in 4 stadi (da A a D) a seconda della gravità della malattia³ (Tabella 1).

► **Tabella 1.** Stadiazione dei pazienti con DMVD.

STADIO	DESCRIZIONE
A	Canini ad alto rischio di malattie cardiache ma senza soffio o altra evidenza clinica, ad es. razze a rischio, malattia sistemica concomitante con implicazioni cardiovascolari
B	Canini con un soffio cardiaco ma senza altri segni clinici
B1	La diagnostica per immagini non rileva anomalie
B2	La radiografia e/o l'ecocardiografia indicano alterazioni strutturali
C	Canini che hanno (o hanno avuto) segni clinici di insufficienza cardiaca congestizia e/o segni legati a un deficit della gittata cardiaca, quali, ad esempio intolleranza all'esercizio e debolezza
C _A	Insufficienza cardiaca acuta che richiede il ricovero in ospedale
C _C	Insufficienza cardiaca cronica che può essere gestita a casa
D	Canini con insufficienza cardiaca allo stadio terminale, difficile da gestire e poco (o non) reattiva al trattamento standard (insufficienza cardiaca refrattaria)
D _A	Insufficienza cardiaca refrattaria acuta, che richiede il ricovero in ospedale
D _C	Insufficienza cardiaca refrattaria cronica, che può essere gestita a casa

L'insufficienza cardiaca è una sindrome clinica complessa definita come l'incapacità del cuore di fornire un volume di sangue adeguato a soddisfare i fabbisogni metabolici dei tessuti

Prima della comparsa dell'ICC, la riduzione della gittata cardiaca innesca una serie di meccanismi compensatori allo scopo di mantenere un'adeguata perfusione di organi critici come il cervello e il cuore

La DMVD nel cane di piccola taglia rappresenta la patologia cardiaca di più frequente riscontro in medicina veterinaria

Nello stadio A, ovvero nei cani ad alto rischio di malattie cardiache, ma senza soffio o evidenza clinica di malattia, non sono indicati altri esami. Nei cani in stadio B, con soffio cardiaco ma nessun altro segno clinico, la malattia cardiaca è compensata. Se si ausculta un soffio sistolico, ben localizzato e caratterizzato, può essere fatta diagnosi di rigurgito mitralico, che il più delle volte è dovuto a DMVD. La radiografia e l'ecocardiografia consentono di distinguere lo stadio B1 (assenza di cardiomegalia) da B2 (cardiomegalia). In particolare, l'esame radiografico consente di calcolare il punteggio cardiaco vertebrale (VHS, *Vertebral Heart Score*), che corrisponde alla somma dell'asse lungo e dell'asse corto della silhouette cardiaca, espressa in numero di vertebre (contando entrambe le misurazioni a partire da T4)² (**Figura 1**).

Un valore di VHS >10,5 suggerisce la presenza di rimodellamento cardiaco (B2). Misurazioni più accurate dell'atrio e del ventricolo sinistro possono essere ottenute con l'ecocardiografia, che consente di rivelare le lesioni valvolari mitraliche e il rigurgito mitralico.

Gli stadi C e D descrivono i cani con segni clinici pregressi o attuali di insufficienza cardiaca, che rispondono alla terapia (C) o sono refrattari al trattamento (D).

I segni clinici di ICC includono: tachipnea, dispnea, tosse, debolezza e intolleranza all'esercizio. I segni clinici e i risultati degli esami radiografici/ecografici aiutano a distinguere tra stadio B2 (patologia cardiaca compensata) e C (insufficienza cardiaca congestizia).

I pazienti in stadio D includono cani con ICC refrattari al trattamento. Essi possono essere ulteriormente suddivisi in casi acuti, che ri-

chiedono l'ospedalizzazione (D_A), e casi cronici per i quali è possibile la gestione a casa (D_C).

Nei pazienti acuti, se necessario, si può ritardare la diagnostica per minimizzare lo stress. L'esame radiografico permette di identificare l'edema polmonare; l'ecocardiografia consente di valutare le dimensioni cardiache, la presenza delle linee B, le effusioni.

Gli esami ematochimici devono includere emocromo, ematocrito, creatinina, elettroliti, TP, NT-pro-BNP.

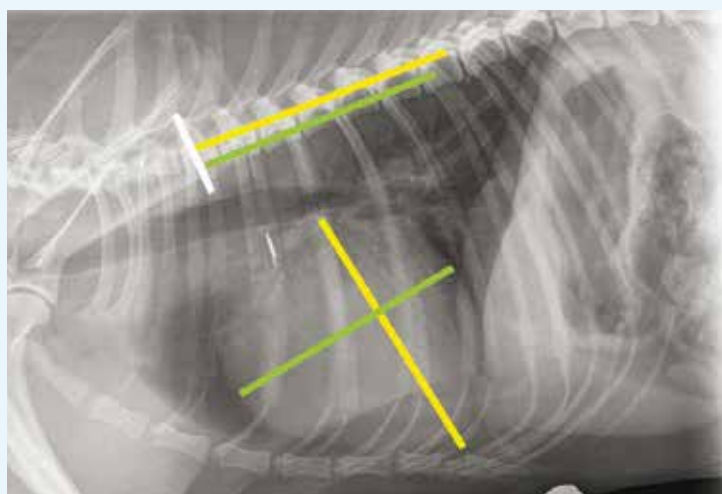
Nei pazienti cronici il follow-up è essenziale e deve includere:

- » misurazione della pressione sanguigna
- » valutazione della frequenza respiratoria durante il sonno/a riposo
- » esami del sangue, con particolare riguardo a sodio, cloro, potassio, azotemia, creatinina, lattatemia, glicemia, ematocrito, emoglobina e proteine totali, e analisi delle urine
- » ecocardiografia (eseguita periodicamente per monitorare la progressione della malattia e identificare inaspettati cambiamenti di condizione)
- » radiografie (se necessarie)
- » ECG/Holter cardiaco in presenza di aritmie.

Tra gli esami del sangue, la sodiemia, la glicemia e la lattatemia (per i valori normali, si veda la **Tabella 2**) hanno un importante valore prognostico nell'insufficienza cardiaca.

L'iposodiemia, l'iperglicemia e una marcata iperlattatemia indicano solitamente la pre-

I segni clinici di ICC includono: tachipnea, dispnea, tosse, debolezza e intolleranza all'esercizio



► **Figura 1.** Misurazione del punteggio cardiaco vertebrale (VHS, *Vertebral Heart Score*).

senza di una grave insufficienza cardiaca; in particolare, l'iposodiemia e l'iperglicemia sono risultati associati a una prognosi peggiore in uno studio condotto su cani con ICC.⁴

► **Tabella 2.** Valori normali di sodio, glucosio e acido lattico nel cane

PARAMETRO	VALORI NORMALI NEL CANE
Sodio	140-155 mEq/l
Glucosio	70 – 110 mg/dl
Acido Lattico	1-2 mol/l

Trattamento

La gestione dei pazienti con DMVD deve essere basata sullo stadio della malattia³ (**Tabella 3**). Negli Stadi A e B1, non è necessario alcun trattamento. Nello Stadio B2 (soffio e cardiomegalia, ma nessun altro segno clinico), è attualmente consigliato il trattamento con pimobendan.

Lo studio EPIC (*Evaluation of Pimobendan In dogs with Cardiomegaly caused by preclinical mitral valve disease*) ha infatti dimostrato che la somministrazione di pimobendan in cani affetti da DMVD e con evidenza ecocardiografica e radiografica di cardiomegalia, ma senza segni clinici di insufficienza cardiaca, è in grado di ritardare l'insorgenza di ICC determinando un prolungamento del periodo pre-clinico di circa 15 mesi⁵.

Nello Stadio C_A (acuto), ovvero nei cani che richiedono il ricovero in ospedale, il trattamento include: ossigenoterapia, ventilazione, sedazione (se il paziente è stressato), rimozione del liquido congestizio in presenza di distress respiratorio, restrizione dietetica del sodio e terapia farmacologica con furosemide IV, sodio nitroprussiato IV, pimobendan IV/PO e nitroglicerina per via topica.

A tal riguardo, è importante sottolineare che, sebbene la nitroglicerina ad uso topico sia solitamente consigliata, non ci sono evidenze scientifiche a supporto del suo utilizzo.

Nello Stadio C_C (cronico), ovvero nei cani trattati a casa, il trattamento prevede:

- » un diuretico d'ansa PO (furosemide o torasemide)
- » pimobendan PO
- » un ACE-inibitore (enalapril, benazepril, ramipril, imidapril)
- » spironolattone
- » restrizione dietetica del sodio (moderata) e, se necessario, integrazione di potassio.

Nello Stadio D (cani con insufficienza cardiaca congestizia refrattaria al trattamento standard), il trattamento è simile a quello dello Stadio C_C, con l'aggiunta di:

- » aggiustamento della dose di diuretico (furosemide o torasemide); pazienti refrattari alla terapia con furosemide possono passare a torasemide
- » idroclorotiazide (per il blocco sequenziale del nefrone)
- » amlodipina
- » rimozione del fluido (toracentesi o addomocentesi).

La gestione dei pazienti con DMVD deve essere basata sullo stadio della malattia

► **Tabella 3.** Raccomandazioni dell' American College of Veterinary Internal Medicine per il trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia.

Stadio A - pazienti asintomatici		
Nessun trattamento		
Stadio B1 - pazienti asintomatici con soffio ma senza cardiomegalia		
Nessun trattamento		
Stadio B2 - pazienti asintomatici con soffio e cardiomegalia		
	Consenso	Assenza di consenso
	Pimobendan	ACE-inibitori
Stadio C - pazienti sintomatici		
	Consenso	Assenza di consenso
Acuto (ospedalizzazione)	Ossigeno Sedazione (animale stressato) Paracentesi/toracentesi in presenza di distress respiratorio Respirazione Furosemide Pimobendan Nitroprussiato, Idralazina (nei casi gravi)	ACE-inibitori Nitroglicerina per via topica
Cronico (a casa)	Furosemide ACE-inibitori Pimobendan	Spironolattone Antiaritmici (digossina, diltiazem e β -bloccanti) Sedativi della tosse e broncodilatatori
Stadio D - pazienti sintomatici refrattari al trattamento		
	Consenso	Assenza di consenso
Acuto (ospedalizzazione)	Come stadio C	Pimobendan (ad aumentato dosaggio off-label)
	Nitroprussiato, Idralazina (vasodilatazione più intensa rispetto allo stadio C nei pazienti che la tollerano)	Dobutamina Sildenafil Broncodilatatori
Cronico (a casa)	Come stadio C Spironolattone	Altri diuretici Pimobendan (ad aumentato dosaggio off-label) Sildenafil Antiaritmici (digossina, diltiazem e β -bloccanti) Sedativi della tosse e broncodilatatori

Bibliografia

1. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005 Sep 20;112(12):e154-235.
2. Guglielmini C, Diana A, Pietra M, Di Tommaso M, Cipone M. Use of the vertebral heart score in coughing dogs with chronic degenerative mitral valve disease. *J Vet Med Sci*. 2009 Jan;71(1):9-13.
3. Atkins C, Bonagura J, Ettinger S, Fox P, Gordon S, Haggstrom J, Hamlin R, Keene B, Luis-Fuentes V, Stepien R. Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. *J Vet Intern Med*. 2009 Nov-Dec;23(6):1142-50.
4. Brady C, Hughes D, Drobatz K. Association of hyponatremia and hyperglycemia with outcome in dogs with congestive heart failure. *J Vet Emerg Crit Care* 2004;14:177-182.
5. Boswood A, Häggström J, Gordon SG, Wess G, Stepien RL, Oyama MA, et al. Effect of Pimobendan in Dogs with Preclinical Myxomatous Mitral Valve Disease and Cardiomegaly: The EPIC Study-A Randomized Clinical Trial. *J Vet Intern Med*. 2016 Nov;30(6):1765-1779.

La torasemide nel trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia (ICC) nel cane: profilo farmacologico

La torasemide è un diuretico d'ansa indicato nei cani per il "trattamento di segni clinici, compresi edema e versamento, correlati a insufficienza cardiaca congestizia".¹

Qui di seguito ne vengono elencate le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche.

Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La torasemide presenta un'elevata biodisponibilità orale. Dopo una singola dose orale di 0,1 mg/kg, la biodisponibilità orale assoluta corrisponde a circa il 90%. L'assorbimento orale è rapido, con un tempo medio (T_{max}) di comparsa del picco plasmatico di 0,93 ore ($\pm 0,29$) dopo la somministrazione di 0,1 mg/kg.¹ La presenza di cibo prolunga il tempo di raggiungimento della concentrazione massima di torasemide nel sangue, ma non ne diminuisce la quantità presente (**Figura 1**).² Pertanto, il cibo ha un impatto clinico minimo sull'assorbimento orale del farmaco. Questo significa che la torasemide può essere somministrata con o senza cibo.

Le concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) corrispondono a 1,1 $\mu\text{g/ml}$ dopo una singola dose orale di 0,1 mg/kg e a 19 $\mu\text{g/ml}$ dopo una singola dose orale di 1,6 mg/kg. La AUC_{inf} corrisponde a 6,3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ dopo una

singola dose orale di 0,1 mg/kg e a 153,6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ dopo una singola dose orale di 1,6 mg/kg.¹

Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche è molto elevato, superiore al 98%. Essendo un farmaco lipofilo con elevata affinità per le proteine, la torasemide presenta un basso volume di distribuzione (V_d), rimanendo principalmente nello spazio intravascolare.

Il suo V_d è di 0,142 L/kg ($\pm 0,01439$) al dosaggio di 0,1 mg/kg.¹

Nessun accumulo plasmatico del farmaco è stato osservato dopo somministrazioni ripetute in cani, al dosaggio di 0,2 mg/kg al giorno per 14 giorni.¹

Metabolismo

Una gran parte della dose (tra il 61% e il 70%) viene escreta nelle urine come farmaco originario immutato. Nelle urine sono stati anche identificati due metaboliti (un metabolita de-alchilato e un metabolita idrossilato).

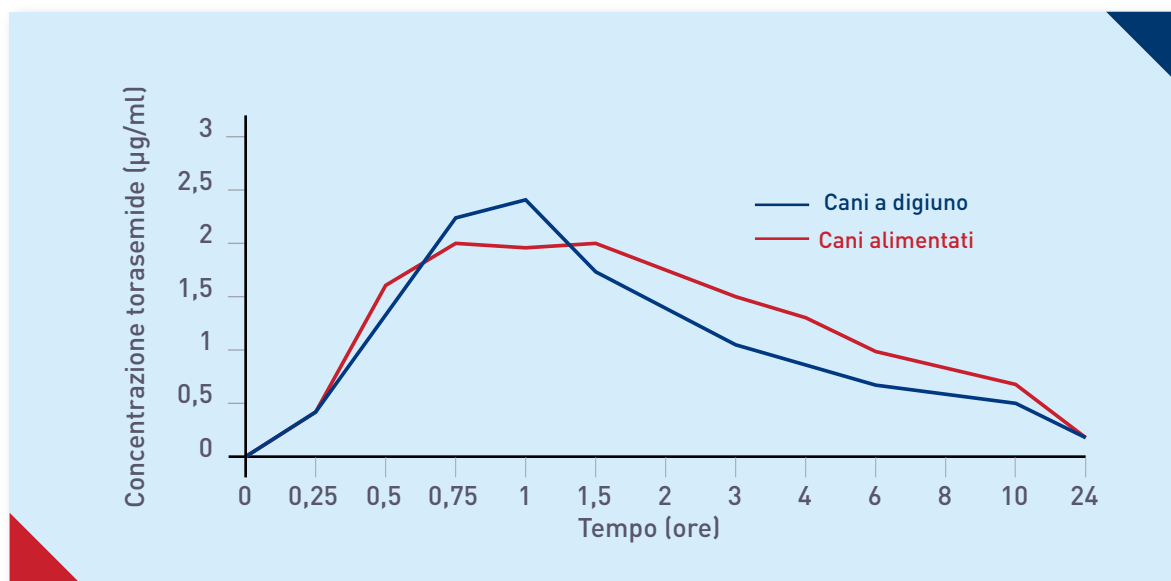
Il farmaco originario viene metabolizzato a livello epatico dal citocromo P450, famiglie 3A4 e 2E1, e in misura minore 2C9.¹ Pertanto, la somministrazione concomitante di farmaci che alterano l'efficacia del sistema citocromo P450 richiede un attento monitoraggio e, ove necessario, una modifica del dosaggio.

La torasemide è un diuretico d'ansa indicato nei cani per il "trattamento di segni clinici, compresi edema e versamento, correlati a insufficienza cardiaca congestizia"

La torasemide presenta un'elevata biodisponibilità orale

Nessun accumulo plasmatico del farmaco è stato osservato dopo somministrazioni ripetute in cani

Una gran parte della dose (tra il 61% e il 70%) viene escreta nelle urine come farmaco originario immutato



► **Figura 1.** Concentrazione di torasemide ($\mu\text{g/ml}$) in cani a digiuno e alimentati.

Eliminazione

Il 70% della torasemide viene eliminata immodificata nelle urine (necessita di essere escreta attivamente nel lume dei tubuli renali). La restante parte di torasemide viene eliminata nelle urine come metabolita inattivo.

Nei cani, dopo somministrazione per via endovenosa di una singola dose di 0,1 mg/kg, la clearance totale è stata di 0,017 l/h·kg, il volume di distribuzione è stato di 0,14 l/kg e l'emivita terminale è stata di 7,0 ore.¹

La torasemide è un diuretico d'ansa appartenente alla classe delle piridil sulfoniluree

Proprietà farmacodinamiche

La torasemide è un diuretico d'ansa appartenente alla classe delle piridil sulfoniluree. La torasemide viene secreta nel lume tubulare attraverso il sistema di trasporto acido organico probenecid-sensibile. Il suo sito principale d'azione è la porzione midollare del tratto ascendente dell'ansa di Henle. I diuretici d'ansa inibiscono principalmente i cotrasportatori $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ dal lato lumenale della cellula.¹

L'inibizione del riassorbimento degli ioni sodio e cloruro comporta non solo saluresi, ma anche una diminuzione della osmolarità interstiziale all'interno del midollo renale. Questo a sua volta riduce il riassorbimento di acqua libera con conseguente aumento dell'escrezione di acqua e della produzione di urine.¹

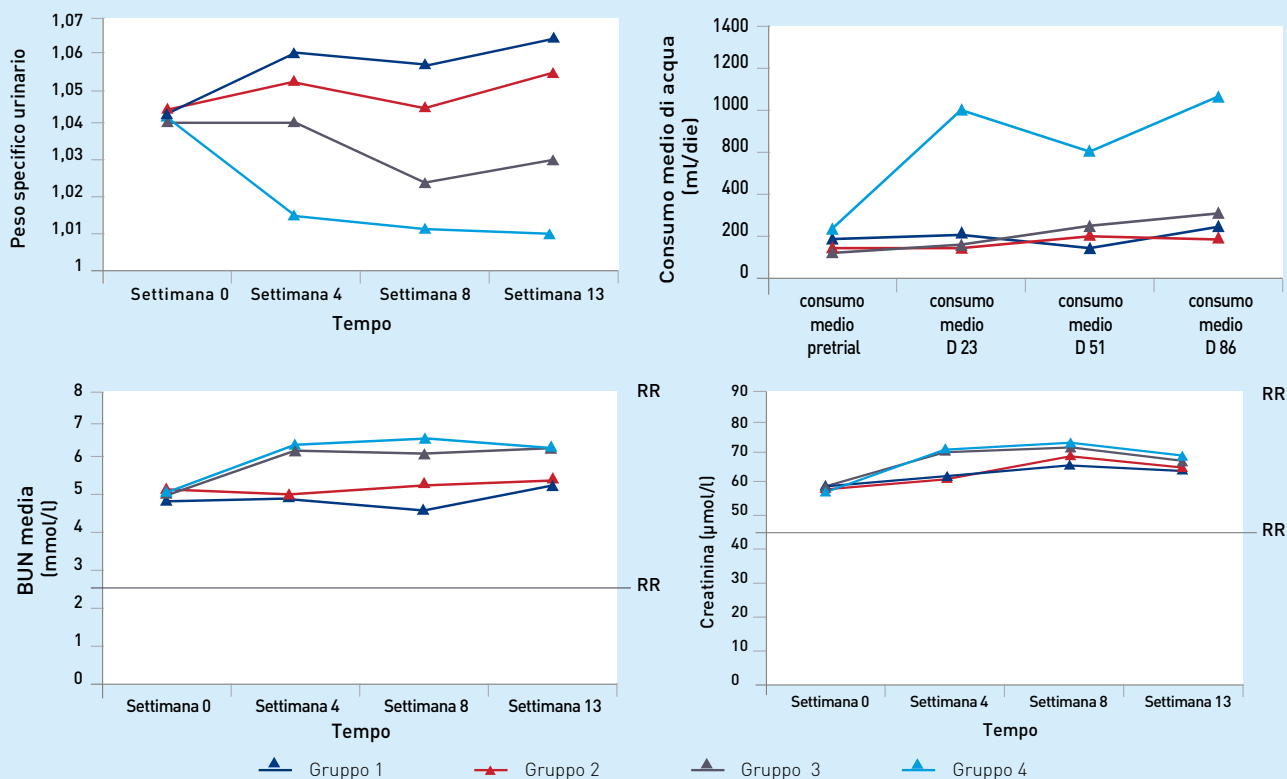
Alcuni studi suggeriscono inoltre che la torasemide, oltre all'effetto diuretico, potrebbe avere un effetto anti-aldosteronico e vasodilatatorio. In generale, la torasemide aumenta la produzione media di urina, porta ad una diminuzione del peso specifico urinario e diminuisce l'escrezione urinaria di creatinina, sodio, potassio, cloro e fosfato (**Figura 2**).¹ In cani sani, dopo somministrazione di torasemide una volta al giorno per 5 giorni, la percentuale media di aumento delle urine escrete nelle 24 ore è compresa tra il 33% e il 50% a 0,15 mg/kg, tra il 181% e il 328% a 0,4 mg/kg e tra il 264% e il 418% a 0,75 mg/kg.¹

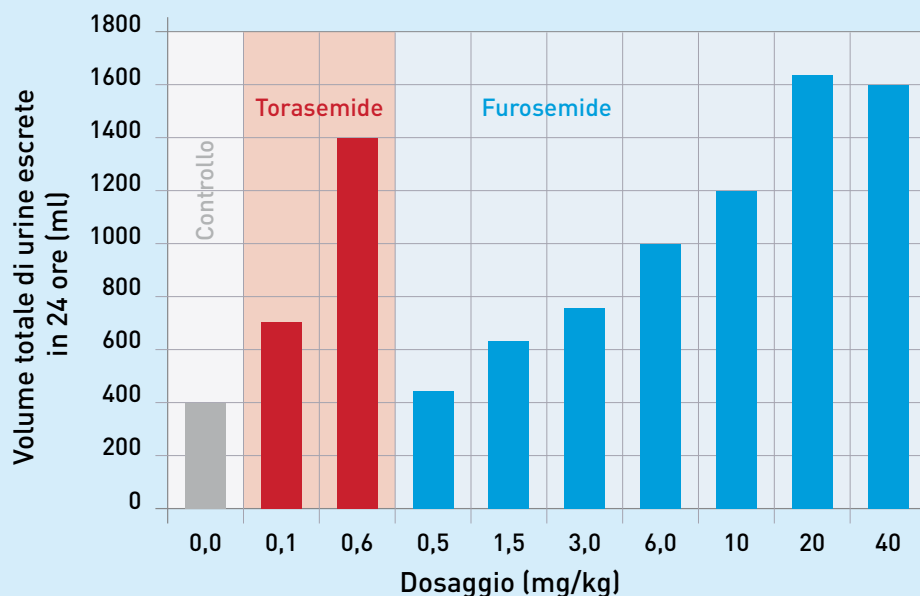
In uno studio, basato su un modello farmacodinamico, condotto su cani sani con dosi di torasemide comprese tra 0,1 e 0,6 mg/kg, l'effetto diuretico di una singola dose di torasemide somministrata per via orale è risultato circa 20 volte più potente rispetto a quello di una singola dose di furosemide.³

Il parametro utilizzato per la finalità dello studio è stato il volume totale di urine escrete (TEUV) nelle 24 ore dopo la somministrazione del farmaco. I valori medi di TEUV ottenuti dopo somministrazione di torasemide sono stati utilizzati per calcolare la dose equipotente di furosemide (**Figura 3**).³

Questa differenza di potenza tra i due farmaci deve essere tenuta in debita considerazione nel momento in cui si passa dalla furosemide

► **Figura 2.** Effetto della torasemide sui parametri renali.





► **Figura 3.** Equipotenza tra torasemide e furosemide in un modello farmacodinamico in cani sani.

alla torasemide per il trattamento dei segni clinici da insufficienza cardiaca congestizia. Poiché questo risultato è stato ottenuto in soggetti sani dopo singola somministrazione, sono in corso diversi trial clinici per valutare eventuali variazioni in soggetti malati.

La torasemide è un potente diuretico con un effetto dose-dipendente. Poiché diminuisce il volume intravascolare, può causare un incremento dei valori di alcuni parametri renali.

In uno studio di farmacodinamica condotto su 32 cani sani, di età compresa tra 4 e 5 mesi, con torasemide ai dosaggi di 0,3 mg/kg/die e 0,6 mg/kg/die si è verificato un aumento della BUN e della creatinina, che è risultato statisticamente significativo ($p < 0,05$), ma non importante da un punto di vista clinico.⁴

Tutti i valori sono rimasti nei range di riferimento e i cani non hanno mostrato alcun segno di azotemia. Si è inoltre verificato un aumento dell'ematocrito e dell'albumina, i cui livelli sono comunque rimasti nei range di riferimento. Di conseguenza, i cani trattati con torasemide dovrebbero avere sempre accesso all'acqua.

La funzionalità renale, lo stato di idratazione e il livello degli elettroliti sierici devono essere sempre monitorati:

- » all'inizio del trattamento
- » da 24 ore a 48 ore dopo l'inizio del trattamento
- » da 24 ore a 48 ore dopo il cambiamento della dose
- » in caso di eventi avversi.

Conclusioni

I diuretici d'ansa rappresentano la pietra angolare nella gestione dell'insufficienza cardiaca congestizia.

La furosemide è stata a lungo il pilastro del trattamento anti-congestizio, ma ora è disponibile un'alternativa, la torasemide.

Rispetto alla furosemide, la torasemide presenta alcune caratteristiche farmacocinetiche vantaggiose, tra cui una migliore biodisponibilità, un'emivita più lunga ed un effetto più duraturo. Queste caratteristiche ne permettono la singola somministrazione giornaliera.

La torasemide è infatti efficace con la singola somministrazione giornaliera, a differenza della furosemide che deve essere somministrata due volte al giorno.

Il minor numero di somministrazioni giornaliere può quindi migliorare la compliance del proprietario, contribuendo in tal modo al successo del trattamento.

Bibliografia

1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto di UpCard®.
2. VTQ Study 182VP3F3.
3. Schneider M, Bonavaud S, Ménard J, Woehrlé F. Diuretic Dose Equipotency between torasemide and furosemide in healthy dogs. South European Veterinary Conference 2015. Barcelona 15-17 October 2015.
4. VTQ Study 182VT4F2

I diuretici d'ansa rappresentano la pietra angolare nella gestione dell'insufficienza cardiaca congestizia

La torasemide è efficace con la singola somministrazione giornaliera, a differenza della furosemide che deve essere somministrata due volte al giorno

Efficacia e sicurezza di torasemide nell'insufficienza congestizia (ICC) del cane: risultati dello studio TEST

La torasemide è un diuretico d'ansa efficace, caratterizzato da una durata d'azione doppia rispetto a quella della furosemide e da una maggiore biodisponibilità

Lo studio TEST (*short-Term Efficacy and Safety of Torasemide compared to furosemide*) è stato il primo studio a comparare l'utilizzo di torasemide e furosemide nella gestione dell'insufficienza cardiaca congestizia (ICC) in un'ampia popolazione di cani.¹

La torasemide è un diuretico d'ansa efficace ad azione prolungata, caratterizzato da una durata d'azione doppia rispetto a quella della furosemide e da una maggiore biodisponibilità. Queste caratteristiche ne permettono la singola somministrazione giornaliera.

Oltre all'azione diuretica, la torasemide possiede altri effetti benefici che sono stati dimostrati nell'uomo, in modelli animali e in alcuni studi *in vitro*. Questi includono proprietà vasodilatatorie ed un'azione antialdosteronica che potrebbero spiegare, almeno in parte, il miglioramento della funzionalità cardiaca e la riduzione del rimodellamento cardiaco. In particolare, lo studio TORIC (*TORasemide In Congestive heart failure*) ha riportato una riduzione della mortalità e della morbidità in pazienti umani affetti da ICC cronica trattati con torasemide rispetto a quelli trattati con furosemide.²

La mancanza di dati clinici sull'utilizzo di torasemide nei cani con ICC ha portato alla conduzione dello studio TEST, il più ampio studio clinico mai effettuato in cardiologia veterinaria a livello mondiale, con 366 cani arruolati.¹ Questo studio ha valutato la torasemide come diuretico di prima linea, piuttosto che come farmaco di salvataggio.

Obiettivi dello studio

Lo studio TEST è stato un trial multicentrico internazionale prospettico, in cieco, con gruppo di controllo attivo, che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza della torasemide e della furosemide nella gestione dell'ICC cronica in un'ampia popolazione di cani. Gli obiettivi dello studio hanno incluso: 1) dimostrare la non-inferiorità della torasemide somministrata una volta al giorno rispetto alla furosemide somministrata due volte al giorno (misurato attraverso un punteggio clinico composito); e 2) comparare l'effetto dei due farmaci sul tempo necessario a raggiungere l'endpoint cardiaco composito (morte cardiaca spontanea, eutanasia per insufficienza cardiaca o peggioramento della classe di insufficienza cardiaca).

Metodi

È stata condotta un'analisi di 2 studi prospettici randomizzati controllati in singolo cieco.

La popolazione dello studio ha incluso un totale di 366 cani con ICC spontanea, attribuibile a malattia degenerativa della valvola mitrale (*Degenerative Mitral Valve Disease*, DMVD).

I cani hanno ricevuto per via orale torasemide (0,1-0,8 mg/kg nello Studio 1 e 0,1-0,6 mg/kg nello Studio 2) ogni 24 ore o furosemide (1-5 mg/kg) ogni 12 ore, in aggiunta alla terapia standard per l'ICC (ACE-inibitori e pimobendan ± digossina), per un periodo di 3 mesi (**Figura 1**).

► **Figura 1.** Disegno dello studio.

Gruppo furosemide (186 cani)

Furosemide 1-5 mg/kg q12 h + terapia standard per CHF modificabile se necessario con incrementi di 1 mg/kg q12 h (Studio 1 e 2)



Gruppo torasemide (180 cani)

+ 1 ulteriore visita 7 giorni dopo un cambio di dosaggio

Come criterio di efficacia primario è stata considerata la percentuale di cani trattati con successo in ciascuno studio. La non-inferiorità è stata determinata utilizzando un punteggio clinico composito basato su dispnea, tosse, tolleranza all'esercizio e ascite, insieme all'evidenza radiografica di edema polmonare. Il tempo necessario per raggiungere l'endpoint cardiaco composito è stato utilizzato come criterio di efficacia secondario.

La sicurezza è stata valutata in base all'incidenza di eventi avversi e alla variazione dei parametri relativi allo stadio IRIS (*International Renal Interest Society*), alla creatininemia e alla potassiemia.

Risultati

La torasemide è risultata non inferiore alla furosemide ($P_{\text{torasemide}} - P_{\text{furosemide}} = +7\%$, intervallo di confidenza al 95% (IC 95%) [-8%; +22%] e $P_{\text{torasemide}} - P_{\text{furosemide}} = +1\%$, IC 95% [-12%; +14%], rispettivamente, negli Studi 1 e 2) (**Figura 2**).

Il trattamento con torasemide (dose mediana = 0,24 mg/kg/24 h; range = 0,10-0,69 mg/kg/24 h) ha dimezzato il rischio di raggiungere l'endpoint cardiaco composito (*hazard ratio* (HR) aggiustato=0,47; IC 95% = 0,27-0,82; $p=0,0077$) rispetto alla furosemide (dose mediana=1,39 mg/kg/12 h; range=0,70-6,30 mg/kg/12 h) (**Figura 3**).

Per quanto concerne la sicurezza, non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi di trattamento sia in termini di mortalità per cause renali che di eventi avversi (cardiaci, renali o elettrolitici) che hanno portato alla sospensione del trattamento. Lo stadio IRIS I/II è stato leggermente più frequente nel gruppo furosemide (94%) rispetto al gruppo torasemide (89%). I livelli sierici di creatinina sono risultati più elevati ($p=0,0015$) e quelli di potassio più bassi ($p=0,0027$) nel gruppo torasemide, anche se entrambi i livelli erano vicini ai normali valori di riferimento di laboratorio.

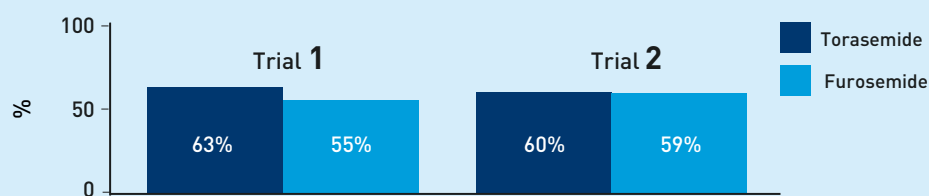
Discussione

La furosemide è l'unico diuretico raccomandato dalle linee guida dell'*American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM) per la diagnosi e il trattamento della DMVD canina, come terapia di prima linea nei cani con ICC dovuta a DMVD.

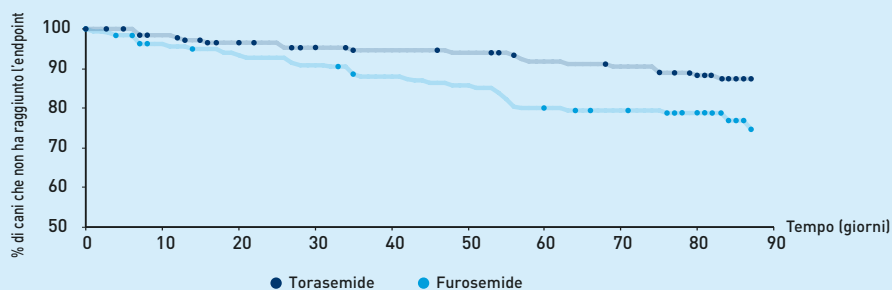
Un diuretico d'ansa alternativo alla furosemide è la torasemide, che possiede un'attività diuretica più potente ed un'azione più prolungata rispetto alla furosemide. I risultati dello studio TEST dimostrano, per la prima volta, che la torasemide somministrata una volta al giorno è efficace quanto la furosemide somministrata due volte al giorno per il trattamento dell'ICC nel cane. Inoltre, il trattamento con torasemide ha dimezzato il rischio di morte

Il trattamento con torasemide ha dimezzato il rischio di raggiungere l'endpoint cardiaco composito

La furosemide è l'unico diuretico raccomandato dalle linee guida dell'*American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM) per la diagnosi e il trattamento della DMVD canina



► **Figura 2.** Percentuale di successo del trattamento.



► **Figura 3.** Curva di Kaplan-Meier della percentuale di cani che non hanno raggiunto l'endpoint cardiaco composito.

cardiaca e di peggioramento della condizione cardiaca rispetto alla furosemide. Questo effetto sulla mortalità nel cane è in linea con i risultati dello studio TORIC nell'uomo.²

Alcuni studi hanno suggerito che la torasemide potrebbe avere un'azione vasodilatatoria e antialdosteronica, che potrebbe contribuire al miglioramento della funzionalità cardiaca e alla riduzione del rimodellamento cardiaco nei pazienti con ICC. Inoltre, la torasemide presenta una biodisponibilità orale molto elevata ed una lunga durata d'azione con un effetto diuretico prevedibile e duraturo. Queste caratteristiche ne permettono la singola somministrazione giornaliera. Per di più, le compresse sono appetibili, come dimostrato dal fatto che il 94% dei cani le assume spontaneamente. L'effetto prevedibile, la lunga durata d'azione e la facilità di somministrazione possono contribuire ad aumentare la compliance dei proprietari migliorando l'efficacia del trattamento.

Conclusioni

In sintesi, i risultati dello studio TEST dimostrano che la torasemide somministrata una volta al giorno è efficace quanto la furosemide somministrata due volte al giorno per il trattamento dell'ICC nel cane.

Nel gruppo torasemide, il numero di cani che ha raggiunto l'endpoint cardiaco composito è stato inferiore rispetto a quello del gruppo furosemide. In particolare, il trattamento con torasemide ha dimezzato il rischio di morte cardiaca (spontanea o mediante eutanasia) e di peggioramento della condizione cardiaca, rispetto a furosemide.

La torasemide ha migliorato la sopravvivenza degli animali rispetto alla furosemide

In altre parole, la torasemide ha migliorato la sopravvivenza degli animali rispetto alla furosemide.

Questi risultati suggeriscono una maggiore e una migliore qualità della vita, che si aggiunge al vantaggio della singola dose orale giornaliera e alla migliore biodisponibilità. A tal riguardo, è importante sottolineare che i cani affetti da ICC devono spesso assumere molti farmaci più volte al giorno. Di conseguenza, ridurre la frequenza di somministrazione dei farmaci può aiutare ad aumentare la compliance dei proprietari e quindi migliorare l'efficacia del trattamento. Pertanto, l'utilizzo di torasemide in prima linea potrebbe migliorare l'aderenza terapeutica, contribuendo al successo del trattamento.

Infine, i risultati dello studio TEST suggeriscono che la torasemide potrebbe essere più efficace della furosemide nel trattamento dell'ICC nei cani affetti da DMVD. Siccome si tratta di un endpoint secondario, sono necessari ulteriori studi clinici per confermare la maggiore efficacia clinica di torasemide.

Bibliografia

1. Chetboul V, Pouchelon JL, Menard J, Blanc J, Desquilbet L, Petit A, Rougier S, Lucats L, Woehrle F; TEST study investigators. Short-Term Efficacy and Safety of Torasemide and Furosemide in 366 Dogs with Degenerative Mitral Valve Disease: The TEST Study. *J Vet Intern Med.* 2017 Nov;31(6):1629-1642. doi: 10.1111/jvim.14841.
2. Cosín J1, Díez J; TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail.* 2002 Aug;4(4):507-13.

Impiego della torasemide nell'insufficienza cardiaca congestizia (ICC) nel cane: tre esperienze cliniche

Lo studio TEST (*short-Term Efficacy and Safety of Torasemide compared to furosemide*) ha dimostrato la non-inferiorità della torasemide somministrata una volta al giorno rispetto alla furosemide somministrata due volte al giorno nella gestione dell'insufficienza cardiaca congestizia (ICC) nel cane¹ (vedi Articolo di pag. 10).

I risultati di questo studio suggeriscono che la torasemide potrebbe essere più efficace della furosemide nel migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita degli animali, riducendo il rischio di morte cardiaca (spontanea o mediante eutanasia) e di aggravamento dell'insufficienza cardiaca.

Di seguito, presentiamo alcune esperienze cliniche nella "real-life" veterinaria relative all'uso della torasemide nel trattamento dello scompenso cardiaco in tre cani affetti da cardiopatia sia acuta che cronica.

CASO CLINICO 1

Cane meticcio, femmina, 11 anni, peso di 18 kg, con diagnosi di insufficienza cardiaca congestizia (ICC) in stadio D ACVIM da circa 8 mesi, secondaria a insufficienza mitralica e tricuspide. Il proprietario riferisce due episodi di rottura atriale sinistra con emorragia pericardica e formazione di ascite, drenata ogni 10-15 giorni. È in terapia con furosemide (2,5 mg/kg SC TID), spironolattone (2 mg/kg SID), pimobendan (0,25 mg/kg BID), benazepril (0,5 mg/kg BID). All'esame clinico, si

presenta gravemente dispnoica, tachicardica, con difficoltà a mantenere la stazione eretta e deambulare. Le mucose sono pallide, il tempo di riempimento capillare è prolungato (>2 sec), le estremità degli arti sono fredde. La frequenza cardiaca è di 230 bpm con polso completamente aritmico per fibrillazione atriale. La pressione arteriosa sistolica (PAS) è 86 mmHg, la pressione arteriosa diastolica (PAD) 58 mmHg e la pressione arteriosa media (PAM) 67 mmHg. La saturazione di ossigeno (SpO₂) è 91%. All'auscultazione cardiaca è udibile un soffio olosistolico con punto di massima intensità a livello apicale sinistro.

Gli esami di laboratorio rilevano: ematocrito 46%; proteine totali 7,9 gr/dl; BUN 198 mg/dl; creatininemia 6,8 mg/dl; Na⁺ 131 mEq/l; Cl⁻ 106 mEq/l; K⁺ 3,54 mEq/l; lattatemia 3,8 mmol/l; glicemia 146 mg/dl; PVO₂ 18 mmHg. L'elettrocardiogramma conferma la presenza di fibrillazione atriale. All'esame ecocardiografico si evidenzia ispessimento dei lembi mitralici prolassanti in atrio sinistro, dilatazione atriale e ventricolare sinistra, congestione venosa polmonare e rigurgito mitralico e tricuspide (**Figura 1**).

I dati clinici evidenziano un quadro di insufficienza cardiaca grave con ipoperfusione, congestione (ascite) e disritmia (fibrillazione atriale). L'ipoperfusione tissutale è indicata dalla presenza di mucose pallide, tempo di riempimento capillare prolungato, estremità fredde, ipotensione (PAS <100 mmHg) e con-

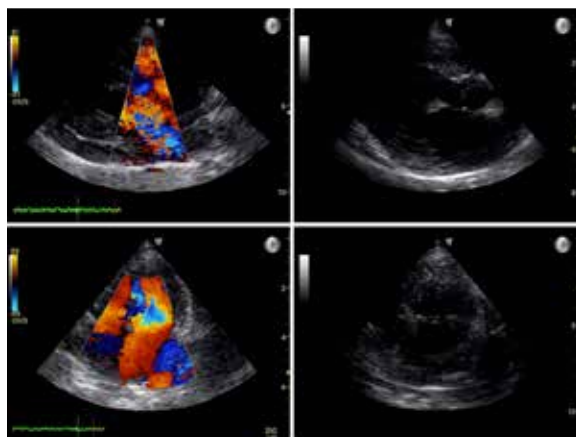
Lo studio TEST ha dimostrato la non-inferiorità della torasemide somministrata una volta al giorno rispetto alla furosemide somministrata due volte al giorno nella gestione dell'insufficienza cardiaca congestizia (ICC) nel cane

Sindrome cardio-renale

La sindrome cardio-renale (SCR) è caratterizzata da una disfunzione acuta o cronica cardiaca in grado di determinare un disturbo acuto o cronico renale (rispettivamente SCR acuta tipo 1 e SCR cronica tipo 2). Si può presentare anche l'inverso, ovvero la sindrome reno-cardiaca (SRC), soprattutto in caso di ipervolemia da insufficienza renale oligurica o da ipertensione arteriosa sistemica nefrogena (rispettivamente SRC acuta tipo 3 ed SRC cronica tipo 4). La SCR tipo 5 è ascrivibile ad una malattia sistemica in grado di compromettere simultaneamente la funzionalità cardio-renale.

Nel cane la SCR 1 (es. grave insufficienza mitralica da rottura di corda tendinea) e la SCR 2 (insufficienza mitralica cronica e cardiomiopatia dilatativa) costituiscono le condizioni patologiche di gran lunga più frequenti. I meccanismi fisiopatologici sottostanti sono soprattutto emodinamici, neuro-umoral e farmacologici. I principali fattori implicati sono pertanto:

- » l'attivazione del RAAS e dell'ortosimpatico
- » la fibrosi indotta dall'aldosterone
- » l'ipoperfusione renale ma soprattutto la congestione venosa renale
- » lo stress ossidativo
- » le citochine infiammatorie
- » farmaci vasoattivi e diuretici



► **Figura 1.** Esame color-Doppler che mostra il flusso rigurgitante mitralico e tricuspideale.

centrazioni elevate di lattato (lattatemia >2,5 mmol/l). Si pone inoltre diagnosi di sindrome cardiorenale con insufficienza renale (BUN 198 mg/dl, creatininemia 6,8 mg/dl) e iponatremia (Na^+ 131 mEq/l). Si decide, pertanto, di modificare la terapia, aggiungendo digossina (0,005 mg/kg q.12 h) e diltiazem (a rilascio prolungato 3-5 mg/kg BID) per la fibrillazione atriale.

Si sostituisce, inoltre, la furosemide con torasemide a basso dosaggio (0,15 mg/kg SID) e si sospende temporaneamente l'ACE-inibitore benazepril per ridurre la nefropatia vasomotoria. Si esegue infine una paracentesi addominale per drenare l'ascite al fine di ridurre la sindrome compartimentale sul rene e la nefrocongestione.

Sindrome compartimentale addominale da ascite cardiogena

Quando la pressione intra-peritoneale esercitata dal liquido ascitico raggiunge il valore soglia di 25 mmHg, la capsula renale e le vene renali risultano significativamente compresse, determinando quindi stasi circolatoria intra-renale ed una significativa riduzione della filtrazione glomerulare. L'ascite cardiogena è pertanto un ulteriore possibile innesco di sindrome cardio-renale.

Alla visita di controllo dopo 1 settimana dalla modifica della terapia con sostituzione della furosemide con torasemide a basso dosaggio e con sospensione di benazepril, si è osservato un netto miglioramento della disfunzione renale (BUN 53 mg/dl, creatininemia 1,8 mg/dl) con ripristino dell'appetito e della deambulazione della paziente.

Resistenza al diuretico

La resistenza al diuretico è legata alla farmacocinetica ed all'adattamento funzionale del nefrone.

Qui di seguito sono riportati i meccanismi principali:

- » ridotta secrezione tubulare del diuretico d'ansa (trasportatori OAT)
- » iperattività del RAAS
- » ridotta perfusione renale da bassa portata
- » ridotto assorbimento orale per congestione venosa splancica
- » ipovolemia
- » rebound di assorbimento di sodio da perdita di volume
- » ipertrofia del nefrone distale
- » concomitanza di farmaci vasoattivi

CASO CLINICO 2

Charles King Cocker Spaniel (CKCS), maschio di 9 anni, 8 chili di peso corporeo, portato in clinica d'urgenza per dispnea acuta, comparsa da circa 3 ore. Alla visita generale si riscontra: frequenza respiratoria di quasi 60 atti al minuto con dispnea mista inspiratoria ed espiratoria, frequenza cardiaca di 174 bpm, mucose di colore rosa, tempo di riempimento capillare normale (<2 sec) ed estremità degli arti calde. La pressione arteriosa è normale (PAS 128 mmHg, PAD 85 mmHg). La saturazione periferica di ossigeno (SpO_2) è bassa (88%). All'auscultazione cardiaca si apprezza un soffio olosistolico apicale sinistro con punto di massima intensità al IV-VI spazio intercostale sinistro. L'auscultazione dei campi polmonari rivela la presenza di rantoli crepitanti a piccole bolle consonanti. All'esame radiografico (**Figura 2**) si osserva aumento di volume della silhouette cardiaca, congestione dei vasi polmonari, opacizzazione dei campi polmonari caudali con aspetto a pattern alveolare e broncogramma aereo.

Congestione venosa polmonare

La congestione venosa polmonare può essere valutata sul radiogramma toracico dorsoventrale comparando le dimensioni della vena polmonare (mediale) con le dimensioni dell'arteria polmonare (laterale) nel punto di intersezione con la IX costa. È possibile comparare arteria e vena polmonare anche mediante ecocardiografia. In quest'ultimo caso un rapporto vena polmonare/arteria polmonare maggiore di 1,7 è altamente evocativo di congestione venosa polmonare.

Dopo 1 settimana con sostituzione della furosemide con torasemide a basso dosaggio si è osservato un netto miglioramento della disfunzione renale con ripristino dell'appetito e della deambulazione della paziente



► **Figura 2.** Esame radiografico antero-posteriore del torace.

All'esame ecocardiografico si riscontra: dilatazione atriale e ventricolare sinistra, congestione venosa polmonare, ispessimento dei lembi mitralici prolassanti in atrio sinistro e rigurgito mitralico (**Figura 3**). Si formula pertanto diagnosi di edema polmonare acuto in paziente con ICC in classe CA da endocardiosi mitralica.

Si instaura immediatamente terapia con: furosemide IV (3-4 mg/kg/1-2), pimobendan IV (1 ml/ 5 kg), butorfanolo IV (0,2 mg/kg), ossigenoterapia e ventilazione assistita in modalità CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*).

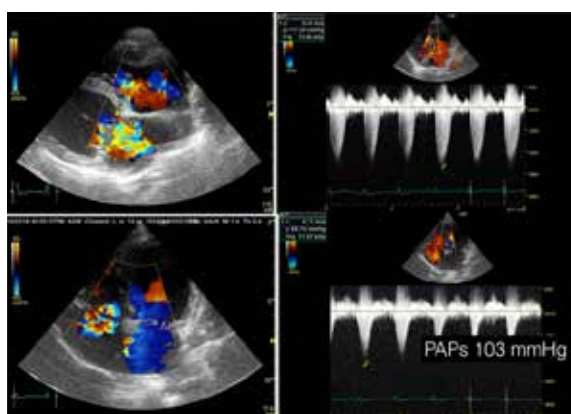
Dopo sei ore di terapia, viene eseguito un ulteriore esame ecocardiografico che dimostra la riduzione dei volumi atriale e ventricolare e del rigurgito mitralico. L'esame radiografico di controllo evidenzia la risoluzione dell'edema polmonare.

Il giorno successivo il paziente viene dimesso con la prescrizione di: torasemide PO (0,2 mg/kg SID), spironolattone PO (2 mg/kg SID), pimobendan PO (0,25 mg/kg BID), benazepril PO (0,5 mg/kg BID).

Rivalutato dopo una settimana, il paziente appare in buone condizioni cliniche, tollera l'esercizio e non presenta alcuna dispnea. I parametri di funzionalità renale, lo stato di idratazione e il livello degli elettroliti sierici risultano nella norma; per tale motivo, si decide di proseguire la terapia prescritta fino al successivo controllo.

Dosaggio di torasemide dopo 1 settimana

Dopo una settimana di trattamento la rivalutazione del dosaggio della torasemide si basa essenzialmente su due parametri: 1) la risoluzione della congestione venosa polmonare e/o sistemica e 2) la funzionalità renale e gli elettroliti ed il potassio. Nei casi meno gravi è possibile ridurre la posologia della torasemide dopo 1 settimana di trattamento senza indurre aggravamento dello scompenso cardiaco.



► **Figura 3.** Esame color-Doppler che mostra il flusso rigurgitante mitralico e l'incremento dei valori pressori dell'arteria polmonare.

CASO CLINICO 3

Cane meticcio, maschio di 14 anni, peso di 9,8 kg, con diagnosi di insufficienza cardiaca congestizia (ICC) cronica. Il proprietario riferisce debolezza, astenia progressiva, intolleranza all'esercizio, comparsa di edemi declivi negli ultimi due mesi. La terapia in corso include: furosemide (3 mg/kg/12 h), spironolattone (2 mg/kg/24 h), pimobendan (0,25 mg/kg/12 h), benazepril (0,5 mg/kg/12 h), sildenafil (1 mg/kg/12 h).

All'esame clinico il paziente presenta frequenza respiratoria di 54 atti al minuto e frequenza cardiaca di 148 bpm. Le mucose sono rosee con tempo di riempimento capillare normale. La pressione arteriosa è lievemente ridotta (PAS 106 mmHg, PAD 78 mmHg).

All'auscultazione cardiaca è udibile un soffio olosistolico di grado III (3/6) con punto di massima intensità all'apice sinistro e irradiazione all'emitorace destro. All'auscultazione dei campi polmonari si apprezza un aumento del murmure vescicolare.

Gli esami ematochimici mostrano ipokaliemia (3,51 mmol/l).

Dopo una settimana, il paziente appare in buone condizioni cliniche, tollera l'esercizio e non presenta alcuna dispnea

All'esame radiografico si evidenzia ingrandimento della silhouette cardiaca, opacizzazione diffusa dei campi polmonari e congestione dei vasi polmonari.

All'esame ecocardiografico si osserva dilatazione atriale e ventricolare sinistra, rigurgito mitralico e tricuspide, ipertensione polmonare.

Sulla base di questi dati, si decide di modificare la terapia sostituendo la furosemide con torasemide (0,2 mg/kg/24 h). Si prescrive inoltre una supplementazione di potassio per OS (0,5-1 mEq/kg/12-24 h).

Dopo 1 settimana, si osserva un sensibile miglioramento delle condizioni cliniche del paziente con risoluzione degli edemi e discreta tolleranza all'esercizio fisico

L'ipoperfusione periferica a riposo è un importante indicatore di gravità della condizione cardiaca

Il monitoraggio della frequenza respiratoria del paziente addormentato da parte del proprietario è molto importante per valutare l'insorgenza di edema polmonare cardiogeno. Quando la frequenza respiratoria è inferiore a 30 atti/min il paziente è compensato.

Altro parametro clinico utile per valutare la dispnea e l'intolleranza allo sforzo consiste nel misurare la distanza percorsa dal cane in 6 minuti (trattasi del test del cammino). In condizioni fisiologiche la distanza percorsa corrisponde a circa mezzo chilometro (523 ± 52 metri).

La riduzione della distanza percorsa costituisce un utile indizio di peggioramento emodinamico.

» In caso di sostituzione della furosemide con la torasemide è possibile impiegare la seguente formula:

Dose di torasemide espressa in mg/kg ogni 24 ore = $0,04 \times$ dose totale di furosemide espressa in mg/kg impiegata nelle 24 ore.

Alla visita di controllo dopo 1 settimana, si osserva un sensibile miglioramento delle condizioni cliniche del paziente con risoluzione degli edemi e discreta tolleranza all'esercizio fisico.

Discussione

I casi qui riportati rappresentano una selezione delle cardiopatie canine che si incontrano più spesso nella pratica clinica veterinaria come cause di insufficienza cardiaca congestizia. La gravità della patologia cardiaca deve essere stimata in base alla classificazione dell'*American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM)² (vedi Articolo a pag. 3).

L'ipoperfusione periferica a riposo è, tuttavia, un importante indicatore di gravità della condizione cardiaca.

La presenza di ipoperfusione periferica è suggerita da una serie di segni clinici che includono: pallore delle mucose, prolungamento del tempo di riempimento capillare (>2 sec), estremità degli arti fredde, tachicardia, ipotensione (pressione arteriosa sistolica [PAS] <100 mmHg).

L'ipoperfusione può essere confermata dalla misurazione della lattatemia, quando la concentrazione di lattato nel sangue è $>2,5$ mmol/L.

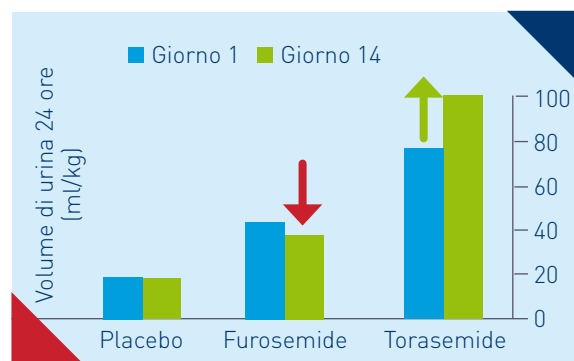
L'obiettivo principale della terapia farmacologica dell'ICC è quello di migliorare la qualità e l'aspettativa di vita dei cani che ne sono affetti.

In particolare, la terapia deve mirare a ridurre la ritenzione di liquidi (diuretici), contrastare gli effetti della risposta neuro-ormonale (ACE-inibitori, antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi, antagonisti dei recettori dell'angiotensina), ottimizzare la pressione sanguigna e la resistenza vascolare sistemica (ACE-inibitori, limitazione dell'assunzione di sodio e utilizzo di farmaci con effetti vasodilatanti come l'amlodipina), sostenere la contrattilità cardiaca (farmaci inotropi come pimobendan) e controllare le aritmie eventualmente presenti (digossina, diltiazem e β -bloccanti).

L'uso dei diuretici d'ansa rappresenta la pietra angolare nella gestione della ICC.

La furosemide è considerata il pilastro del trattamento anti-congestizio; tuttavia, la torasemide è un'efficace alternativa come dimostrano i risultati dello studio TEST.

A tal riguardo, è importante ricordare che la resistenza alla furosemide può svilupparsi nei cani dopo appena 14 giorni di terapia, a differenza della torasemide che non risulta associata a sviluppo di resistenza terapeutica³ (Figura 4).



► **Figura 4. Resistenza alla terapia diuretica: confronto tra torasemide e furosemide.**

Inoltre, la torasemide presenta una migliore biodisponibilità, un'emivita più lunga ed un effetto più duraturo rispetto alla furosemide. Queste caratteristiche ne permettono la singola somministrazione giornaliera. Di conseguenza, l'utilizzo di torasemide in prima linea può migliorare la compliance del proprietario, contribuendo al successo del trattamento.

Conclusioni

La torasemide rappresenta un'efficace alternativa alla furosemide come dimostrano i risultati dello studio TEST.

In generale, anche se ad oggi la torasemide viene utilizzata come terapia di salvataggio dopo fallimento della prima linea con furosemide, l'utilizzo in prima linea dovrebbe essere preso in considerazione. Inoltre, può migliorare la compliance del proprietario,

contribuendo al successo del trattamento nei cani con ICC.

Bibliografia

1. Chetboul V, Pouchelon JL, Menard J, Blanc J, Desquilbet L, Petit A, Rougier S, Lucats L, Woehrle F; TEST study investigators. Short-Term Efficacy and Safety of Torasemide and Furosemide in 366 Dogs with Degenerative Mitral Valve Disease: The TEST Study. *J Vet Intern Med.* 2017 Nov;31(6):1629-1642. doi: 10.1111/jvim.14841.
2. Atkins C, Bonagura J, Ettinger S, Fox P, Gordon S, Haggstrom J, Hamlin R, Keene B, Luis-Fuentes V, Stepien R. Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. *J Vet Intern Med.* 2009 Nov-Dec;23(6):1142-50.
3. Hori Y, Takusagawa F, Ikadai H, Uechi M, Hoshi F, Higuchi S. Effects of oral administration of furosemide and torsemide in healthy dogs. *Am J Vet Res.* 2007 Oct;68(10):1058-63.

L'utilizzo di torasemide in prima linea può migliorare la compliance del proprietario, contribuendo al successo del trattamento

Diversi studi suggeriscono l'utilizzo di torasemide in prima battuta

Inoltre, la torasemide presenta una migliore biodisponibilità, un'emivita più lunga ed un effetto più duraturo rispetto alla furosemide. Queste caratteristiche ne permettono la singola somministrazione giornaliera. Di conseguenza, l'utilizzo di torasemide in prima linea può migliorare la compliance del proprietario, contribuendo al successo del trattamento.

Conclusioni

La torasemide rappresenta un'efficace alternativa alla furosemide come dimostrano i risultati dello studio TEST.

In generale, anche se ad oggi la torasemide viene utilizzata come terapia di salvataggio dopo fallimento della prima linea con furosemide, l'utilizzo in prima linea dovrebbe essere preso in considerazione. Inoltre, può migliorare la compliance del proprietario,

contribuendo al successo del trattamento nei cani con ICC.

Bibliografia

1. Chetboul V, Pouchelon JL, Menard J, Blanc J, Desquilbet L, Petit A, Rougier S, Lucats L, Woehrle F; TEST study investigators. Short-Term Efficacy and Safety of Torasemide and Furosemide in 366 Dogs with Degenerative Mitral Valve Disease: The TEST Study. *J Vet Intern Med.* 2017 Nov;31(6):1629-1642. doi: 10.1111/jvim.14841.
2. Atkins C, Bonagura J, Ettinger S, Fox P, Gordon S, Haggstrom J, Hamlin R, Keene B, Luis-Fuentes V, Stepien R. Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. *J Vet Intern Med.* 2009 Nov-Dec;23(6):1142-50.
3. Hori Y, Takusagawa F, Ikadai H, Uechi M, Hoshi F, Higuruchi S. Effects of oral administration of furosemide and torsemide in healthy dogs. *Am J Vet Res.* 2007 Oct;68(10):1058-63.

L'utilizzo di torasemide in prima linea può migliorare la compliance del proprietario, contribuendo al successo del trattamento

Diversi studi suggeriscono l'utilizzo di torasemide in prima battuta

IL DIURETICO DI SECONDA GENERAZIONE



UpCard®

Toraseמיד

La 1ª Toraseמיד veterinaria che migliora la qualità della vita dei cani con insufficienza cardiaca (IC) e dimezza il rischio di morte cardiaca o di peggioramento della IC*.

*Short-Term Efficacy and Safety of Toraseמיד and Furoseמיד in 366 Dogs with Degenerative Mitral Valve Disease : The TEST Study, Chetboul et al., JVIM, Vol.31, Issue 6, Nov/Dec 2017, 1629-1642.

Compresse appetibili masticabili per cani – Toraseמיד. VIA DI SOMMINISTRAZIONE: Orale. INDICAZIONI: Per il trattamento di segni clinici, compresi edema e versamento, correlati a insufficienza cardiaca congestizia. POSOLOGIA E MODALITÀ D'USO: Uso orale. UpCard® compresse può essere somministrato con l'alimento o da solo. La dose raccomandata di toraseמיד è da 0,1 a 0,6 mg per kg di peso corporeo, una volta al giorno. La maggior parte dei cani si stabilizzano ad una dose di toraseמיד inferiore o uguale a 0,3 mg per kg di peso corporeo, una volta al giorno. CONTROINDICAZIONI ed AVVERTENZE: leggere il foglio illustrativo. RICETTA: Semplice non ripetibile. CONFEZIONI: UpCard® 0,75 mg: scatola da 30 e 100 compresse; UpCard® 3 mg: scatola da 30 e 100 compresse; UpCard® 7,5 mg: scatola da 100 compresse.

-  Singola somministrazione giornaliera
-  Compresse divisibili
-  Compresse appetibili