

Лечение отечного синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью: успехи есть, но проблемы остаются

Профессор Н.В. Дроботя, к.м.н. В.В. Калтыкова, к.м.н. А.А. Пироженко

ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону

РЕЗЮМЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из самых острых проблем современной терапии и кардиологии. Несмотря на успехи, достигнутые в лечении ХСН, достаточно высоким является процент больных с низкой фракцией выброса, и, как следствие, с декомпенсацией. На первый план у них выступает отечный синдром, который усугубляет кардиогемодинамические нарушения, резко снижает толерантность к физической нагрузке и качество жизни. Основной группой препаратов, применяемых для лечения отечного синдрома, являются диуретики. В последние годы предпочтение отдается петлевым диуретикам, к которым относятся основные представители данного класса — фуросемид и торасемид. Результаты исследований, в которых сопоставлялись их эффекты (TORIC, ДУЭЛЬ-ХСН и др.), продемонстрировали отчетливые преимущества торасемида, способного не только снижать клинические проявления ХСН, но и положительно влиять на прогноз. Проблемой в лечении отечного синдрома остается адекватная дозировка препарата, которая должна обеспечить достижение и поддержание эуволемического состояния больного. Высказывается предположение, что наличие дозировки торасемида 20 мг могло бы способствовать повышению не только его диуретической эффективности, но и комплаентности больных ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, отечный синдром, эуволемическое состояние, петлевые диуретики, торасемид, Тригрим.

Для цитирования: Дроботя Н.В., Калтыкова В.В., Пироженко А.А. Лечение отечного синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью: успехи есть, но проблемы остаются. РМЖ. 2021;9:17–21.

ABSTRACT

Edema syndrome treatment in patients with chronic heart failure: obtained successes vs. remained problems

N.V. Drobotya, V.V. Kaltykova, A.A. Pirozhenko

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Chronic heart failure (CHF) remains one of the most acute problems of modern therapy and cardiology. Despite the successes achieved in the CHF treatment, the rate of patients with a low ejection fraction, and, as a consequence, with decompensation, remains quite high. In the foreground, they have the edema syndrome problem, which exacerbates cardio-hemodynamic disorders, dramatically reduces exercise tolerance and life quality. The main group of drugs used for edema syndrome treatment is diuretics. In recent years, preference is given to loop diuretics, which include the main representatives of this class — furosemide and torasemide. The study results on the comparison of their effects (TORIC, DUEL-CHF, etc.) demonstrated distinct torasemide advantages, which can not only reduce the CHF clinical manifestations but also positively affect the prognosis. The problem in the edema syndrome treatment remains an adequate dosage of the drug, which should ensure the achievement and maintenance of euvolemia condition of the patient. It is suggested that the dosage presence of torasemide 20 mg could contribute not only to improving its diuretic efficacy, but also CHF patient's compliance.

Keywords: chronic heart failure, edema syndrome, euvolemia condition, loop diuretics, torasemide, Trigrim.

For citation: Drobotya N.V., Kaltykova V.V., Pirozhenko A.A. Edema syndrome treatment in patients with chronic heart failure: obtained successes vs. remained problems. RMJ. 2021;9:17–21.

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С ПОЗИЦИЙ ЭПИДЕМИОЛОГИИ

Статистика сердечной недостаточности (СН) хорошо известна, и можно было бы в очередной раз не приводить ее цифры, если бы не тревожная тенденция к сохранению стабильно высокого процента больных с данной патологией. Обновленные Рекомендации Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) по диагностике и лечению хронической СН (ХСН) 2021 г. [1] и Клинические рекомендации Минздрава России 2020 г., разработанные Российским кардиологическим обществом

при участии Национального общества по изучению сердечной недостаточности и заболеваний миокарда и Общества специалистов по сердечной недостаточности [2], в очередной раз актуализировали данную проблему. Одной из новых позиций данных рекомендаций является введение категории больных с умеренно сниженной (промежуточной) фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) в диапазоне 40–49%, что представляется весьма целесообразным с точки зрения своевременного выявления того пограничного контингента больных ХСН, которые имеют высокий риск перехода в группу с низкой ФВ (менее 40%).

Таблица 1. Диагностические критерии ХСН с различными ФВЛЖ [2]

Тип ХСН	ХСН с низкой ФВ	ХСН с промежуточной ФВ	ХСН с сохраненной ФВ
1	Симптомы ± клинические проявления	Симптомы ± клинические проявления	Симптомы ± клинические проявления
2	ФВЛЖ <40%	ФВЛЖ 40–49%	ФВЛЖ ≥50%
3	—	<ul style="list-style-type: none"> Повышенный уровень натрий-уретических пептидов (BNP >35 пг/мл; pro-BNP >125 пг/мл) 1 из 2 дополнительных критериев: <ul style="list-style-type: none"> - структурные изменения сердца (гипертрофия ЛЖ и/или расширение левого предсердия); - диастолическая дисфункция 	<ul style="list-style-type: none"> Повышенный уровень натрий-уретических пептидов (BNP >35 пг/мл; pro-BNP >125 пг/мл) 1 из 2 дополнительных критериев: <ul style="list-style-type: none"> - структурные изменения сердца (гипертрофия ЛЖ и/или расширение левого предсердия); - диастолическая дисфункция

Тем не менее результаты эпидемиологических исследований последних лет, равно как и данные статистики, свидетельствуют о высоком проценте больных ХСН со сниженной ФВ и высоким функциональным классом (ФК). Так, по данным исследований ЭПОХА-ХСН, ЭПОХА-Госпиталь-ХСН и ЭПОХА-Декомпенсация-ХСН, за последние годы распространенность ХСН в РФ выросла практически в 2 раза, количество пациентов с III–IV ФК возросло примерно в 4 раза, а общая смертность больных ХСН составила 25,1%. Таким образом, общее количество больных ХСН в России составляет на сегодняшний день около 5 млн человек [3].

Увеличение количества больных ХСН, несомненно, имеет объективные причины. Это, прежде всего, увеличение продолжительности жизни населения России и, как следствие, доли лиц пожилого и старческого возраста. Немаловажным фактором является также улучшение качества оказания медицинской помощи больным в острой стадии инфаркта миокарда и инсульта, что, в свою очередь, приводит к развитию у них более поздних осложнений, в частности ХСН. Бремя СН для российского общества обусловлено крайне неблагоприятным прогнозом для больных, высокой степенью летальности, высокой частотой госпитализации, что с экономической точки зрения резко увеличивает затраты на лечение и реабилитацию данного контингента больных [4].

Хроническая сердечная недостаточность в свете национальных рекомендаций 2020 г.

В соответствии с национальными рекомендациями 2020 г. СН определяется клинически как синдром, при котором пациенты имеют типичные жалобы (одышка, отеки лодыжек, усталость) и симптомы (повышенное давление в яремной вене, хрипы в легких, периферические отеки), вызванные нарушением структуры и/или функции сердца, что приводит к уменьшению сердечного выброса, и/или повышению внутрисердечного давления в покое или во время нагрузки.

Одна из основных классификаций ХСН базируется на величине ФВЛЖ, в соответствии с которой, как указывалось выше, в настоящее время выделяют 3 категории больных: с сохраненной, промежуточной (средней) и сниженной ФВ (табл. 1) [2].

Расширение представлений о патогенезе ХСН позволяет в настоящее время использовать в лечении больных как традиционные, так и новые препараты, эффективность которых подтверждена результатами многоцентровых клинических исследований и проспективных наблюдений [5–7].

К ним прежде всего относятся нейрогуморальные антагонисты ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатoadреналовой (САС) систем, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), патогенетическая эффективность которых широко обсуждается в литературе [8–10]. Данные препараты имеют большую доказательную базу, свидетельствующую об их способности к улучшению прогноза, увеличению продолжительности жизни и снижению количества госпитализаций у больных ХСН [11–13]. Следует также подчеркнуть возрастающую роль инвазивных и хирургических методов лечения данного контингента больных (сердечная ресинхронизирующая терапия, имплантация кардиовертера-дефибриллятора, трансплантация сердца и др.).

В целом же стратегия лечения ХСН базируется на комплексном подходе, который включает в себя активную титрацию базисной терапии и своевременное подключение хирургических методов, проведение мероприятий по физической и психологической реабилитации с обязательным вовлечением родственников на всех этапах лечения [14].

Современные подходы к лечению отечного синдрома при декомпенсации ХСН

В то же время при декомпенсации ХСН на первый план выходят проявления отечного синдрома — периферические отеки, застой в малом круге кровообращения, одышка, которые требуют эффективной симптоматической терапии. Патогенез отеков при СН представлен на рисунке 1.

Сердечная недостаточность развивается вследствие снижения сердечного выброса и уменьшения венозного возврата, что приводит к активации РААС, задержке натрия и воды в организме. В свою очередь, уменьшение венозного возврата сопровождается венозным застоем в тканях, повышением давления в капиллярах, снижением лимфооттока и повышением проницаемости капилляров. Параллельно происходит нарушение синтеза белка в печени и снижение онкотического давления крови. Совокупность вышеперечисленных патологических процессов в конечном итоге проявляется формированием отеков.

Симптомы СН, обусловленные задержкой жидкости, служат предикторами риска госпитализации в течение 1 мес. и существенно ухудшают прогноз и качество жизни больного. Соответственно, одним из основных компонентов лечения пациентов с декомпенсированной ХСН является дегидратация диуретическими препаратами,

цель которой — скорейшее достижение эуволемического состояния с помощью положительного диуреза при минимуме побочных реакций [15]. Важным является и тот факт, что поддержание эуволемического состояния у больных ХСН во многом обеспечивает успешность терапии бета-блокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина и АМКР.

Таким образом, как указывается в национальных клинических рекомендациях, грамотно скорректированная диуретическая терапия должна обеспечить достижение и поддержание «сухого веса» пациента с помощью адекватных доз препаратов.

В арсенале современного врача диуретики представлены несколькими классами: тиазидные (гидрохлоротиазид, индапамид, хлорталидон), петлевые (фуросемид, торасемид, буметанид (не зарегистрирован в РФ), этакриновая кислота (не зарегистрирована в РФ)), ингибиторы карбоангидразы (ИКАГ) (ацетазоламид) и калийсберегающие (спиронолактон, триамтерен).

В соответствии с рекомендациями алгоритм назначения диуретиков (в зависимости от тяжести ХСН) выглядит следующим образом:

I ФК — не лечить мочегонными (0 препаратов);

II ФК (без клинических признаков застоя) — малые дозы торасемида (2,5–5 мг) (1 препарат);

II ФК (с признаками застоя) — петлевые/тиазидные диуретики + спиронолактон 100–150 мг (2 препарата);

III ФК (поддерживающее лечение) — петлевые диуретики (лучше торасемид) ежедневно в дозах, достаточных для поддержания сбалансированного диуреза, + АМКР (25–50 мг/сут) + ИКАГ (ацетазоламид по 250 мг 3 р/сут в течение 3–4 дней 1 р / 2 нед.) (3 препарата);

III ФК (декомпенсация) — петлевые диуретики (лучше торасемид) + тиазидные + спиронолактон в дозах 100–300 мг/сут + ИКАГ (4 препарата);

IV ФК — петлевые диуретики (торасемид однократно или фуросемид 2 р/сут или в/в капельно в высоких дозах) + тиазидные + АМКР + ИКАГ (ацетазоламид по 250 мг 3 р/сут в течение 3–4 дней 1 р / 2 нед.) + при необходимости механическое удаление жидкости (5 препаратов/воздействий).

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ПЕТЛЕВЫХ ДИУРЕТИКОВ — ФУРОСЕМИДА И ТОРАСЕМИДА

Приведенный алгоритм отражает широкое использование петлевых диуретиков у больных ХСН различных ФК [16]. Следует отметить, что в течение длительного времени основным представителем петлевых диуретиков, активно применяемым в амбулаторной и стационарной практике, был фуросемид, который по-прежнему остается классическим препаратом сравнения при проведении рандомизированных клинических исследований.

Несмотря на отчетливо выраженное диуретическое действие, фуросемид обладает целым рядом побочных эффектов, хорошо известных кардиологам и терапевтам. К ним в первую очередь относятся рефлекторное стимулирование активности РААС в ответ на гиповолемию и нарушения электролитного баланса, которые могут стать самостоятельной проблемой у больного ХСН. Показано, в частности, что у пациентов, госпитализированных по поводу деком-



Рис. 1. Патогенез отеков при сердечной недостаточности

пенсации ХСН с нарушениями водно-солевого гомеостаза натрия и/или калия, при поступлении в стационар отмечается возрастание относительного риска годичной летальности в 1,43 раза к концу года наблюдения по сравнению с пациентами, имевшими нормальные уровни натрия и калия [17]. Кроме того, фуросемид не обладает способностью замедлять прогрессирование ХСН и улучшать прогноз больных [18, 19].

В настоящее время на первое место по частоте применения в клинической практике для лечения отеочного синдрома у больных ХСН вышел торасемид, чьи преимущества подкреплены мощной доказательной базой [20–29].

Одно из ранних исследований, в котором в сравнительном аспекте были продемонстрированы преимущества торасемида перед фуросемидом, было исследование, проведенное M.D. Murgay et al. [20]. Исследователями установлено, что у пациентов, получавших торасемид, по сравнению с пациентами, получавшими фуросемид, частота госпитализаций по поводу ХСН была на 15% ниже (39 (32%) в группе торасемида по сравнению с 19 (17%) в группе фуросемида, $p < 0,01$), так же как и частота госпитализаций по поводу всех сердечно-сосудистых причин (71 (59%) и 50 (44%) соответственно, $p < 0,03$). Кроме того, в группе пациентов, получавших торасемид, суммарная продолжительность дней госпитализации была значительно меньше, чем в группе фуросемида, — 106 дней по сравнению с 296 днями ($p < 0,02$). При этом принципиально важно помнить общеизвестный факт, что каждая повторная госпитализация приближает пациента с ХСН к фатальному исходу.

Торасемид был разработан и внедрен в международную клиническую практику в начале 1990-х годов [30, 31].

В известном, уже ставшем классическим, исследовании TORIC (TORasemide in Congestive heart failure), включавшем около 2000 пациентов, торасемид продемонстрировал способность не только снижать клинические проявления ХСН, но и оказывать благоприятное влияние на прогноз [23]. В одном из первых крупных российских исследований ДУЭЛЬ-ХСН, в котором оценивались эффективность и безопасность лечения пациентов с декомпенсированной СН, показано, что лечение торасемидом позволяет быстрее достичь компенсации состояния [24].



Рис. 2. Снижение комплаентности пациентов при увеличении количества принимаемых препаратов [34]

Механизм действия торасемида хорошо известен: в его основе лежит обратимое связывание с ко-транспортером $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$, расположенным в апикальной мембране толстого сегмента восходящей петли Генле, в результате чего снижается или полностью ингибируется реабсорбция ионов натрия, что приводит к уменьшению осмотического давления внутриклеточной жидкости и реабсорбции воды. Однако анализ данных литературы позволяет расширить представления о торасемиде как о классическом петлевом диуретике. Доказано, что торасемид обладает целым рядом дополнительных свойств, связанных с возможностью блокады РААС, отчетливыми антиадренергическими и антиальдостероновыми механизмами действия [25, 26]. В частности, в исследовании В. Lopez et al. [25] было впервые показано, что длительное лечение различными петлевыми диуретиками может оказывать неодинаковое влияние на фиброз миокарда у пациентов с ХСН, поскольку у пациентов, получавших торасемид, наблюдалось снижение маркеров фиброза – накопления коллагена в миокарде и синтеза коллагена I типа по сравнению с пациентами, получавшими фуросемид. Авторы предположили, что торасемид может обладать дополнительными кардиорепаративными свойствами, сродни эффектам ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, или антагонистов рецепторов ангиотензина, или β -блокаторов у больных ХСН. Последние, в свою очередь, позволяют нивелировать такие негативные эффекты альдостерона, как фиброз миокарда и сосудов, потеря электролитов (K^+ , Mg^{2+}), что и обеспечивает, очевидно, улучшение прогноза и качества жизни пациентов [27, 28].

С позиций наличия дополнительных положительных эффектов торасемида трактуют, в частности, результаты своего исследования «ТРИОЛЯ» и Ф.Т. Агеев с соавт. [29]. Ими показано, что диуретическая терапия больных ХСН как торасемидом, так и фуросемидом является успешной, однако клинико-гемодинамическая эффективность торасемида существенно выше, чем у фуросемида, что, с точки зрения авторов, связано с наличием у торасемида антиальдостероновых механизмов влияния на функцию сердца, в т. ч. на процессы синтеза коллагена I типа.

При этом указанными преимуществами обладает именно торасемид немедленного высвобождения, в то время как антифибротические эффекты торасемида

замедленного высвобождения (торасемид-PR) сопоставимы с эффектами фуросемида [32].

Немаловажным является тот факт, что торасемид превосходит фуросемид по длительности эффекта и имеет лучшую биодоступность.

ПЕРСПЕКТИВЫ ОПТИМИЗАЦИИ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Сейчас торасемид выпускается в дозировках 2,5 мг, 5 мг и 10 мг. Дозировка 10 мг применяется для коррекции отечного синдрома, в первую очередь у больных ХСН. В то же время клиническая практика свидетельствует о том, что в подавляющем большинстве случаев декомпенсированным больным требуется значительное увеличение суточной дозы препарата. При этом суточные дозы торасемида 10–20 мг считаются малыми, 20–40 мг – средними, ≥ 40 мг – большими. В случае необходимости в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата доза может быть увеличена до 100–200 мг/сут в 1–2 приема. Максимальная суточная доза при застойной СН составляет 200 мг/сут.

При этом, как отмечают ведущие кардиологи, в нашей стране наблюдается негативная тенденция к применению малых доз торасемида, что обуславливает возникновение проблемы недостижения адекватного суточного диуреза у больных с высоким ФК ХСН [33]. Это, в свою очередь, приводит к нарушению водно-электролитного гомеостаза организма, увеличивает пред- и постнагрузку на сердце, усугубляет систолическую и диастолическую дисфункцию миокарда ЛЖ, способствуя, таким образом, прогрессированию ХСН и усугублению ее симптомов [34].

Вне всякого сомнения, эта проблема во многом связана с определенной терапевтической инерцией, которая находит отражение в недостаточной титрации дозы препарата врачами, особенно на уровне амбулаторно-поликлинического звена, и, как следствие, в недостижении оптимального медикаментозного эффекта.

Другим аспектом данной проблемы является снижение комплаентности больного при увеличении количества принимаемых препаратов (рис. 2) [35].

В многочисленных исследованиях показано, что максимальная комплаентность наблюдается при приеме больными 1–2 препаратов (от 85% до 100%). При приеме 3 препаратов несоблюдение режима терапии отмечается уже у 30% больных, 4 препаратов – у 40%, 6 препаратов – у 55% больных. Практически все больные не соблюдают режим терапии, если они должны принимать 7 и более препаратов.

По данным различных авторов, низкая приверженность лечению встречается в среднем у 20% больных ХСН, в то время как их высокая комплаентность является наиболее важным компонентом лечебных программ, особенно в старшей возрастной группе, и в последние годы расценивается как самостоятельный фактор риска прогрессирования ХСН [36].

Представители практического здравоохранения нередко сталкиваются с той ситуацией, когда декомпенсированному больному ХСН требуется назначение до 6–10 таблеток торасемида в сутки помимо препаратов основных классов, которые в обязательном порядке должны быть назначены таким пациентам, вне зависимо-

Триграм

торасемид

сти от выраженности отечного синдрома. Одним из оптимальных вариантов решения проблемы гипергидратации и недостаточной комплаентности может явиться применение таблеток торасемида в уникальной большой дозировке 20 мг.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время увеличение продолжительности жизни населения РФ является одним из приоритетных направлений дальнейшего развития социальной политики государства. Однако увеличение продолжительности жизни подразумевает и обязательное сохранение ее качества у лиц пожилого и старческого возраста. С учетом того, что когорта больных ХСН представлена преимущественно этим возрастным контингентом, в настоящее время значительно возрастает актуальность поиска различных способов оптимизации лечения больных с декомпенсацией ХСН. Диуретики остаются основным классом препаратов, применяемых для лечения отечного синдрома у данного контингента больных. Эффективно используемым петлевым диуретиком с антиальдостероновым, антиадренергическим эффектами и способностью улучшать прогноз при ХСН является торасемид.

Однако вынужденный прием большого количества таблеток и, как следствие, снижение комплаентности терапии не позволяли максимально эффективно использовать торасемид в реальной клинической практике. Другой стороной проблемы является назначение меньших доз, чем это необходимо для полноценного терапевтического эффекта торасемида.

Появление в арсенале врача уникальной в России на сегодняшний день дозировки – 20 мг торасемида (Триграм) в 1 таблетке в значительной мере способствует решению данной проблемы. Широкая интеграция в схему терапии пациентов с ХСН петлевого диуретика торасемида в дозировке 20 мг позволит не только лучше контролировать отечный синдром у пациентов с застойной СН, но и снизить частоту и продолжительность госпитализаций, тем самым значимо улучшить прогноз у данной группы пациентов.

Благодарность

Редакция благодарит АО «Акрихин» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Литература

- McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. 2020 г. Утверждены Минздравом России. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/156_1 (дата обращения: 07.03.2021). [Clinical guidelines. Chronic heart failure. 2020. Approved by the Russian Ministry of Health. (Electronic resource.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/156_1 (access date: 07.03.2021) (in Russ.)].
- Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;8:7–13. [Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian journal of cardiology. 2016;8:7–13 (in Russ.)].
- Терещенко С.Н., Жилов И.В. Сердечная недостаточность: новые вызовы и новые перспективы. Терапевтический архив. 2017;89(9):4–9. [Tereshchenko S.N., Zhilov I.V. Chronic heart failure: New challenges and new perspectives. Therapeutic archive. 2017;89(9):4–9 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh20178994-9.
- Agarwal V., Briasoulis A., Messerly F. Effects of renin-angiotensin system blockade on mortality and hospitalization in heart failure with preserved ejection fraction. Heart Fail Rev. 2013;18:429–437. DOI: 10.1007/s10741-012-9329-8.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Три доказанных
преимущества торасемида

Снижает сердечно-сосудистую
смертность¹



Замедляет развитие фиброза
миокарда и сосудов²



Снижает риск гипокалемии,
метаболически
нейтрален^{1,2}



1
РАЗ В СУТКИ

Триграм 20мг – препарат
выбора диуретической
терапии у пациентов с ХСН
среди петлевых диуретиков

Реклама

1 - Cosin J., Diez J. and TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study // Eur. J. Heart Fail. – 2002. – 4(4). – 507-13.
2 - Lopez B. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. Journal of the American College of Cardiology Vol. 43, 3 - Горюнова Т.В., Осмоловская Ю.Ф., Жилов И.В., Терещенко С.Н. Выбор петлевого диуретика у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. РМЖ, Медицинское обозрение 2017: 11.771-775

Информация для медицинских и фармацевтических работников

АО «АКРИХИН», 142450, Московская область,
Ногинский район, г. Старая Купавна,
ул. Кирова, 29, телефон/факс: (495)-95-03

 **акрихин**
Люди заботятся о Людах