Торасемід -Дарниця

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА Дарниця

№1 ВИБІР РОКУ 2016

№1 ВИБІР РОКУ 2017

ВІТЧИЗНЯНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ РОКУ*

ВИСОКОАКТИВНИЙ ДІУРЕТИК[1]

Сечогінний лікарський засіб

ТОРАСЕМІД-ДАРНИЦЯ (TORASEMIDE-DARNITSA). Р.п. № UA/16245/01/01 від 16.08.2017 р.

Склад: діюча речовина: торасемід; 1 ампула (4 мл) з розчином для ін'єкцій містить торасеміду, безводного у перерахуванні на 100% суху речовину – 20 мг. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Сечогінні лікарські засоби. Високоактивні діуретики. Код АТХ С03С А04. **Показання.** Лікування набряків та/або випотів, спричинених серцевою недостатністю, якщо необхідне внутрішньовенне застосування лікарського засобу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, препаратів сульфонілсечовини та до однієї з допоміжних речовин лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Лікування розпочинати із застосування разової дози 2 мл лікарського засобу Торасемід-Дарниця. Якщо ефект недостатній, то разову дозу можна збільшити до 4 мл лікарського засобу. **Побічні реакції.** З боку шлунково-кишкового тракту. Часто: множинні розлади травної системи. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 ºС. **Упаковка.** По 4 мл в ампулі. По 5 ампул у контурній чарунковій упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Торасемід-Дарниця.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.

www.choice-of-the-year.com.ua

* За результатами конкурсу споживчих вподобань «Вибір року» в Україні 2016, 2017

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА Дарниця

Торасемід при серцевій недостатності: не тільки діуретик

Досягнення у фармакотерапії серцевої недостатності (СН) протягом останніх кількох декад значно покращили прогноз для хворих із цією нозологією. Незважаючи на це, СН і далі становить суттєву проблему системи охорони здоров'я, оскільки частота госпіталізацій з приводу цього стану продовжує зростати (Fang J. et al., 2008). У розвинених країнах СН зустрічається приблизно у 2% дорослого населення, а серед людей віком від 70 років цей показник перевищує 10%. До половини пацієнтів з уперше діагностованою СН помирає впродовж п'ятирічного періоду спостереження (Ponikowski P. et al., 2016).

Декомпенсація СН – провідна причина стаціонарного лікування у США та Європі: у 2001-2009 рр. більше 1 млн хворих було госпіталізовано з СН як з основним діагнозом, що становить 1-2% усіх випадків розміщення у стаціонарі (Ambrosy A.P. et al., 2014). Майже половина осіб з СН повторно потрапляють до стаціонару впродовж 6 міс після виписки у зв'язку з погіршенням стану та декомпенсацією (Ponikowski P. et al., 2016).

Головними проявами погіршення стану хворого з СН є задишка, знижена толерантність до фізичного навантаження, периферійні набряки, пульсація яремних вен та збільшений нічний діурез. Для зменшення вираженості симптомів та збільшення толерантності до навантажень цим хворим рекомендуються діуретики, які дозволяють усунути застій рідини та покращити клінічний стан пацієнта (Ponikowski P. et al., 2016). Правильне лікування затримки рідини здатне зменшити кількість госпіталізацій, пов'язаних з СН, що було підтверджено у метааналізі клінічних досліджень (Mueller T.M. et al., 2002; Faris R.F. et al., 2002; 2012). І навпаки, неадекватне застосування діуретичної терапії (невдало підібраний режим, замалі або надмірні дози, неоптимальна їх корекція) може призвести до неефективного лікування чи розвитку побічних явищ. Отже, оптимізація лікування сечогінними засобами у хворих з СН є вкрай важливим завданням.

Повноцінна терапія застою рідини за допомогою агресивного діуретичного лікування є необхідною при СН, навіть якщо вона може тимчасово погіршити функцію нирок. Для визначення моменту, коли слід знизити інтенсивність діуретичної терапії, важливо вчасно розпізнати еуволемічний стан за допомогою клінічного обстеження, визначення натрійуретичного пептиду, ехокардіографічної оцінки тиску наповнення лівого шлуночка (Islam M.S., 2018).

Препаратами вибору для хворих з СН виступають петльові діуретики (ПД): фуросемід, торасемід та буметанід (Neuberg G.W. et al., 2002). ПД діють у висхідному коліні петлі Генле, блокуючи реабсорбцію натрію та хлору, тобто викликаючи натрійурез. Крім того, ПД індукують синтез ниркових простагландинів, що веде до релаксації непосмугованих м'язів ниркових та периферійних судин, а також до венодилатації. Крива «доза – відповідь» для ПД є сигмоїдою, тобто концентрація препарату має досягти діуретичного порога для реалізації ефекту, а подальший надпороговий діурез досягається переважно збільшенням частоти застосування засобу, ніж зростанням концентрації (Michael Felker G., 2010). Практично у всіх осіб з набряками різноманітного генезу відзначається знижена швидкість клубочкової фільтрації, а це обумовлює використання ПД як найбільш потужних фармакологічних стимуляторів натрійурезу та діурезу (Shah S. et al., 2017).

Наявні на даний момент рекомендації не надають перевагу жодному з існуючих діуретиків (Ponikowski P. et al., 2016). Зокрема, фуросемід не має сприятливого впливу на прогноз пацієнта і може навіть асоціюватися зі збільшеним ризиком госпіталізації та смертності (від усіх причин, а також кардіоваскулярної) (Domanski M. et al., 2003). Буметанід є набагато менше вивченим, і його вплив на клінічні наслідки для пацієнта у порівнянні з фуросемідом досі не встановлений (Konecke L.L., 1981). Отже, проведені дослідження виводять на лідерські позиції торасемід.

Фуросемід був першим ПД, застосованим для досягнення нормоволемії у пацієнтів з СН. Однак поява торасеміду, що характеризується довшим періодом напіврозпаду та стабільнішою біодоступністю, спричинила революцію у діуретичній терапії (Felker G.M., Mentz R.J., 2012). Крім названих переваг, торасемід здатен запобігати фіброзу міокарда, має сприятливий вплив на структуру шлуночків та нейрогормональний баланс (Clasen W. et al., 1988; Uchida T. et al., 1991; Goodfriend T.L. et al., 1998; Harada K. et al., 2009; Lopez B. et al., 2004; Kasama S. et al., 2006). Деякі дослідження показали, що прийом торасеміду асоціюється зі зниженням маси тіла, зменшенням функціонального класу СН (New York Heart Association), покращенням легеневої гемодинаміки (Barbanoj M.J. et al., 2009; Muller K. et al., 2003; Brater D.C., 1996).

Відкрите дослідження M.D. Murray та співавт. (2001) за участю 234 хворих з хронічною СН продемонструвало, що пацієнти групи торасеміду підлягали повторним госпіталізаціям з приводу СН рідше, ніж особи, що застосовували фуросемід (39 (32%) проти 19 (17%), p<0,01). Така закономірність стосувалася й усіх госпіталізацій з приводу серцево-судинних хвороб (71 (59%) проти 50 (44%), p=0,03). Пацієнти групи торасеміду перебували на стаціонарному лікуванні СН майже вдвічі менше днів (106 проти 296 днів у групі фуросеміду, p=0,02). Також серед учасників, що приймали торасемід, була вираженіша швидка втомлюваність.

Метааналіз двох рандомізованих досліджень (n=471), присвячених порівнянню торасеміду та фуросеміду, встановив, що торасемід не тільки достовірно зменшував кількість повторних госпіталізацій з приводу СН та усіх кардіоваскулярних хвороб, а й знижував смертність від усіх причин на 14% (відношення ризиків: 0,86 (0,53-1,39), p=0,54) (DiNicolantonio J.J., 2012).

M. Yamato та співавт. (2013) порівнювали терапію торасемідом та фуросемідом у 50 хворих з хронічною СН. Через 6 міс учені встановили, що у групі торасеміду визначається менший діаметр лівого шлуночка, покращення параметрів його наповнення та зниження рівня натрійуретичного пептиду, тим часом як у групі фуросеміду ці показники залишилися незмінними.

Найбільшим на даний момент дослідженням, що порівнювало торасемід з фуросемідом, є The Torsemide in Chronic Heart Failure study (TORIC, період спостереження 9 міс, n=1377) (Cosin J., Diez J., 2002). У процесі цього дослідження було виявлено, що в учасників групи торасеміду спостерігається зниження загальної та серцевої смертності, а також покращення функціонального стану.

Деякі з переваг торасеміду можуть бути наслідками його антиальдостеронових властивостей (Yamato M. et al., 2003; Tsutamoto T. et al., 2004). Блокада альдостерону є ключовим елементом терапевтичної тактики за умов зниженої фракції викиду, тому торасемід особливо ефективний у пацієнтів з таким підтипом СН.

Зменшений серцевий викид, що є частиною синдрому СН, провокує вивільнення вазопресину та активує ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС), одним з наслідків чого є посилена затримка натрію та води з подальшим розвитком набряків (Abraham W.T., Schrier R.W., 1994). Дослідження показали, що фуросемід чинить несприятливі впливи на РААС, тоді як торасемід поєднує у собі ефекти фуросеміду та спіронолактону (Mentz R.J. et al., 2015; Lantis A.C. et al., 2015; Uchida T. et al., 1991). Зокрема, торасемід блокує вазоконстрикторну дію ангіотензину II in vitro. Цю дію можна пояснити здатністю торасеміду запобігати зростанню рівня іонів Ca^{2+} під впливом ангіотензину II у непосмугованом'язових клітинах судин (Fortuno A. et al., 1999).

Існують дані, що торасемід може блокувати РААС та гальмувати ремоделювання міокарда, яке спричиняє дисфункцію лівого шлуночка (Fortuno по A. et al., 1999; Harada K. et al., 2009). B. Lopez та співавт. (2004) повідомили, що застосування торасеміду супроводжується зниженням фіброзу міокарда, що було підтверджено при біопсії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та хронічною СН. Ці плейотропні ефекти обґрунтовують беззаперечну перевагу торасеміду над фуросемідом.

Дія на експресію генів колагену та скоротливих білків тканини серця суттєво відрізняється у різних діуретиків, що свідчить про різний вплив діуретиків на серце, незалежно від інтенсивності сечогінної та антигіпертензивної терапії (Kim S. et al., 1996). За сучасною гіпотезою, сприятливий вплив торасеміду на кардіофіброз є наслідком гальмування профібротичної дії альдостерону (Tsutamoto T. et al., 2004).

Фіброз міокарда є головною складовою несприятливого ремоделювання серця при хронічній СН. Застосування засобів, спрямованих на мінімізацію фіброзу, здатне запобігати дисфункції серця. Дослідження K. Watanabe та співавт. (2017) на експериментальній моделі фіброзу серця на щурах показало, що ПД володіють потужними антифібротичними ефектами, але торасемід є більш дієвим, ніж фуросемід, у запобіганні ремоделюванню.

Частим побічним явищем при застосуванні фуросеміду, буметаніду та тіазидних діуретиків є гіпокаліємія. Зі свого боку торасемід зазвичай не викликає зниження сироваткової концентрації калію і, крім того, запобігає тіазид-індукованій втраті калію в експериментальних моделях (Knauf H. et al., 2009). Відсутність калійурезу після призначення торасеміду може бути наслідком блокади мінералокортикоїдних рецепторів чи зниження секреції альдостерону (Buggey J. et al., 2015; Mamcarz A. et al., 2015). У дослідженнях на тваринах було підтверджено, що торасемід не тільки знижує виробіток альдостерону, але й інгібує його зв'язування з рецепторами. Фуросемід таких ефектів не продемонстрував (Uchida T. et al., 1991; Goodfriend T.L. et al., 1998). Аналогічні тенденції були простежені й у клінічних дослідженнях за участю пацієнтів з хронічною СН: торасемід знижував синтез колагену і зшивання його молекул, а фуросемід – ні (Lopez B. et al., 2004; 2007; 2009). В іншій експериментальній моделі фіброзу торасемід та телмісартан показали однаковий рівень протифібротичної дії, який перевищив аналогічний показник для аліскірену (Sadek S.A. et al., 2015).

Важливо, що торасемід є економічно доцільнішим варіантом діуретичної терапії, ніж фуросемід. Фармакоекономічний аналіз показує, що торасемід знижує загальну вартість довготривалого та, зокрема, стаціонарного лікування хронічної СН за рахунок зменшення кількості госпіталізацій (Stroupe K.T. et al., 2000; Young M., Plosker G.L., 2001). У дослідженні A. Spannheimer та співавт. (1998) лікування торасемідом призводило до зниження кількості днів, проведених у стаціонарі, на 80%, а втрату робочого часу – на 30% у порівнянні з фуросемідом. Отже, торасемід демонструє як клінічні, так і економічні переваги над фуросемідом (Buggey J. et al., 2015; Mamcarz A. et al., 2015).

Відсутність гіперкаліємії при застосуванні торасеміду зменшує ймовірність розвитку аритмій та покращує комплаєнс завдяки менш частому прийому цього препарату та менш терміновим позивам до сечовипускання в порівнянні з фуросемідом (Muller K. et al., 2003).

Значною проблемою лікування хворих з СН є розвиток резистентності до діуретиків. Варіантами вирішення цієї проблеми є заміна одного ПД на інший (зазвичай фуросеміду на торасемід з метою уникнення т. зв. постдіуретичного ефекту), а також призначення внутрішньовенного введення ПД в амбулаторних умовах. Остання стратегія дозволяє знизити кількість госпіталізацій, особливо у тих пацієнтів, що потребують лише 1-2 дози внутрішньовенного діуретика для досягнення еуволемії. Задокументований досвід медиків різних країн показує, що амбулаторні внутрішньовенні ін'єкції торасеміду є дієвим та безпечним способом швидко ліквідувати застій у гемодинамічно стабільних пацієнтів, знижуючи потребу в госпіталізації та загальні витрати на охорону здоров'я (Buckley L.F. et al., 2016; Ryder M. et al., 2008; Makadia S. et al., 2015). D. Pham та J.L. Grodin (2017) пропонують створити амбулаторні відділення СН для лікування відносно стабільних пацієнтів, у яких виникла резистентність до діуретиків і які потребують лише певного розвантаження, тобто ліквідації застою рідини, для відновлення терапевтичної відповіді на пероральні діуретики.

Отже, перевагами торасеміду є передбачувана фармакокінетика та фармакодинаміка, менша варіабельність дії, триваліша дія, кращий комплаєнс, менша ймовірність виникнення електролітних розладів, передусім гіперкаліємії (Balsam P. et al., 2017). Крім безпосередньої діуретичної дії, торасемід гальмує ремоделювання міокарда лівого шлуночка, має антифібротичну дію, реалізує антиальдостероновий ефект. Торасемід-Дарниця (Україна) є вітчизняним препаратом торасеміду, що дозволяє лікарю та пацієнту отримати всі переваги цього ПД на тлі відносно невисокої вартості. Внутрішньовенне введення торасеміду дозволяє швидко досягти еуволемії, ліквідувати гострий набряк легень та подолати резистентність до діуретиків.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***