

Трифас[®] торасемід

Петлевий діуретик тривалої дії^{2,3}

Нижча смертність при ХСН в порівнянні з фуросемідом або іншими діуретиками^{1*}
(не первинна кінцева точка)

- **51,5% достовірне зменшення ризику загальної смертності¹**
- **59,7% достовірне зменшення ризику кардіальної смертності¹**

1. Cosin J, Diez J; TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. Eur J Heart Fail. 2002 Aug;4(4):507-13. (open-label, non-randomized, postmarketing surveillance trial; 778 pts NYHA class II-III, 10 mg of toras. a day during 12 months in addition to other therapy). 2. Bagriy A.E. Diuretics in modern clinical practice, 2012, p. 40. 3. George C. Roushet et al. Diuretics: A Review and Update. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2014, Vol 19(1), p: 5-13.
* Відкрите, нерандомізоване, післямаркетингове дослідження, 1377 пацієнтів з ХСН II-III функціональних класів за NYHA, 12 міс. спостереження (торасемід 10 мг/день, фуросемід 40 мг/день та інші діуретики перорально).

ІНСТРУКЦІЯ СКОРОЧЕНА

Склад. Діюча речовина: 1 таблетка Трифас[®] 10 містить торасеміду 10 мг, 1 таблетка Трифас[®] COR містить торасеміду 5 мг, 1 ампула (4 мл) розчину для ін'єкцій містить торасеміду-натрію 21,262 мг (що еквівалентно 20 мг торасеміду);

Показання. Трифас[®] COR: Есенціальна гіпертензія. Лікування та профілактика набряків, спричинених серцевою недостатністю. Трифас[®] 10: Лікування та профілактика набряків, спричинених серцевою недостатністю. Трифас[®] 20 ампули: Лікування набряків та/або випотів, спричинених серцевою недостатністю, якщо необхідне внутрішньовенне застосування лікарського засобу.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини, інших препаратів сульфонілсечовини та до допоміжних речовин. Ниркова недостатність з анурією. Печінкова кома або прекома. Артеріальна гіпотензія. Гіповолемія. Гіпонатріємія. Гіпокаліємія. Період годування груддю.

Спосіб застосування та дози. Есенціальна гіпертензія. Лікування розпочинається із застосування ½ таблетки препарату Трифас[®] Cor на добу, що еквівалентно 2,5 мг торасеміду. Добова доза може бути підвищена до 1 таблетки препарату Трифас[®] Cor. **Набряки та випоти.** Лікування розпочинається із застосування добової дози 5 мг торасеміду. Звичайно ця доза вважається підтримуючою. Якщо добова доза 5 мг є недостатньою, то застосують добову дозу 10 мг торасеміду, яку призначають щоденно. Добова доза може бути збільшена до 20 мг торасеміду. **Гострий набряк легень.** Лікування треба починати з внутрішньовенного введення разової дози 4 мл препарату Трифас[®] 20 ампули. Цю дозу можна повторити з інтервалом в 30 хв. Не можна перевищувати добову максимальну дозу 20 мл препарату Трифас[®] 20 ампули.

Побічні реакції. Посилення метаболічного алкалозу. Спазми м'язів (особливо на початку лікування). Підвищення концентрації сечової кислоти та глюкози в крові, холестерину та тригліцеридів. Гіпокаліємія при низькокалорійній дієті, блюванні, проносі, та у хворих з хронічною дисфункцією печінки.

Можливі порушення водного та електролітного балансу. Розлади травного тракту (особливо на початку лікування). Підвищення концентрації деяких печінкових ферментів (гاما-глутаміл-транспептидази) в плазмі. Головний біль, запаморочення, підвищена втомлюваність, загальна слабкість (особливо на початку лікування).

Виробник Трифас[®] 10, Трифас[®] COR – БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезнаходження. Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина.

Виробник Трифас[®] 20 ампули – А. Менаріні Мануфактурінг, Логістік енд Сервісес С.р.Л.
Місцезнаходження. Via Cete Santi 3, 50131 Флоренція, Італія.

Представництво в Україні – «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ».

Адреса: Київ, вул. Березняківська 29. Тел.: (044) 494-33-88, факс (044) 494-33-89

За детальною інформацією звертайтеся до інструкцій для медичного застосування Трифас[®] 20 ампули від 29.12.2014, Трифас[®] 10 від 19.12.2014 Трифас[®] COR від 06.03.2015, що затверджені відповідними наказами МОЗ України № 1019, № 978, № 123



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Нове в застосуванні торасеміду в лікуванні гострої та хронічної серцевої недостатності

Торасемід – сучасний петльовий діуретик, головними сферами застосування якого є артеріальна гіпертензія та серцева недостатність (СН). Порівняно з іншими препаратами групи, зокрема з фуросемідом, торасемід має важливі фармакокінетичні та фармакодинамічні переваги (краща біодступність, триваліша дія, антиальдостероновий та антифібротичний ефекти тощо). У багатьох дослідженнях було продемонстровано, що призначення торасеміду замість фуросеміду може підвищувати виживаність і зменшувати потребу в госпіталізації в пацієнтів із СН. Нещодавно були опубліковані нові дані щодо застосування торасеміду в пацієнтів з гострою та хронічною СН.

Торасемід vs фуросемід у пацієнтів з гострою СН

ASCEND-HF – подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження, що проводилось у 2007-2010 рр. у 398 клінічних центрах 30 країн. У ньому оцінювали ефективність і безпеку неритиду (рекомбінантного мозкового натрійуретичного пептиду) на додачу до стандартного лікування в понад 7 тис. пацієнтів із гострою СН. Згідно з рекомендаціями всім пацієнтам під час виписки призначали діуретичну терапію, в переважній більшості випадків – торасемід або фуросемід.

У новому аналізі, метою якого було порівняти ці препарати, первинною кінцевою точкою стала загальна смертність

+ госпіталізації з приводу погіршення СН протягом 30 днів після виписки; вторинні кінцеві точки включали 30-денну загальну смертність, 30-денну частоту госпіталізації та 180-денну загальну смертність після виписки. Крім того, автори намагались ідентифікувати клінічні фактори, що впливали на вибір діуретика (торасеміду чи фуросеміду) під час виписки.

3-поміж учасників дослідження ASCEND-HF (n=7141) інформація щодо діуретика, призначеного під час виписки, була наявна в 6398 пацієнтів. В одномірному аналізі торасемід і фуросемід забезпечували подібні результати щодо смертності та повторної госпіталізації через 30 та 180 днів. Натомість

у багатомірному аналізі, який враховував супутні фактори, торасемід порівняно з фуросемідом асоціювався з нижчими показниками 30-денної загальної смертності + госпіталізації (відносний ризик – ВР – 0,89), 30-денної смертності (ВР 0,89), 30-денної повторної госпіталізації (ВР 0,87) та 180-денної смертності (ВР 0,86), хоча різниця за цими показниками й не досягла статистичної значущості.

Важливо, що в пацієнтів, яким замість фуросеміду призначали торасемід, зазвичай мав місце більш тяжкий перебіг захворювання. Так, використання торасеміду достовірно корелювало з вищим рівнем азоту сечовини в крові, нижчим систолічним артеріальним тиском і набуханням яремних вен. Надання переваги торасеміду в таких хворих може пояснюватися його підвищеною біодступністю, більш тривалим періодом напіввиведення (особливо за наявності ниркової дисфункції), а також стабільною абсорбцією при пероральному прийомі.

На думку авторів, головний результат проведеного аналізу полягає в тому, що в групі торасеміду, незважаючи на більшу тяжкість захворювання, відзначалися такі ж показники смертності та госпіталізації, як і в групі фуросеміду. Після поправки на супутні фактори застосування торасеміду асоціювалося з тенденцією до зниження 30- та 180-денної частоти подій.

Як видно з рисунку 1, криві виживання почали розходитися досить пізно, приблизно через 90 днів після виписки. Як зазначають дослідники, це може пояснюватися тим, що в пацієнтів із тяжкою гострою СН, які померли протягом цього періоду, корисний вплив торасеміду на фіброз не встиг проявитися. Натомість пацієнти, які пережили цей вразливий період та приймали торасемід упродовж тривалішого часового проміжку, можуть отримувати користь від антифібротичних ефектів препарату.

Довготривалі переваги торасеміду в пацієнтів з хронічною СН

У серпні минулого року на конгресі Європейського товариства кардіології (ESC) вчені з Медичного університету Варшави (Польща) представили результати дослідження, метою якого було порівняти вплив торасеміду та фуросеміду на віддалені результати і зміну функціонального класу СН за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) у пацієнтів з СН (Ozieranski K. et al., 2017). Загалом у дослідження включили 1440 пацієнтів з польської частини двох реєстрів ESC – Pilot та Long-Term. Пацієнтів, які отримували торасемід або фуросемід, порівнювали за допомогою псевдорандомізації – ефективного статистичного методу усунення впливу супутніх факторів, які можуть спотворювати результати обсерваційних досліджень при порівнянні груп спостереження. Дозу фуросеміду

40 мг вважали еквівалентною дозі торасеміду 10 мг. Первинною кінцевою точкою була загальна смертність після 12 міс спостереження, вторинною – загальна смертність + госпіталізація упродовж зазначеного періоду.

Застосування торасеміду асоціювалося зі статистично значущим зниженням загальної смертності та госпіталізації на 24% (26,4 vs 34,7%; p=0,04) і тенденцією до зниження загальної смертності (9,8 vs 14,1%; p=0,13) (рис. 2).

Найбільш істотне зниження загальної смертності при лікуванні торасемідом спостерігалось у пацієнтів віком <65 років та у хворих із дилатаційною кардіоміопатією. На початку дослідження групи торасеміду та фуросеміду не відрізнялися за функціональним класом NYHA; після 12 міс лікування середній клас NYHA був значно нижчим (p=0,04) у пацієнтів, які отримували торасемід. Крім того, протягом спостереження застосування торасеміду асоціювалось із нижчим ризиком (12,9 vs 20,0%; p=0,03) погіршення СН на ≥1 клас NYHA (рис. 3). Комбіноване лікування обома діуретиками відзначалося найвищою частотою первинної (23,8%) та вторинної (59,2%) кінцевих точок.

Отже, проведене дослідження підтвердило переваги торасеміду над фуросемідом стосовно впливу на функціональний клас NYHA, довгострокове виживання і частоту госпіталізацій, особливо в пацієнтів віком до 65 років та у хворих із дилатаційною кардіоміопатією.

На сьогодні отримані експериментальні та клінічні дані, які можуть пояснювати кращі результати застосування торасеміду порівняно з використанням фуросеміду в пацієнтів із гострою та хронічною СН. У низці досліджень продемонстровано, що торасемід зменшує продукцію альдостерону, фіброз міокарда (доведено виключно для негнійної форми вивільнення (IR) торасеміду), симпатичну активацію та ремоделювання шлуночків, натомість фуросемід не має цих ефектів. Оскільки блокада альдостерону є важливою терапевтичною ціллю при СН зі зниженою фракцією викиду, антиальдостеронова дія торасеміду є надзвичайно важливою. У пацієнтів із хронічною СН торасемід IR, але не фуросемід, зменшує фіброз міокарда завдяки пригніченню синтезу та полімеризації колагену. Важливо, що торасемід не блокує рецептори альдостерону, це дозволяє використовувати його разом з антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактоном або еплереноном). Порівняно з фуросемідом торасемід меншою мірою активує ангіотензин-альдостеронову систему, покращує наповнення лівого шлуночка та зменшує його гіпертрофію, знижує рівні натрійуретичного пептиду. Додатковими перевагами торасеміду над фуросемідом є зменшення втрати калію із сечею, що знижує ризик аритмій і покращує комлаєнс завдяки меншій частоті застосування, а також нижча кількість ургентних позивів до сечовипускання.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував **Олексій Терещенко**

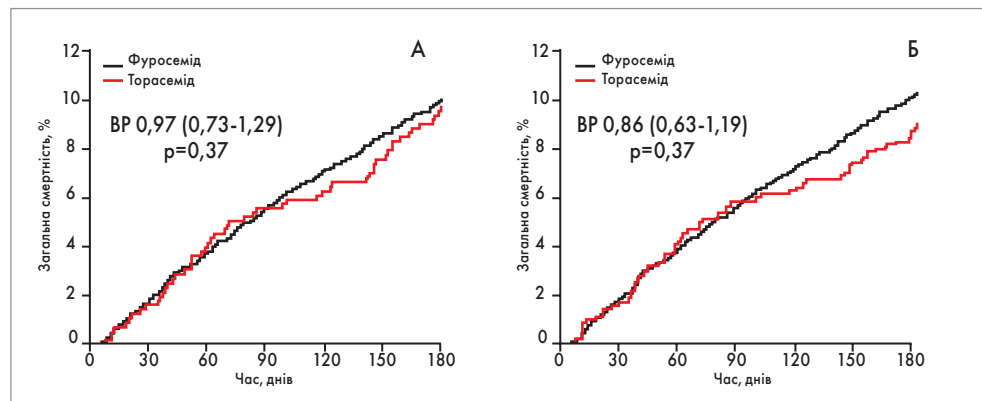


Рис. 1. Одномірний (А) та багатомірний (Б) аналіз загальної смертності (протягом 180 днів) у дослідженні ASCEND-HF залежно від застосованого діуретика

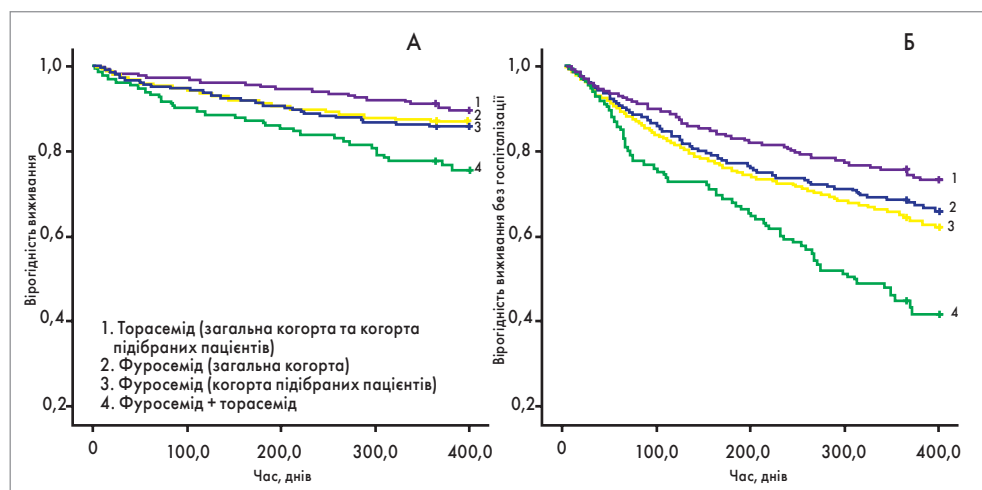


Рис. 2. Криві Каплана-Мейера для первинної (А) та вторинної (Б) кінцевих точок

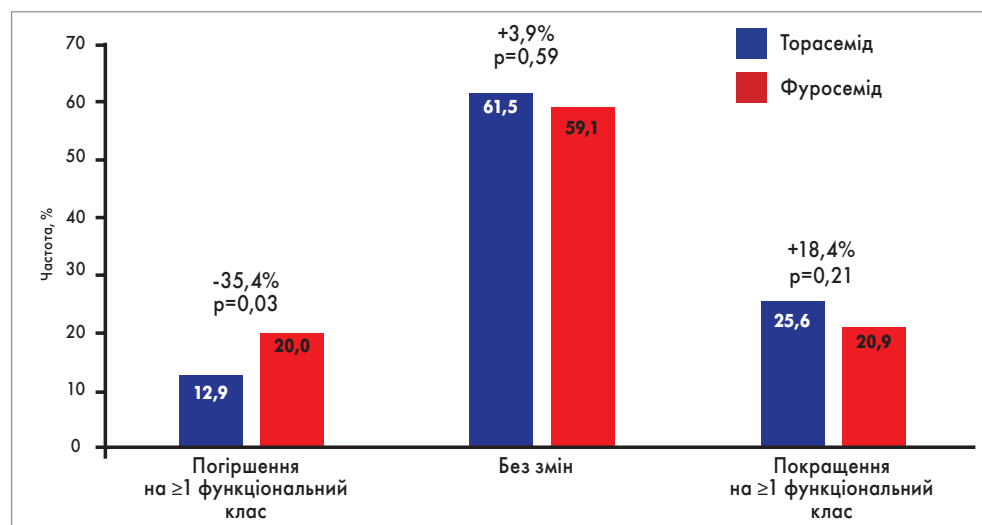


Рис. 3. Зміна функціонального класу СН за класифікацією NYHA після 12 міс спостереження у відповідній когорті пацієнтів