



## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

<b>Торговое название</b> Тадрета	<b>Лекарственные взаимодействия</b> <i>Гипертензия</i> У пациентов с гипертензией торасемид вводился совместно с бета-адреноблокаторами, антагонистами кальция и ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). <i>Застойная сердечная недостаточность</i> У пациентов с застойной сердечной недостаточностью торасемид вводился совместно с гликозидами наперстянками (сердечными гликозидами), ингибиторами АПФ и органическими нитратами. Ни одно из этих комбинированных применений не было связано с новыми или неожиданными нежелательными явлениями. Торасемид не влияет на связывание с белками <i>глицбенкламида или варфарина</i> или антикоагулянтный эффект фенпрокумуна (близкое производное кумарина) или фармакокинетику <i>дигоксина или карведилола</i> (вазодилатор / бета-блокатор). У здоровых пациентов совместное назначение торасемид приводит к значительному уменьшению клиренса спиронолактона с соответствующим увеличением площади под кривой (AUC). Тем не менее, клинический опыт показал, что отсутствует необходимость в изменении доз какого-либо из этих препаратов. <i>Салицилаты</i> : поскольку торасемид и салицилаты конкурируют за выделение через почечные каналцы, у пациентов, получающих высокие дозы салицилатов, может проявляться токсичность при одновременном назначении торасемид. В тоже время, хотя взаимодействия торасемид с нестероидными противовоспалительными средствами (включая ацетилсалициловую кислоту) не было изучено, совместное назначение этих медикаментов с другими петлевыми диуретиками (фуросемид) иногда вызывало нарушение функции почек. <i>Индометацин</i> : натрийуретический эффект торасемид (как и многих других диуретиков) частично угнетается сопутствующим введением индометацина. Этот эффект наблюдался при назначении торасемид пациентам, которые находились на диете со сниженным потреблением соли (не более 50 мг/экв натрия в сутки), но этот эффект не наблюдался при нормальном потреблении соли пациентами (150 мг/экв натрия в сутки). <i>Циметидин и спиронолактон</i> : не влияет на фармакокинетические свойства и диуретическую активность торасемид. <i>Дигоксин</i> : имеются данные, что совместное назначение с дигоксином увеличивает AUC на 50%, тем не менее, это не требует изменения доз назначаемых препаратов. <i>Холестирамин</i> : снижает абсорбцию торасемид, принимаемого внутрь. Если одному пациенту назначены вместе торасемид и холестирамин, принимать их внутрь одновременно не рекомендуется. <i>Пробенецид</i> : совместное применение с пробенецидом снижает секрецию торасемид в проксимальных канальцах нефрона, снижая таким образом, мочегонную активность препарата. <i>Литий</i> : известно, что диуретики снижают почечный клиренс лития, что может привести к повышению его концентрации до токсической. По этой причине, совместное применение лития и диуретика, если назначено, должно проводиться с чрезвычайной осторожностью. Совместное применение лития и торасемид не изучалось. <i>Аминогликозиды, цефалоспорины и этакриновая кислота</i> : имеются данные, что торасемид в особенно больших дозах может усиливать ото- и нефротоксичность аминогликозидов, токсичность производных платины и нефротоксическое действие цефалоспоринов, поэтому одновременный прием данных препаратов не рекомендуется.
<b>Международное непатентованное название</b> Торасемид	<b>Особые указания</b> <i>Заболевания печени, осложнившиеся циррозом и асцитом</i> Тадрета должен применяться с осторожностью у пациентов с заболеваниями печени, так как внезапные изменения водно-электролитного баланса могут стать причиной печеночной комы. Лечение таких пациентов препаратом Тадрета или любым другим диуретиком должно быть опробовано в стационаре. При лечении торасемидом необходимо предупреждать развитие гипокалиемии и метаболического алкалоза совместным применением антагонистов альдостерона или других калийсберегающих препаратов. <i>Ототоксичность</i> При приеме препарата Тадрета внутрь, некоторые пациенты отмечали шум в ушах и снижение слуха (обычно обратимое), тем не менее, остается неясным, является ли причиной этому активное вещество. Ототоксичность также была выявлена на животных при достижении очень высоких уровней торасемид в плазме крови. <i>Объем крови и электролитные нарушения</i> У пациентов, принимающих диуретики, должен проводиться мониторинг клинических признаков электролитного дисбаланса, гиповолемии, преренальной азотемии и нарушений со следующими симптомами: сухость во рту, жажда, слабость, вялость, сонливость, возбуждение, мышечные боли и судороги, миастения, артериальная гипотензия, олигурия, тахикардия, тошнота и рвота. Чрезмерный диурез может стать причиной обезвоживания, уменьшения объема циркулирующей крови, а также тромбоза и эмболии, особенно у пожилых пациентов. У пациентов с развившимися электролитными расстройствами, гиповолемией или преренальной азотемией данные лабораторных анализов могут включать: гипер- или гипонатриемию, гипер- или гипохлоремию, гипер- или гипокалиемию, нарушения кислотно-щелочного баланса и повышение уровня азота мочевины крови. При возникновении этих расстройств, необходимо прекратить прием препарата Тадрета, добиться восстановления нормальных значений электролитов, а затем возобновить лечение в меньшей дозе. У пациентов с артериальной гипертензией, принимавших в течение года торасемид в дозе 5 или 10 мг в день, не наблюдалось изменений средних уровней калия в сыворотке крови. Среди пациентов с застойной сердечной недостаточностью чаще наблюдались пациенты с циррозом печени или почечной болезнью. Они получали торасемид в более высоких дозах, чем пациенты с гипертензией и у них чаще наблюдалась дозозависимая гипокалиемия. У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, особенно, принимающих сердечные гликозиды, вызванная диуретиками гипокалиемия может стать причиной развития аритмий. Наибольший риск гипокалиемии имеется у пациентов с циррозом печени, выраженный диурезом, при недостаточном потреблении электролитов с пищей, а также при одновременном лечении кортикостероидами или адренокортикотроп-ным гормоном (АКТГ). У пациентов, получающих препарат Тадрета, следует регулярно проверять уровни калия и других электролитов крови. <i>Меры предосторожности</i> <i>Калий</i> : у пациентов с артериальной гипертензией торасемид несущественно снижал уровень калия после 12 недель лечения. В сравнении с другими диуретиками, торасемид влиял на уровень калия незначительно, при длительном лечении торасемид не изменял уровень калия. <i>Кальций</i> : разовые дозы торасемид увеличивают экскрецию кальция с мочой у здоровых пациентов, возможно увеличение уровня кальция в сыворотке крови при гипертензии в течение четырех-шести недель. При длительном приеме пациентами с застойной сердечной недостаточностью, среднее изменение кальция в сыворотке крови через 1 год уменьшалось на 0,10 мг/дл (0,02 ммоль/л). <i>Магний</i> : однократная доза торасемид у здоровых людей приводит к увеличению экскреции магния с мочой, возможно увеличение уровня магния в сыворотке крови при гипертензии в течение 4-6 недель. При хронической гипертонии среднее изменение содержания магния в сыворотке через 1 год составило 0,03 мг / дл (0,01 ммоль / л). При длительном лечении торасемидом пациентов с застойной сердечной недостаточностью, расчетное годовое изменение магния в сыворотке составляло 0,2 мг/дл (0,08 ммоль/л), но эти данные искажены тем фактом, что многие из этих пациентов получали добавки магния. У пациентов, применявших торасемид без добавления магния в течение 4 дней, уровень магния в сыворотке определялся ниже 1,7 мг/дл (0,70 ммоль/л) с частотой 6 и 9% в группах, получавших 5 мг и 10 мг торасемид, соответственно. <i>Азот мочевины, креатинин и мочевая кислота</i> : торасемид вызывает незначительное повышение этих параметров, зависящее от дозы препарата. У пациентов с гипертонической болезнью, получавших 10 мг торасемид ежедневно в течение 6 недель, средний рост азота мочевины крови составлял 1,8 мг/дл (0,6 ммоль/л), креатинина сыворотки 0,05 мг/дл (4 ммоль/л) и мочевой кислоты 1,2 мг / Дл (70 ммоль/л). Изменения этих параметров, которые не наблюдались при длительном лечении, были очень незначительными, и обратимыми при приостановке лечения. У пациентов, принимавших торасемид, отмечались случаи подagra. <i>Глюкоза</i> . У пациентов с гипертонической болезнью, получавших торасемид в дозе 10 мг/сут, после шести недель лечения наблюдалось среднее увеличение концентрации глюкозы в сыворотке крови на 5,5 мг/дл (0,3 ммоль/л) с последующим увеличением на 1,8 мг/дл (0,1 ммоль/л) в течение следующего года. У пациентов с диабетом, средние значения глюкозы натощак существенно не изменялись по сравнению с базовыми значениями. Сообщалось о случаях гипергликемии, но они отмечались редко. <i>Липиды сыворотки</i> : при гипертонии, ежедневные дозы торасемид 5, 10 и 20 мг, вызывали повышение общего холестерина в плазме до 4,4 и 8 мг/дл (0,10-0,20 ммоль/л) соответственно, при длительном лечении эти показатели снижались. При гипертонии, ежедневные дозы торасемид 5, 10 и 20 мг вызывали среднее увеличение триглицеридов плазмы крови до 16, 13 и 71 мг/дл (0,15-0,80 ммоль/л) соответственно. При длительном лечении (после одного года лечения) ежедневными дозами торасемид 5-20 мг не наблюдалось существенной разницы в сравнении с исходными значениями липидов. <i>Прочее</i> : при длительном лечении у пациентов с гипертонической болезнью торасемид вызывал небольшое среднее увеличение гемоглобина, гематокрита и эритроцитов, а также лейкоцитов, тромбоцитов и сывороточных щелочных фосфатов. Хотя эти данные статистически значимы, они не имеют медицинских последствий. Никаких значимых изменений показателей печеночных ферментов, кроме щелочной фосфатазы, не отмечалось. <i>Вспомогательные вещества</i> Этот лекарственный препарат содержит лактозу. Пациенты с наследственной непереносимостью галактозы, недостаточностью Lapp-лактазы, нарушениями всасывания глюкозы или галактозы не должны принимать этот препарат. <i>Беременность</i> Клинические данных о применении препарата Тадрета у беременных женщин нет. Исследования на животных показали токсическое действие на плод (снижение средней массы тела, задержка <i>всасывания фетальной</i> жидкости в легких, задержка окостенения). Из-за отсутствия достаточных клинических данных, препарат Тадрета не должен применяться во время беременности. Влияние торасемид на течение родов неизвестно. <i>Кормление грудью</i> Данных о проникновении торасемид в грудное молоко не имеется, поэтому в период лактации применение препарата Тадрета противопоказано.
<b>Состав</b> Одна таблетка содержит: <i>активное вещество</i> : торасемид безводного 5 мг или 10 мг <i>вспомогательные вещества</i> : лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, магния стеарат, кремний коллоидный.	<b>Передозировка</b> Опыт передозировки торасемидом отсутствует, но можно предположить, что признаки и симптомы передозировки будут соответствовать усиленному фармакологическому эффекту. <i>Симптомы</i> : усиленный диурез с опасностью потери жидкости и электролитов, которые могут привести к обезвоживанию (гипонатриемии, гипокалиемии, гипохлоремическому алкалозу и нарушению гемоконцентрации), сонливость спутанность сознания, гиповолемия, гипотензия, желудочно-кишечные расстройства. <i>Лечение</i> : специальный антидот неизвестен. Симптомы и признаки передозировки требуют уменьшения дозы или отмены препарата и одновременного восполнения потерянного объема жидкости и электролитов. Данных о физиологических механизмах (например, изменение pH мочи), которые способствовали бы скорейшему выведению торасемид и его метаболитов из организма, нет. Торасемид не поддается диализу и, следовательно, гемодиализ не ускорит его выведение.
<b>Описание</b> Таблетки круглой формы, белого или почти белого цвета, с двояковыпуклой поверхностью, с риской на одной стороне, с выдавленной надписью «Т/5» (для дозировки 5 мг). Таблетки круглой формы, белого или почти белого цвета, с двояковыпуклой поверхностью, с риской на одной стороне, с выдавленной надписью «Т/10» (для дозировки 10 мг).	<b>Форма выпуска и упаковка</b> По 15 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.
<b>Фармакотерапевтическая группа</b> Сердечно-сосудистая система. Диуретики. Высокоактивные диуретики. Сульфонамиды, простые. Торасемид. Код АТХ C03CA04	<b>Условия хранения</b> Хранить в оригинальной упаковке, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте!
<b>Фармакологические свойства</b> <b>Фармакокинетика</b> <i>Всасывание</i> Биодоступность торасемид составляет приблизительно 80%, с небольшими индивидуальными отклонениями (доверительный интервал для 90% составляет 75-89%). Активное вещество всасывается с органичным эффектом первого прохождения через печень. Концентрация его в сыворотке достигает своего пика (C <sub>max</sub> ) в течение одного часа после перорального приема. C <sub>max</sub> и AUC концентрации в сыворотке после перорального приема пропорциональны дозе в диапазоне от 2,5 до 200 мг. Одновременное потребление пищи задерживает время C <sub>max</sub> примерно на 30 минут, но общая биодоступность (AUC) и диуретическая активность остаются неизменными. Почечная или печеночная недостаточность не влияют на всасывание препарата. <i>Распределение</i> Объем распределения торасемид составляет 12-15 л у нормальных взрослых людей и у пациентов с легкой или умеренной почечной или застойной сердечной недостаточностью. У пациентов с циррозом печени объем распределения практически удваивается. <i>Выведение</i> Период полувыведения торасемид составляет приблизительно 3,5 часа. Удаляется из кровообращения, подвергаясь метаболизму в печени (около 80% общего количества), и выводится с мочой (около 20% от общего количества у пациентов с нормальной функцией почек). Основным метаболитом в организме человека является карбоксильное производное, которое является биологически неактивным. Два других незначительных метаболита обладают некоторой диуретической активностью, но не оказывают практического действия на общий метаболизм торасемид. Учитывая тот факт, что более 99% торасемид связывается с белками плазмы, количество вещества попадающего в канальцы нефрона посредством клубочковой фильтрации очень невелико. Почечный клиренс торасемид осуществляется, по большей части, за счет активной секреции соединения в проксимальных канальцах. У пациентов с декомпенсированной застойной сердечной недостаточностью снижен печеночный и почечный клиренс препарата, вероятно за счет застойных явлений в печени и снижения почечного кровотока, соответственно. У таких пациентов, общий клиренс торасемид на 50% меньше, чем у здоровых, а период полувыведения и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) соответственно выше. Из-за сниженного почечного клиренса, меньшее количество препарата, попавшего в кровоток, достигает места своего действия в просвете канальца, поэтому, для данной дозы препарата, натрийурез у пациентов с застойной сердечной недостаточностью ниже, чем у здоровых. У пациентов с почечной недостаточностью, почечный клиренс торасемид заметно снижен, но это не сильно отражается на общем клиренсе препарата. Меньшее количество препарата, попавшего в кровоток, достигает места своего действия в просвете канальца, поэтому натрийуретический эффект диуретика снижен. Мочегонный эффект при почечной недостаточности все же может быть достигнут назначением больших доз препарата. Общий клиренс торасемид и период его полувыведения остаются нормальными в случае сниженной функции почек, за счет метаболизма вещества в печени. У пациентов с циррозом печени объем распределения, период полувыведения и почечный клиренс препарата повышены, но общий клиренс, по-прежнему остается неизменным. Фармакокинетический профиль торасемид у пожилых пациентов похож на таковой у молодых людей, за исключением того, что у пожилых отмечается снижение почечного клиренса препарата из-за характерного снижения почечной функции. При этом общий клиренс и период полувыведения остаются неизменными.	<b>Фармакодинамика</b> <i>Механизм действия</i> Торасемид является «петлевым» диуретиком. Торасемид действует на внутренней поверхности толстого сегмента восходящего колена петли Генле, где он угнетает транспортную систему Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> /2Cl <sup>-</sup> . Препарат усиливает экскрецию натрия, хлора и воды, не оказывая заметного влияния на скорость клубочковой фильтрации, почечный кровоток или кислотно-щелочной баланс. <i>Клиническая эффективность и безопасность</i> Мочегонные эффекты торасемид начинают через 10 минут после внутривенного введения и достигают своего пика в течение первого часа. При пероральном приеме препарата Тадрета диурез достигает максимума через 1-2 часа, длится эффект от 6 до 8 часов. У здоровых людей, принимавших разовую дозу препарата Тадрета, зависимость ответа от дозы, по отношению к экскреции натрия, была линейной при дозировке от 2,5 до 20 мг. Увеличение экскреции калия пренебрежимо мало при дозе до 10 мг и незначительно повышается до 5-15 миллиграмм/эквивалента (мг-экв) при дозировке в 20 мг. У пациентов с сердечной недостаточностью II-IV классов, применение торасемид в дозировке от 10 до 20 мг ежедневно, способствовало увеличению веса и отеков. У пациентов с неанурической почечной недостаточностью, получавших однократную дозу торасемид (от 20 до 200 мг) определяли значительное увеличение выведения воды и натрия, а у пациентов, подходящих для гемодиализа, не было отмечено, что длительное лечение торасемидом в суточной дозе до 200 мг не влияет на поддержание баланса жидкости. С введением антагонистов альдостерона, торасемид также вызвал увеличение экскреции натрия и жидкости у пациентов с отеками или асцитом, вызванными циррозом печени. Скорость экскреции натрия с мочой, по сравнению с торасемидом у больных с циррозом ниже, чем у здоровых (возможно, из-за гиперальдостеризма и удержания натрия, характерного для портальной гипертензии и асцита). Однако, из-за увеличенного коэффициента почечного клиренса торасемидом у пациентов с циррозом печени эти факторы, как правило, компенсируются, и результатом является глобальный натрийуретический эффект, аналогичный наблюдаемому у здоровых людей. У пациентов с артериальной гипертензией торасемид снижает артериальное давление, при применении один раз в сутки в дозе 5-10 мг. После 4-6 недель лечения, антигипертензивный эффект достигает практически своего максимума, но может продолжаться усиливаться в течение 12 недель и более. В результате приема препарата снижается систолическое и диастолическое давление в положении лежа и стоя. Значимый ортостатический эффект отсутствует. Когда торасемид назначается впервые, выведение натрия с мочой усиливается, по крайней мере, в течение первой недели приема препарата. При постоянном приеме, потери натрия с мочой сравниваются с его количеством, поступающим с пищей. При резкой отмене препарата Тадрета, в течение нескольких дней артериальное давление возвращается к уровню, на котором оно было до начала лечения, не превышая его. При совместном применении торасемид с β-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ингибиторами АПФ) и антагонистами кальция, никаких неблагоприятных взаимодействий не наблюдалось, также не требуется специальной коррекции дозы.
<b>Показания к применению</b> <ul style="list-style-type: none"><li>отёчный синдром вследствие хронической сердечной недостаточности, заболеваний лёгких, почек и печени</li><li>эссенциальная артериальная гипертензия в качестве монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными препаратами</li></ul>	<b>Способ применения и дозы</b> Тадрета, таблетки назначают внутрь 1 раз в сутки, независимо от приема пищи, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости. <i>Хроническая сердечная недостаточность</i> Обычная начальная доза – 10-20 мг 1 раз в сутки. При отсутствии необходимого мочегонного эффекта дозу увеличивают примерно в два раза до получения адекватного диуретического ответа. <i>Хроническая почечная недостаточность</i> Обычная начальная доза – 20 мг 1 раз в сутки. При отсутствии необходимого мочегонного эффекта дозу увеличивают примерно в два раза до получения адекватного диуретического ответа. <i>Цирроз печени</i> Обычную начальную дозу 5-10 мг препарата Тадрета, принимают 1 раз в сутки вместе с антагонистом альдостерона или другим калийсберегающим диуретиком. При отсутствии необходимого мочегонного эффекта дозу увеличивают примерно в два раза до получения адекватного диуретического ответа. <i>Артериальная гипертензия</i> Обычная начальная доза 2,5 мг – 5 мг 1 раз в сутки. Если необходимо снижение артериального давления не было достигнуто за 4-6 недель, следует повысить дозу до 10 мг 1 раз в сутки, и если эта доза не дает требуемого эффекта, в лечебную схему нужно добавить антигипертензивный препарат другой группы.
<b>Особые группы пациентов</b> <i>Пациенты пожилого возраста</i> Пациентам пожилого возраста не требуется специальный подбор дозировки. <i>Дети</i> Безопасность и эффективность для детей не установлены. <i>Нарушения функции почек</i> Почечный клиренс торасемид может быть снижен у больных с нарушенной функцией почек, поэтому для достижения желаемого диуретического эффекта могут потребоваться более высокие дозы препарата. <i>Нарушения функции печени</i> Следует учитывать, что у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью повышенный почечный клиренс торасемид может компенсироваться снижением натрийуреза.	<b>Побочные действия</b> Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ от 1/100 до < 1/10), нечасто (≥ от 1/1000 до < 1/100), редко (≥ 1/10000 до < 1/1000), очень редко (< 1/10000), <i>частота неизвестна</i> . <i>Часто (≥ от 1/100 до &lt; 1/10)</i> <ul style="list-style-type: none"><li>головокружение, головная боль</li><li>метаболический алкалоз, дисбаланс жидкости и электролитов (например, гиповолемия, гипонатриемия)</li><li>желудочно-кишечные расстройства (например, потеря аппетита, боль в верхней части живота, тошнота, рвота, диарея, запор)</li><li>мышечный спазм</li><li>усталость, астения.</li></ul> <i>Нечасто (≥ от 1/1000 до &lt; 1/100)</i> <ul style="list-style-type: none"><li>повышение уровня печеночных ферментов (в том числе гаммаглутамил-транспептидазы), концентрации мочевой кислоты в крови, глюкозы крови, липидов (например, триглицеридов, холестерина)</li><li>задержка мочи, увеличение мочевого пузыря.</li></ul> <i>Редко (≥ 1/10000 до &lt; 1/1000)</i> <ul style="list-style-type: none"><li>повышение мочевины, креатинина крови.</li></ul> <i>Очень редко (&lt; 1/10000)</i> <ul style="list-style-type: none"><li>зуд, сыпь, фотосенсибилизация.</li></ul> <i>Частота неизвестна</i> <ul style="list-style-type: none"><li>анемия, лейкопения, тромбоцитопения</li><li>церебральная ишемия, спутанность сознания, парестезия</li><li>нарушение зрения</li><li>серьезные кожные реакции (синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз)</li><li>звон в ушах, потеря слуха</li><li>острый инфаркт миокарда, ишемия миокарда, стенокардия, обморок, гипотензия</li><li>тромбозамблические осложнения (сердечные и центральной нервной системы)</li><li>сухость во рту, панкреатит</li><li>миалгия</li><li>подагра</li><li>экстрасистолия, тахикардия, сердцебиение</li><li>покраснение лица</li><li>носовые кровотечения</li><li>полидиспсия, метеоризм</li><li>повышенная утомляемость, гиперактивность, нервозность, сонливость, слабость</li><li>частое мочеиспускание, полиурия, никтурия позывы к мочеиспусканию</li><li>импотенция и диспсия</li><li>боль в желудке, кровотечение из пищевода, ректальное кровотечение, кровоизлияния в желудочно-кишечном тракте.</li></ul>

Следует учитывать серьезные побочные эффекты, которые отмечались в клинических исследованиях: фибрилляция предсердий, боль в груди, диарея, дижиталисная интоксикация, гипергликемия, гиперурикемия, гипокалиемия, гипотензия, гиповолемия, артериальная гипотензия, тромбоз шунта, сыпь, обморок и желудочковая тахикардия.

Также сообщалось о ангиодистрофии у пациента, принимавшего торасемид (в последствии у него была выявлена аллергия на сульфонамиды).

### Противопоказания

- повышенная чувствительность к торасемиду, препаратам группы сульфонилмочевины или любому из вспомогательных веществ
- сулфитов с анурией

- лица с наследственной непереносимостью фруктозы, дефицитом фермента Lapp-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы

- печеночная кома, прекоматозное состояние

- почечная недостаточность с нарастающей азотемией

- аритмии

- гипотония

- гиповолемия, гипонатриемия, гипокалиемия

- выраженная дисфункция мочевыводящих путей (например, развивающаяся при гипертрофии простаты)

- почечная недостаточность после приема лекарственных средств, вызывающих повреждение почек

- беременность и период лактации

- детский и подростковый возраст до 18 лет

### УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя

РГУ «Комитет контроля качества

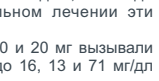
и безопасности товаров и услуг»

Министерства здравоохранения

Республики Казахстан

от «13» января 2020 г. №025868,

от «20» января 2020 г. №026090.





# ТАДРЕТА

## ДӘРІЛІК ЗАТТЫ МЕДИЦИНАЛЫҚ ҚОЛДАНУ ЖӨНІНДЕГІ НҰСҚАУЛЫҚ

«Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Тауарлар мен көрсетілетін қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау комитеті» РММ төрағасының 2020 ж. «13» қаңтар №025868, 2020 ж. «20» қаңтар №026090 бұйрығымен **БЕКІТІЛГЕН**

### Саудалық атауы

Тадрета

### Халықаралық патенттелмеген атауы

Торасемид

### Дәрілік түрі

Таблеткалар 5 мг және 10 мг

### Құрамы

Бір таблетканың құрамында: *белсенді зат*: сусыз торасемид 5 мг немесе 10 мг *қосымша заттар*: лактоза моногидраты, жүгері крахмалы, магний стеараты, коллоидты кремний.

### Сипаттамасы

Дөңгелек пішінді, ақ немесе ақ дәрілік түсті, екі беті дөңес, бір жағында сызығы бар, «Т/5» жазуы ойып жазылған (5 мг доза үшін) таблеткалар. Дөңгелек пішінді, ақ немесе ақ дәрілік түсті, екі беті дөңес, бір жағында сызығы бар, «Т/10» жазуы ойып жазылған (10 мг доза үшін) таблеткалар.

### Фармакотерапиялық тобы

Жүрек-қантамыр жүйесі. Диуретиктер. Белсенділігі жоғары диуретиктер. Сульфонамидтер, қарапайымдар. Торасемид.

АТХ коды С03СА04

### Фармакологиялық қасиеттері

#### Фармакокинетикасы

##### Сіңірілуі

Торасемидтің биожетімділігі шамамен 80%, аздаған жеке ауытқуларымен (90 % үшін сенімді аралық 75-89% құрайды). Белсенді зат бауыр алғаш өтуінің шектеулі әсерімен сіңіріледі. Қансарысуындағы концентрациясы ішу арқылы қабылдағаннан кейін бір сағаттан соң өзінің шарықтау шегіне ( $C_{max}$ ) жетеді. Ішу арқылы қабылдағаннан кейін  $C_{max}$  және AUC қансарысуындағы концентрациясы 2,5-тен 200 мг диапозондағы дозасына пропорционалды. Тамақты бірізгілікте қабылдау  $C_{max}$  уақытын шамамен 30 минутқа кешіктіреді, бірақ жалпы биожетімділігі (AUC) және диуретикалық белсенділігі өзгермеген күйде қалады. Бүйрек немесе бауырдағы жеткіліксіздігі препараттың сіңірілуіне әсер етпейді.

##### Таралуы

Торасемидтің таралу көлемі қалыпты ересек адамдар мен жеңіл немесе орташа бүйрек немесе жүрек жеткіліксіздігі ірікелген пациенттерде 12-15 л. Бауыр циррозы бар пациенттерде таралу көлемі екі еселенеді.

##### Шығарылуы

Торасемидтің жартылай шығарылу кезеңі шамамен 3,5 сағатты құрайды. Жауырда метаболиткем ұшырай отырып қан айналымынан жойылады (жалпы мөлшерінің шамамен 80%), және несеппен шығарылады (бүйрек функциясы қалыпты пациенттердің жалпы мөлшерінің шамамен 20%). Адам организміндегі негізгі метаболиті биологиялық белсенді емес карбоксилдік туынды болып табылады. Басқа маңызды емес метаболиттің қандай да бір диуретикалық белсенділігі бар, бірақ торасемидтің жалпы метаболитімен мүлдем әсер етпейді. Торасемидтің 99%-дан астамы плазма ақуыздарымен байланысуын ескере отырып, шумақтық сүзгі арқылы нефронның өзекшелеріне түсетін заттың саны шамалы. Торасемидтің жалпы бүйректік клиренсі негізінен проксимальді өзекшелерде бірігуінің белсенді сөлінісі есебінен жүзеге асырылады.

Жүрек жеткіліксіздігінің іркілуі декомпенсацияланған пациенттерде препараттың бауыр және бүйрек клиренсі төмендетілген, бәлкім бауырдағы іркілу құбылыстары есебінен және тиісінше бүйректегі қан ағымы есебінен. Мұндай пациенттерде, торасемидтің жалпы клиренсі деңі сауларға қарағанда 50%-ға аз, жартылай шығарылу кезеңі және «концентрация-уақыт» (AUC) қысық астындағы алаңы тиісінше жоғары. Бүйрек клиренсі төмен болғандықтан, қан ағымына түскен препараттың аздаған бөлігі өзекше саңылауында өз әсер ету орнына дейін жетеді, сондықтан препараттың осы дозасына натрийурез жүрек жеткіліксіздігінің іркілуі бар пациенттерде, деңі сауларға қарағанда төмен.

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде, торасемидтің бүйрек клиренсі едәуір төмен, бұл препараттың жалпы клиренсінде аса білінбейді. Қан ағымына түскен препараттың аз мөлшері өзекше саңылауындағы өз әсер ету орнына дейін жетеді, сондықтан диуретиктің натрийуретикалық әсері төмен. Бүйрек жеткіліксіздігіндегі несеп айдағыш әсері препараттың үлкен дозаларын тағайындаумен жетуі мүмкін. Торасемидтің жалпы клиренсі және оның жартылай шығарылу кезеңі дәрінің бауырдағы метаболізімі есебінен бүйрек функциясы төмен болған жағдайда қалыпты болады.

Бауыр циррозы бар пациенттерде препараттың таралу көлемі, жартылай шығарылу кезеңі және бүйрек клиренсі жоғарылаған, бірақ жалпы клиренсі, бұрынғыша өзгермеген түрде қала береді.

Торасемидтің фармакокинетикалық бейіні егде пациенттерде бүйрек функциясы өзіне тән төмендеуіне орай, препараттың бүйрек клиренсі төмендеуі егде адамдарда байқалғанын қоспағанда, жастардыкіне ұқсас. Бұл ретте жалпы клиренс пен жартылай шығарылу кезеңі өзгеріссіз қала береді.

### Фармакодинамикасы

#### Әсер ету механизмі

Торасемид «ілімекті» диуретик болып табылады. Торасемид Генле ілімекінің шығатын буынына толық бөлігінің ішкі бетінде әрекет етеді, ол  $Na^+/K^+/2Cl^-$  тасымалдау жүйесін бөсіндетеді. Препарат тұмақтық сүзгі жылдамдығына, бүйректің қан ағымына немесе қышқыл-сілті балансына едәуір әсер етпей натрий, хлор және су шығарылуын күшейтеді.

#### Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі

Торасемидтің несеп айдағыш әсерлері вена ішіне енгізгеннен кейін 10 минуттан соң басталады және алғашқы сағат ішінде өзінің шыңына жетеді. Тадрета препаратын ішу арқылы қабылдағанда диурез ең жоғары мәніне 1-2 сағатта жетеді, әсері 6-дан 8 сағатқа дейін созылады. Тадрета препаратының бір реттік дозасын қабылдаған деңі сау адамдарда, натрий шығарылуына қатысты жауаптың дозаға тәуелділігі 2,5-ден 20 мг-ге дейін дозаландықанға түзу болаын. 10 мг дәйінгі доздаа каліі шығарылуының артуы шамалы және 20 мг дозаландуда 5-15 миллиграмм/баламалы (мг-экв) дейін артады.

Жүрек жеткіліксіздігі II-IV класты пациенттерде торасемидті күнделікті 10-нан 20 мг-ге дейін дозаларын салмақ пен ісінуінің артуына қыял етеді. Торасемидтің бір реттік дозасын (20-дан 200 мг дейін) қабылдаған ануриялық емес бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде су мен натрий шығарылуын маңызды артуын анықтаған және гемодиализге жарамды пациенттерде 200 мг тәуліктік дозда торасемидпен ұзақ емдеу сүйік балансын демеуге әсер етпейтіні байқалмаған.

Альдостерон антагонистерін енгізу, торасемид бауыр циррозы туғызған ісінуі немесе асциті бар пациенттерде натрий және сұйықтық шығарылуының ұлғаюын туындатты. Натрийдің несеппен шығарылу жылдамдығы торасемидпен салыстырғанда циррозы бар науқастарда деңі сау адамдарға қарағанда төмен (портальді гипертензия және асцитке тән гиперальдостеризм және натрий ұсталуынан болуы мүмкін). Алайда, бауыр циррозы бар пациенттерде торасемидтің бүйрек клиренсі коэффиценті ұлғаюынан бұл факторлар, әдетте орын алады, нәтижесінде деңі сау адамдарда байқалатынға ұқсас жаһандық натрийуретикалық әсері болады.

Артериялық гипертензия бар пациенттерде торасемидті 5-10 мг дозда тәулігіне бір рет қолданғанда артериялық қысымды төмендетеді. 4-6 апта бойы емдегенде гипертензияға қарсы әсері өзінің шыңына жетеді, бірақ 12 апта және одан да көп уақыт бойы күшеюін жалғастырады. Препаратты қолданудың нәтижесінде жатқан және отырған қалыпта систолалық және диастолалық қысымды төмендетеді. Маңызды ортостаздық әсері жоқ. Торасемид алғаш рет тағайындағанда, кәміде препаратты қабылдаудың алғашқа аптасы ішінде натрийдің несеппен шығарылуы күшейеді. Тұрақты түрде қабылдағанда натрийдің несеппен аязуы оның тағаммен келіп түсетін санымен салыстырылады. Тадрета препаратын қабылдауды бірден тоқтатқанда, артериялық қысым бірнеше күн бойы емдеу басталғанға дейінгі деңгейіне келеді, бірақ одан аспайды.

Торасемидті 8-адреноблокаторлармен, ангиотензин өзгертісші фермент тежегіштерімен (АЭФ тежегіштерімен) және кальций диуретикстермен бір мезгілде қолданғанда, ешқандай жағымсыз өзара әрекеттесулер байқалмаған, сондай-ақ дозаны арнайы түзетудің қажеті жоқ.

### Қолдануы

- созылмалы жүрек жеткіліксіздігі, өкпе, бүйрек және бауыр аурулары салдарынан ісіну синдромында
- монотерапия немесе гипертензияға қарсы басқа препараттармен біріктірілген терапияда эссенциалды артериялық гипертензия

### Қолдану тәсілі және дозалары

Тадрета таблеткаларын ас ішіуіне қарамастан, шайнамай, сұйықтық аздаған бөлігімен бірге жуту арқылы тәулігіне 1 рет тағайындайды.

#### Созылмалы жүрек жеткіліксіздігінде

Өдеттегі бастапқы доза – тәулігіне 1 рет 10-20 мг. Қажетті несепайдағыш әсері болмағанда баламалы диуретикалық жауап алғанға дейін дозаны шамамен екі есе арттырады.

#### Созылмалы бүйрек жеткіліксіздігінде

Өдеттегі бастапқы доза – тәулігіне 1 рет 20 мг. Қажетті несепайдағыш әсері болмағанда, баламалы диуретикалық жауап алғанға дейін дозаны шамамен екі есе арттырады.

#### Бауыр циррозында

Өдеттегі бастапқы доза – Тадрета препаратын альдостерон антагонистерімен немесе басқа каліі сақтағыш диуретиктермен бірге 5-10 мг тәулігіне 1 рет. Қажетті несепайдағыш әсері болмағанда баламалы диуретикалық жауап алғанға дейін дозаны шамамен екі есе арттырады.

#### Артериялық гипертензияда

Өдеттегі бастапқы доза тәулігіне 1 рет 2,5 мг – 5 мг. Егер 4-6 апта ішінде артериялық қысымның қажетті төмендеуі орын алмаса және бұл доза қажетті әсер бермесе, дозаны тәулігіне 1 рет 10 мг-ге дейін арттыруға болады, емдік сызбаға басқа топтың гипертензияға қарсы препаратын қосуға болады.

#### Пациенттердің ерекше топтары

##### Егде жастағы пациенттер

Егде жастағы пациенттерге дозаны арнайы таңдау талап етілмейді.

##### Балалар

Балаларға қауіпсіздігі және тиімділігі анықталмаған.

##### Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек функциясының бұзылуы бар науқастарда торасемидтің бүйрек клиренсі төмендеуі мүмкін, сондықтан күтілетін диуретикалық әсерге жету үшін препараттың жоғары дозалары қажет болуы мүмкін.

##### Бауыр функциясының бұзылуы

Бауырдың ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде торасемидтің жоғары бүйректік клиренсі натрийурез төмендеуімен компенсациялану мүмкіндігін ескерген жөн.

### Жағымсыз әсерлері

Жағымсыз құбылыстар жиілігін анықтау мына критерийлерге сәйкес жүргізіледі: өте жиі ( $\geq 1/10$ ), жиі ( $\geq 1/100$ -ден  $< 1/10$ -ға дейін), жиі емес ( $\geq 1/1000$ -нан  $< 1/100$ -ге дейін), сирек ( $\geq 1/10000$ -нан  $< 1/1000$ -ға дейін), өте сирек ( $< 1/10000$ ), *жиілігі белгісіз*. *Жиі* ( $\geq 1/100$ -ден  $< 1/10$ -ға дейін)

- бас айналуы, бас ауыруы
- метаболизмдік алкалоз, сұйық пен электролиттер теңгерімсіздігі (мысалы, гиповолемия, гипонатриемия)
- асқазан-ішек бұзылулары (мысалы, тәбеттің болмауы, іштің жоғары тұсының ауыруы, жүрек айнуы, құсу, диарея, іш қабынуы)
- бұрышқет түйілуі
- шаршау, астения

*Жиі емес* ( $\geq 1/1000$ -нан  $< 1/100$ -ге дейін)

- бауыр ферменттері деңгейінің артуы (оның ішінде магмаггutamилтранспептидазының), қандағы несеп қышқылының, қандағы глюкозаның, липидтердің (мысалы, триглицеридтердің, холестериннің) концентрациясы
- несептің іркілуі, қуықтың ұлғаюы.

*Сирек* ( $\geq 1/10000$ -нан  $< 1/1000$ -ға дейін)

- қандағы мочевина, креатинин жоғарлауы

*Өте сирек* ( $< 1/10000$ )

- қышыну, бөртпе, фотосенсибилизация.

*Жиілігі белгісіз*

- анемия, лейкопения, тромбоцитопения
- церебральді ишемия, естен тану, парестезия
- көрудің бұзылуы

- күрделі тері реакциялары (Стивенс-Джонсон синдромы, уытты эпидермальді некролиз)
- құлақтағы шуыл, естуден айрылу
- жедел миокард инфарктісі, миокард ишемиясы, стенокардия, естен тану, гипотензия

- тромбозэмболиялық асқынулар (жүрек және орталық жүйке жүйесінің)
- ауыздың құрғауы, панкреатит
- миалгия

- подагра

- экстрасистолия, тахикардия, жүрек соғуы

- терінің қызаруы

- мұрыннан қан кетулер

- полидиспсия, метеоризм

- қатты шаршау, жоғары белсенділік, жүйке тозуы, ұйқышылдық, әлсіздік
- жиі несеп бөлу, полиурия, никтурия, несеп белдеуі ынталану
- импотенция мен диспсия

- асқазаның ауыруы, өңештен қан кету, тік ішектен қан кетулер, асқазан-ішек жолдарынан қан құйылу.

Клиникалық зерттеулерде байқалған күрделі жағымсыз әсерлерді ескерген жөн олар: жүрекше фибрилляциясы, кеуденің ауыруы, диарея, дигиталистік уыттану, гипергликемия, гиперурикемия, гипокалиемия, гипотензия, гиповолемия, артериялық гипотензия, шунттың тромбозы, бөртпе, естен тану және асқазан тахикардиясы.

Сондай-ақ торасемидті қабылдаған пациенттерде ангиодистрофия туралы хабарланған (соңынан сульфонамидтерге аллергия анықталған болатын).

### Қолдануға болмайтын жағдайлар

торасемидке, сульфонилмочевина топтарының препараттарына немесе кез келген қосымша заттарға жоғары сезімталдықта

ануриясы бар пациенттерге

тұқым қуалайтын фруктоза жақпаушылығы бар адамдар, Ларр-лактаза ферментінің тапшылығы, глюкоза-галактозасына мальабсорбциясы бар адамдарға

бауыр комасы, кома алдындағы жағдай

азотемиямен өршу бар бүйрек жеткіліксіздігінде

аритмияларда

гипотонемияда

гиповолемия, гипонатриемия, гипокалиемия

несеп шығару жолдарының айқын дисфункциясында (мысалы, простатта гипертрофиясында дамидың)

бүйрек зақымдануын туғызатын дәрілік затты қабылдағаннан кейін бүйрек жеткіліксіздігінде

жүктілік және лактация кезеңінде

18 жасқа дейінгі балалар және жасөспірімдерге.

### Дәрілермен өзара әрекеттесуі

#### Гипертензия

Гипертензиясы бар пациенттерде торасемидті бета-адреноблокаторлармен, кальций антагонистерімен және ангиотензин өзертүші ферменттермен (иАПФ) бірге енгізілген.

#### Іркілісті жүрек жеткіліксіздігінде

Жүректің іркілген жеткіліксіздігі бар пациенттерде торасемид оймақұл гликозидтермен (жүрек гликозидтерімен), АЭФ тежегіштерімен және органикалық нитраттармен бірге енгізілген. Біріктірілген қолданулардың бірде бірі жаңа немесе күтілмейтін жағымсыз құбылыстармен байланысты болмаған.

Торасемид *глибенкламид немесе варфарин* ақуыздармен байланысуына немесе фенпрокумонның антикоагулянтты әсері (кумарин туындыларына жақын) немесе *дигоксин немесе карведилолдың* фармакокинетикасына (вазодилататор/бета-блокатор) әсер етпейді. Дені сау пациенттерге торасемидті бірлестіре тағайындау спиронолактон клиренсінің едәуір азаюына және қысық астындағы алаңның артуына (AUC) әкеп соғады.

Дегенмен, клиникалық тәжірибе көрсетіп да бір осы препарат дозаларын өзгерту қажеттілігі жоқ екендігін көрсетті.

*Салицилаттар*: торасемидті бір мезгілде тағайындағанда салицилаттардың жоғары дозаларын қабылдайтын пациенттерде торасемид пен салицилаттар бүйрек өзекшелері арқылы бөлінуіне бәсекелеседі. Сонымен қатар, торасемидтің қабынуға қарсы стероидті емес заттармен (ацетилсалицил қышқылын қоса) өзара әрекеттестігі зерттелген, осы дәрілерді басқа ілмекті диуретиктермен (фуросемид) біріктіре тағайындау кейде бүйрек функциясының бұзылуын туғызған.

*Индометацин*: торасемидті натрийуретикалық әсері (басқа диуретиктердің барлығы сияқты) индометацинді бірге енгізуген ішінара бөсіндейді. Бұл торасемидті тұзды тұтыну төмендетілген диетада (тәулігіне натрийдің 50 мг/экв жоғары) болған пациенттерге тағайындағанда байқалған, алайда бұл әсер тұзды қалыпты пайдаланған пациенттерде байқалмаған (тәулігіне натрийдің 150 мг/экв).

*Циметидин* мен *спиронолактон*: торасемидтің фармакокинетикалық қасиеттеріне және диуретикалық белсенділігіне әсер етпейді.

*Дигоксин*: дигоксинмен бірлесе тағайындау AUC 50%-ға арттыратыны туралы деректер бар, дегенмен бұл тағайындалатын препараттардың дозасын өзгертуді қажет етпейді.

*Холестирамин*: ішке қабылданатын торасемид сіңірілуін төмендетеді. Егер бір пациентке торасемид пен холестирамин тағайындалса, оларды бірізгілікте қабылдауға болмайды.

*Пробенцид*: пробенцидпен біріктіре қолдану нефронның проксимальді өзекшелеріндегі торасемид сөлінісін төмендетеді, осылайша препараттың несепайдағыш белсенділігін төмендетеді.

*Литий*: диуретиктер литийдің бүйректік клиренсін төмендетіп, ол оның концентрациясының уыттыға дейін артуына әкеп соғуы мүмкін екендігін белгілі. Осыған орай, литий мен диуретикті бірлестіре қолдану егер тағайындалса, аса сақтықпен жүргізілуі керек. Литий мен торасемидті бірге тағайындау зерттелмеген.

*Аминогликозидтер, цефалоспориңдер және этакрин қышқылы*: торасемид әсіресе үлкен дозаларда аминогликозидтердің оты- және нефроуытылығын, цефалоспориңдердің платина туындыларының уыттылығын және нефроуытты әсерін күшейтуі мүмкін екендігі туралы деректер бар, сондықтан осы препараттарды бір мезгілде қолдануға болмайды.

### Айрықша нұсқаулар

#### Циррозбен және асцитпен асқынған бауыр аурулары

Тадретаны бауырдың аурулары бар пациенттерге сақтықпен қолдану қажет, өйткені, су-электролиттік теңгерімнің күрт өзгерістері бауыр комасының себебіне айналуы мүмкін. Мұндай пациенттерді Тадрета препаратымен немесе кез келген басқа диуретикпен бірге емдеу стационарда сынап тексерілуі тиіс. Торасемидпен емдеу кезінде альдостерон антагонистерін немесе калий сақтаушы басқа препараттармен біріктіре қолдану гипокалиемия және метаболизмдік алкалоз дамуын ескертеді.

#### Отуыттылығы

Тадрета препаратын ішке қабылдағанда, кейбір пациенттер құлақтағы шуылды және естудің төмендеуін (әдетте қайтуын) байқаған, дегенмен, мұның белсенді затқа байланысты екендігі анық емес. Отуыттылығы қан плазмасындағы торасемидтің өте жоғары деңгейлеріне жеткенде жануарларда белгіленген.

#### Қан көлемі және электролитті бұзылулар

Диуретиктерді қабылдайтын пациенттерде электролиттік теңгерімсіздіктің, гиповолемия, преренальді азотемия клиникалық белгілеріне және мынадай: ауыздың құрғауы, шөлдеу, әлсіздік, сылбыр, ұйқышылдық, қозу, бұлышқет аурулар және құрысулар, миастения, артериялық гипотензия, олигурия, тахикардия, жүрек айнуы және құсу сияқты симптомдармен бұзылуларда мониторинг жүргізу керек. Шамадан тыс диурез сусызданудың, айналымдағы қанның көлемі азаюының, сондай-ақ әсіресе егде жастағы пациенттерде тромбоз және эмболия дамуының себебі болады. Электролитті бұзылулармен, гиповолемиясы немесе преренальді азотемия дамуы бар пациенттерде зертханалық талдаулардың деректерінен тұрады: гипер- немесе гипонатриемия, гипер- немесе гипохлоремия, гипер- немесе гипокалиемия, қышқылы – сілтілік теңгерім бұзылуы және қандағы мочевина азоты деңгейінің артуы.

Мұндай бұзылыстар туындағанда, Тадрета препаратын қабылдауды тоқтатып, электролиттердің қалыпты мәнінің қалпына келуіне қол жеткізіп, содан соң емдеуді кіші дозаммен жалғастыру керек.

Торасемидті күніне 5 немесе 10 мг дозада бір жыл бойы қабылдаған артериялық гипертензиясы бар пациенттерде қан сарысуындағы калийдің орташа деңгейінің өзгерістері байқалмаған. Іркілісті жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттердің арасында бауыр циррозы немесе бүйрек ауруы бар пациенттер жиі байқалған. Олар торасемидті гипертензиясы бар пациенттерге қарағанда, жоғары дозаларда қабылдаған және де оларда дозаға тәуелді гипокалиемия жиі дамыған.

Әсіресе жүрек гликозидтерін қабылдайтын жүрек-қантамыр аурулары бар пациенттерде диуретиктер туғызған гипокалиемия аритмия дамуының себебі болуы мүмкін. Айқын диурезі, бауыр циррозы бар пациенттерде тағаммен электролиттерді жеткілікті қабылдамағанда, сондай-ақ кортикостероидтармен немесе адренокортикотропты гормондармен (АКТГ) бірізгілікте қабылдағанда гипокалиемия даму қаупі өте жоғары.

Тадрета препаратын қабылдайтын пациенттердің қанындағы калий және басқа электролиттерді тұрақты тексеру қажет.

#### Сақтық шаралары

*Калий*: артериялық гипертензиясы бар пациенттерде емдеудің 12 аптасынан кейін калий деңгейін торасемид аздап төмендеткен. Басқа диуретиктермен салыстырғанда, торасемид калий деңгейіне аздап әсер еткен, ұзақ ем