

Выбор петлевого диуретика у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Т.В. Горюнова, к.м.н. Ю.Ф. Осмоловская, д.м.н. И.В. Жиров, профессор С.Н. Терещенко

ФГБУ РКНПК МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Около 50% больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) возвращаются в стационар не позднее 6 мес. после предшествующей госпитализации из-за декомпенсации явлений недостаточности кровообращения. Симптоматическая терапия, направленная на улучшение клинического состояния больных ХСН, требует значимого улучшения. Фуросемид в клинической практике используется несколько чаще по сравнению с другими представителями класса петлевых диуретиков, причем в современных рекомендациях нет конкретного указания на выбор определенного диуретика в лечении данной категории больных. В сравнении с фуросемидом торасемид улучшает суррогатные маркеры тяжести ХСН, такие как фракция выброса левого желудочка, функциональный класс ХСН, уровень натрийуретических пептидов, снижает уровень госпитализаций, повторных обращений с декомпенсацией недостаточности кровообращения, а также смертность. Согласно имеющимся данным, эти преимущества торасемида обусловлены влиянием на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Следует отметить, что торасемид подавляет секрецию и синтез альдостерона, а также снижает прогрессирование миокардиального фиброза у больных ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, декомпенсация, петлевые диуретики, фуросемид, торасемид, госпитализация, качество жизни, прогноз, задержка жидкости.

Для цитирования: Горюнова Т.В., Осмоловская Ю.Ф., Жиров И.В., Терещенко С.Н. Выбор петлевого диуретика у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // РМЖ. 2017. № 11. С. 771–774.

ABSTRACT

The choice of loop diuretic in patients with chronic heart failure

Goryunova T.V., Osmolovskaya Yu.F., Zhiron I.V., Tereshchenko S.N.

Russian Cardiology Research-and-Production Complex, Moscow

About 50% of patients with chronic heart failure (CHF) return to the hospital within 6 months after the previous hospitalization because of circulatory insufficiency. Therefore, symptomatic therapy aimed at improving the clinical state of patients with CHF requires a significant improvement. In clinical practice furosemide is used more often than other loop diuretics, and currently there is no guidance for physicians regarding the choice of a certain diuretic in the treatment of this category of patients [1]. In comparison with furosemide, torasemide improves the surrogate markers of CHF severity, such as the left ventricular ejection fraction, the functional class of CHF according to the New York Heart Association, the level of natriuretic peptides, reduces the rate of hospitalizations, repeated calls for decompensation of circulatory insufficiency and mortality. According to the available data, these benefits of torasemide are based on its effect on the renin-angiotensin-aldosterone system. It should be noted that torasemide suppresses the secretion and synthesis of aldosterone, and also reduces the progression of myocardial fibrosis in patients with CHF.

Key words: chronic heart failure (CHF), decompensation, loop diuretic, torasemide, furosemide, hospitalization, prognosis, quality of life, water retention.

For citation: Goryunova T.V., Osmolovskaya Yu.F., Zhiron I.V., Tereshchenko S.N. The choice of loop diuretic in patients with chronic heart failure // RMJ. 2017. № 11. P. 771–774.

Введение

В экономически развитых странах приблизительно у 2% взрослого населения выявляется хроническая сердечная недостаточность (ХСН), распространенность которой возрастает до 10% среди лиц 70 лет и старше [1]. Несмотря на достигнутые успехи в лечении, ХСН остается заболеванием с крайне неблагоприятным прогнозом. Показатели смертности по-прежнему очень высокие и достигают 50% при 5-летнем наблюдении, а декомпенсация ХСН является одной из самых частых причин госпитализации среди взрослого населения. При этом около половины пациентов с ХСН возвращаются в стационар в течение последующих 6 мес. после выписки [1].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-блокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) улучшают долгосрочный прогноз у пациентов с ХСН и в соответствии с современными

рекомендациями относятся к препаратам первой линии в лечении больных ХСН. Основными клиническими проявлениями декомпенсации (ухудшения) ХСН являются одышка, снижение толерантности к нагрузкам, периферические отеки, ортопноэ, набухание шейных вен [1]. Несмотря на отсутствие доказательной базы в отношении влияния на прогноз, для пациентов с высоким риском декомпенсации ХСН решающим компонентом лечения выступают именно диуретики [1]. Количество повторных госпитализаций из-за ухудшения состояния больных ХСН может быть уменьшено за счет преодоления задержки жидкости [2]. Результаты проведенных метаанализов демонстрируют, что диуретическая терапия (в отличие от плацебо) в составе симптоматического лечения позволяет снизить частоту госпитализаций по поводу декомпенсации недостаточности кровообращения (НК) [3, 4]. При этом необходимо отметить, что с точки зрения доказательной медицины диуретики – самые

неисследованные препараты для терапии ХСН. С одной стороны, их эффективность и необходимость для лечения больных с декомпенсацией ХСН не вызывает сомнений, с другой – проведение плацебо-контролируемых исследований действия мочегонных препаратов выглядит трудноосуществимым. Для такого исследования необходимо создание контрольной группы пациентов с ХСН, которые заведомо будут лишены возможности принимать мочегонные препараты, что практически недопустимо. Исходя из этого диуретики *a priori* причислены к основным и необходимым лекарствам для лечения ХСН [5–7].

Стандарт фармакотерапии ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) был предложен Европейским обществом кардиологов (ESC) в 2008 г., в новых рекомендациях 2016 г. в стандарт были внесены некоторые изменения [1]. Лечение начинается с назначения иАПФ и бета-адреноблокатора с титрацией до целевой или максимально переносимой дозы. Следующим этапом при сохранении симптомов ХСН и ФВЛЖ $\leq 35\%$ является назначение АМКР. Если начальная терапия не подошла конкретному пациенту, то осуществляется либо замена иАПФ на ингибиторы неприлизина/рецепторы ангиотензина, либо присоединение ивабрадина при сохранении частоты сердечных сокращений более 70 уд./мин на синусовом ритме, либо, при широком комплексе QRS, кардиальная ресинхронизирующая терапия. На более поздних стадиях следует рассмотреть возможность назначения сердечных гликозидов, пересадку сердца, имплантацию искусственного левого желудочка или мини-инвазивного насоса.

Каково место диуретиков в схеме лечения ХСН?

Наиболее наглядно значение диуретиков показано в алгоритме лечения ХСН согласно рекомендациям ESC-2016 (рис. 1). Как показано, диуретики рекомендованы для улучшения симптомов сердечной недостаточности (СН) и повышения физической активности у больных с признаками задержки жидкости независимо от факта назначения иных групп лекарственных препаратов (класс рекомендаций I, уровень доказательности B), и назначение диуретиков следует рассматривать как средство снижения риска госпитализаций из-за СН у больных с симптомами задержки жидкости (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B) [1]. При этом только диуретики способны адекватно контролировать водный статус у больных ХСН [1]. Адекватность контроля во многом обеспечивает успешность терапии бета-блокаторами, иАПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина и АМКР. В случае относительной гиповолемии значительно увеличивается риск снижения сердечного выброса, гипотензии, ухудшения функции почек.

Таким образом, диуретики применяются для устранения отежного синдрома и улучшения клинической симптоматики у больных ХСН и при правильном применении позволяют уменьшить число госпитализаций, это соответствует достижению 2-х из 6 основных целей лечения ХСН. Большинство диуретиков (кроме торасемида) не замедляют прогрессирования ХСН и не ухудшают прогноз заболевания. Их влияние на качество жизни при неправильном назначении (ударные дозы 1 раз в 3–7 дней) может быть даже негативным.

Согласно современным клиническим рекомендациям, применение торасемида более приемлемо по сравнению с другими диуретиками данного класса, например фуросемидом [1, 5–7].

Эффективность применения торасемида и фуросемида

Торасемид был разработан и внедрен в клиническую практику в начале 90-х годов XX в. [8]. Как и другие петлевые диуретики, торасемид действует на внутренней поверхности толстого сегмента восходящего колена петли Генле, где он ингибирует транспортную систему $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$. Препарат усиливает экскрецию натрия, хлора и воды, не оказывая значимого влияния на скорость клубочковой фильтрации, почечный кровоток или кислотно-щелочной баланс. Известно, что фуросемид дополнительно влияет на проксимальные извитые каналцы нефрона, где происходит реабсорбция большей части фосфатов и бикарбонатов. Торасемид, напротив, не оказывает влияния на проксимальные каналцы, вызывает меньшую потерю фосфатов, бикарбонатов и калия с мочой.

Торасемид характеризуется высокой биодоступностью и более пролонгированным эффектом, что обуславливает целый ряд благоприятных с точки зрения фармакодинамики свойств препарата. В отличие от фуросемида, диуретика короткого действия, для торасемида не характерен феномен рикошета, что связано не только с большей продолжительностью действия, но и присущими ему антиальдостероно-

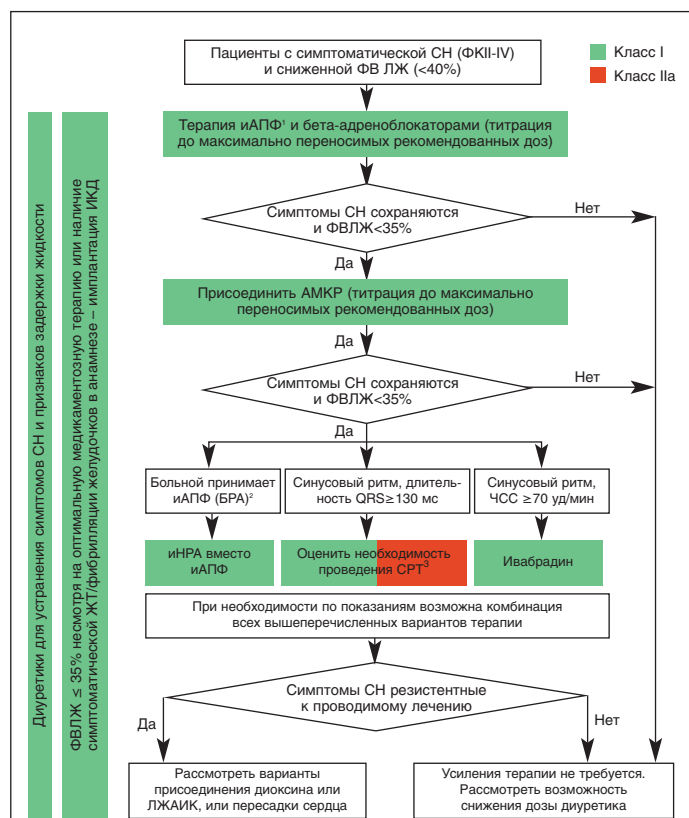


Рис. 1. Терапевтический алгоритм для больных симптоматической СН и сниженной ФВЛЖ.

Выделение зеленым цветом – уровень достоверности доказательств I. Выделение оранжевым цветом – уровень достоверности доказательств IIa. СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия; ЛЖАИК – левожелудочковый аппарат искусственного кровообращения; ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; ЖТ – желудочковая тахикардия; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; иАПФ – ингибиторы неприлизина/рецепторов ангиотензина;

¹ при непереносимости иАПФ назначить БРА;

² в дозе эквивалентной 10 мг эналаприла 2 р./сут;

³ СРТ рекомендована, если QRS ≥ 130 мс при блокаде левой ножки пучка Гиса (синусовый ритм) (1)

вой активностью (блокада рецепторов альдостерона на мембранах эпителиальных клеток почечных канальцев) и снижением секреции альдостерона в надпочечниках. Главное отличие торасемида от других петлевых диуретиков заключается в его дополнительных свойствах, связанных с одновременной блокадой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Механизм антиальдостеронового эффекта препарата достаточно сложный и до конца не изучен. Предполагают, что торасемид не только обладает калийсберегающим эффектом, но и блокирует альдостероновые рецепторы на мембранах клеток эпителия почечных канальцев, тем самым снижая действие альдостерона на сердце, оказывая положительное влияние на процессы его ремоделирования у больных ХСН [9, 10]. В эксперименте доказано, что торасемид способен тормозить секрецию альдостерона клетками надпочечников, дозозависимо ослаблять вазоконстрикторные эффекты ангиотензина II, уменьшать концентрацию ионов кальция в гладких мышечных клетках при спонтанной гипертензии [11]. При лечении диуретиками всегда надо помнить, что их применение может приводить к гипокалиемии, способствующей развитию нарушений ритма и внезапной смерти [12]. Торасемид редко вызывает гипокалиемию. При его применении в дозе до 10 мг/сут экскреция калия с мочой увеличивается только в первые несколько часов, однако суточная калийурия при этом практически не меняется, что соответствует эффекту плацебо. При применении торасемида в дозе 20 мг/сут частота развития гипокалиемии в 2 раза ниже, чем при назначении 25 мг/сут гидрохлортиазида (11% против 25%) [9].

Торасемид после приема внутрь быстро всасывается с максимальной концентрацией через 1–2 ч. Биодоступность препарата выше, чем у фуросемида (80% против 53%), причем она остается высокой при наличии сопутствующих заболеваний, а также у лиц пожилого и старческого возраста. Период полувыведения торасемида у здоровых лиц составляет 3–4 ч, он практически не изменяется при ХСН и хронической болезни почек. По сравнению с фуросемидом натрийуретическое и диуретическое действие торасемида наступает позднее и продолжается значительно дольше. Длительность диуретического действия фуросемида при внутривенном введении составляет в среднем 2–2,5 ч, торасемида – около 6 ч; при приеме внутрь действие фуросемида продолжается около 4–6 ч, торасемида – более 12 ч. Торасемид 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) [13].

Торасемид – первый петлевой диуретик, который оказывает влияние на прогрессирование СН и течение патологических процессов в миокарде. В исследовании Lopez B. et al. было показано, что торасемид в сравнении с фуросемидом приводит к снижению объемной фракции коллагена и уменьшает развитие фиброза [14]. В исследовании Ф.Т. Агеева и соавт. было доказано влияние торасемида на ремоделирование левого желудочка и способность нормализовать соотношение показателей синтеза и распада коллагена [15].

Следует отметить, что сравнение влияния фуросемида и торасемида на качество жизни и частоту госпитализаций у больных ХСН проведено в нескольких проспективных рандомизированных исследованиях [16–18].

Повышение толерантности к нагрузкам наблюдалось у 62% пациентов, находившихся на терапии торасемидом, и

у 55% пациентов, принимавших фуросемид. Также была отмечена тенденция к большей эффективности в отношении клинических симптомов ХСН в группе торасемида, а именно уменьшение выраженности периферических отеков, одышки, влажных хрипов в легких, никтурии и др. Так, терапия торасемидом сопровождалась более значимым уменьшением индексов одышки и утомляемости, хотя достоверная разница между группами была выявлена только при оценке утомляемости через 2, 8 и 12 мес. У больных, получавших торасемид, частота госпитализаций по причине декомпенсации СН оказалась ниже, чем у пациентов группы фуросемида (17 и 39% соответственно; $p < 0,01$), а длительность пребывания больных в стационаре достоверно меньше (106 и 296 дней соответственно; $p = 0,02$) [18].

Подобные результаты были получены при ретроспективном анализе 12-месячного опыта применения торасемида и фуросемида в Швейцарии и Германии более чем у 1200 больных с СН [19]. В обеих странах частота госпитализаций на фоне терапии торасемидом была ниже (3,6 и 1,4% в Швейцарии и Германии соответственно), чем при применении фуросемида (5,4 и 2,0% соответственно). Применение торасемида привело к двукратному снижению общих затрат на лечение больных с СН за счет сокращения длительности пребывания в стационаре.

Изучению эффективности и безопасности неинтенсивного режима дегидратации торасемидом в сравнении с фуросемидом при лечении больных декомпенсированной ХСН было посвящено многоцентровое рандомизированное сравнительное исследование «ДУЭЛЬ–ХСН» [20, 21], в котором приняли участие 30 клинических центров из 23 городов РФ. Начальная доза торасемида составляла 20 мг/сут с последующей титрацией до оптимальной, в итоге средняя доза торасемида в активной фазе составила 21,7 мг/сут, а на момент выписки из стационара – 14,5 мг/сут. В группе терапии фуросемидом лечение начинали с дозы 80 мг/сут с последующей коррекцией по мере необходимости. Средняя доза фуросемида составила 75,6 мг/сут, а перед выпиской из стационара – 50,4 мг/сут. Уже с первого дня лечения потеря массы тела была большей в группе лечения торасемидом, причем со вторых суток лечения эти различия приобретали достоверный характер. В итоге потеря массы тела около 4 кг и устранение симптомов задержки жидкости были достигнуты к 7-му дню госпитального лечения в группе торасемида и к 12-му дню в группе фуросемида – разница в скорости наступления компенсации 5 дней. В обеих группах улучшение клинического состояния больных сопровождалось увеличением толерантности к физическим нагрузкам. Полная компенсация явлений НК была достигнута у 94,8% на фоне терапии торасемидом и у 86,1% ($p < 0,01$) на фоне лечения фуросемидом.

По данным крупного сравнительного исследования TORIC (TORasemide In Congestive heart failure), в котором сравнивали фиксированные дозы фуросемида 40 мг/сут и торасемида 10 мг/сут у 1377 больных с ХСН II–III функционального класса [22], торасемид по эффективности превосходил фуросемид. Так, уменьшение ФК, по данным Нью-Йоркской ассоциации кардиологов, было отмечено у 45,8 и 37,2% больных 1-й и 2-й групп соответственно ($p = 0,00017$). Кроме того, торасемид реже вызывал гипокалиемию, частота которой в конце исследования в 1-й и 2-й группах составила 12,9 и 17,9% соответственно

($p=0,013$). Общая и сердечно-сосудистая смертность в группе пациентов, принимавших торасемид, была достоверно ниже (2,2% против 4,5% в группе сравнения; $p<0,05$).

Торасемид в отличие от большинства других петлевых диуретиков не усугубляет нежелательную у пациентов с ХСН гиперактивацию симпатической нервной системы [23]. При лечении торасемидом плазменная концентрация норадреналина оставалась стабильной, в то время как при применении фуросемида наблюдалось достоверное увеличение этого показателя (с 370 ± 170 до 481 ± 247 пг/мл; $p<0,05$).

Одним из наиболее значимых свойств торасемида является торможение развития миокардиального фиброза [21, 23]. Морфологическое исследование ткани миокарда межжелудочковой перегородки, полученной при биопсии у пациентов с ХСН II–IV ФК, выявило достоверное уменьшение экспрессии проколлагена I типа и коллагена I типа в группе, принимавшей торасемид; у тех, кому назначали фуросемид, указанные изменения отсутствовали. Более того, прием торасемида сопровождается угнетением карбокситерминальной протеиназы проколлагена I типа – фермента, обуславливающего внеклеточное накопление коллагена в миокарде, активируемое избытком альдостерона.

Нами проведено одноцентровое рандомизированное открытое исследование влияния торасемида и фуросемида на степень уменьшения концентрации NT-проМНП у пациентов с ХСН II–III ФК, отеком синдромом и повышенным уровнем натрийуретических пептидов [24]. В исследовании участвовали 40 пациентов с ХСН II–III ФК ишемической этиологии с ФВЛЖ менее 40%, разделенных на 2 равные группы методом рандомизации в конвертах. Первая группа в качестве диуретика получала торасемид, вторая – фуросемид. Титрование дозы проводилось по стандартной схеме в зависимости от выраженности отека синдрома. Лечение и наблюдение продолжались 3 мес., средняя суточная доза торасемида составила 12,4 мг, фуросемида – 54,2 мг. В обеих группах на фоне лечения наблюдали достоверное улучшение переносимости физической нагрузки, улучшение качества жизни больных, снижение концентрации натрийуретических гормонов. В группе торасемида отмечена тенденция к более значимому улучшению качества жизни ($p=0,052$) и достоверно более выраженное снижение уровня NT-проМНП ($p<0,01$). Нами также изучались данные о влиянии примененных схем диуретической терапии на электролитный профиль пациентов. Концентрацию калия и натрия определяли исходно, через 2, 4 и 12 нед. лечения. В группе торасемида не было отмечено случаев отклонения электролитного профиля от нормальных значений. В группе же фуросемида у 3-х пациентов (15%) наблюдалось снижение содержания калия ниже нормальных границ (3,5 ммоль/л), в одном случае потребовавшее коррекции дозы антагонистов минералокортикоидных рецепторов и внутривенной инфузии солей калия. Несомненно, что снижение частоты гипокалиемии оказывает влияние как на самочувствие пациента, так и на частоту потенциальных осложнений терапии. Более того, S. Hoss et al. на большой выборке больных ХСН ($n=6073$, средняя продолжительность наблюдения – 576 дней) показали, что гипокалиемия ($<3,5$ ммоль/л) ассоциировалась с наихудшей выживаемостью пациентов, а наиболее благоприятным был нормально-высокий уровень калия (5,0–5,5 ммоль/л) [25]. Минимальный риск возникновения

гипокалиемии при назначении торасемида, отсутствие гиперактивации симпатической нервной системы, способность уменьшать выраженность миокардиального ремоделирования во многом позволяют объяснить положительное влияние торасемида на долгосрочный прогноз ХСН.

Современный взгляд на выбор диуретической терапии

Последние европейские рекомендации (ESC 2016) не выделяют какой-то конкретный препарат для лечения больных ХСН среди арсенала имеющихся на сегодняшний день диуретиков [1]. На практике наиболее часто используемый петлевой диуретик – это фуросемид. Однако имеются данные, что помимо отсутствия положительного влияния на прогноз при терапии фуросемидом отмечено повышение риска госпитализации, общей и сердечно-сосудистой смертности [26].

Согласно имеющимся на сегодняшний день данным, подтверждающим клинические и экономические преимущества терапии торасемидом, по крайней мере 2 группы экспертов отдают предпочтение именно этому диуретику в лечении больных ХСН [27, 28]. Прямое сопоставление фуросемида и торасемида у больных ХСН и оценка влияния на клинические и биохимические параметры гемодинамической и нейрогуморальной компенсации и миокардиальное ремоделирование будут выполнены в исследовании TORNADO [29]. Это мультицентровое рандомизированное открытое исследование IV фазы с параллельными группами, куда планируется включить 120 больных ХСН II–IV ФК. Диагноз ХСН будет основываться на клинических (типичные жалобы и симптомы), эхокардиографических и биохимических параметрах (повышение уровня NT-про МНП или МНП) в соответствии с последними европейскими рекомендациями [1]. Пациенты будут находиться на оптимальной терапии, рекомендованной для данной категории больных, имея показания для назначения петлевых диуретиков с целью достижения эуволемии, а на момент включения пациенты должны будут находиться в стабильном состоянии на фиксированной дозе петлевых диуретиков. Результаты этого исследования позволят ответить на вопрос, какой из двух петлевых диуретиков – фуросемид или торасемид – обладает лучшим профилем влияния на биохимические и клинические показатели гемодинамического стресса и миокардиальное ремоделирование наряду с влиянием на клиническую картину, качество жизни и отдаленные результаты лечения больных ХСН. В случае подтверждения уменьшения гемодинамического и нейрогуморального стресса наряду с демонстрацией миокардиального ремоделирования появятся дополнительные аргументы в пользу предпочтительного назначения торасемида больным ХСН.

При этом следует признать, что в нашей стране наблюдается негативная тенденция к применению малых доз торасемида. Доза препарата должна быть такой, чтобы в период лечения больного в состоянии декомпенсации ХСН для улучшения клинического состояния и уменьшения выраженности отеков больной терял в весе 0,8–1,0 кг/сут, а при компенсированной (эвулюющей) НК вес пациента оставался стабильным на фоне ежедневного приема торасемида. Суточные дозы торасемида 10–20 мг являются малыми, 20–40 мг – средними, ≥ 40 мг – большими. При необходимости, например для преодоления рефрактерности на фоне активной мочегонной терапии, доза препарата может быть увеличена до 100–200 мг/сут в 1–2 приема.

Заключение

Таким образом, несмотря на невысокую доказательную базу, петлевые диуретики являются одной из наиболее важных групп лекарственных средств в лечении пациента с ХСН и отечным синдромом. Торасемид (например, Триграм®) вследствие своей фармакодинамики и фармакокинетики обладает преимуществом перед фуросемидом, его применение позволяет улучшить качество жизни, переносимость терапии и в конечном счете повысить приверженность лечению и привести к благоприятному клиническому исходу лечения пациента с ХСН.

В настоящее время диуретики занимают одно из ведущих мест в лечении СН. На практике наиболее часто используемым диуретиком для лечения ХСН является фуросемид.

Литература

1. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // Eur J Heart Fail. 2016. Vol. 37. P. 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
2. Mueller T.M., Vuckovic K.M., Knox D.A., Williams R.E. Telemanagement of heart failure: a diuretic treatment algorithm for advanced practice nurses // Heart Lung. 2002. Vol. 5. P. 340–347. doi: 10.1067/mhl.2002.126048
3. Faris R.F., Flather M., Purcell H. et al. Diuretics for heart failure // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. Vol. 2. CD003838.
4. Faris R., Flather M., Purcell H. et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials // Int J Cardiol. 2002. Vol. 82. P. 149–158. doi: 10.1016/S0167-5273(01)00600-3
5. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической и острой сердечной недостаточности. М., 2013. С. 15–30 [Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju hronicheskoj i ostroj serdechnoj nedostatochnosti. М., 2013. S. 15–30 (in Russian)].
6. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердечная недостаточность. 2013. Том 14. № 7 (81). С. 421–426 [Nacional'nye rekomendacii OSSN, RKO i RNMOT po diagnostike i lecheniju HSN (chetvrtij peresmotr) // Serdechnaja nedostatochnost'. 2013. Tom 14. № 7 (81). S. 421–426 (in Russian)].
7. Терещенко С.Н., Жиров И.В. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: руководство для практикующих врачей. 2-е издание / под ред: Е.И. Чазова, Ю.А. Карпова. М.: Литера, 2014. С. 516–532 [Tereshhenko S.N., Zhiron I.V. Racional'naja farmakoterapija serdechno-sosudistyh zabolevanij. Rukovodstvo dlja praktikujushihh vrachej. 2-e izdanie / pod red: E.I.Chazova, Ju.A. Karpova. М.: Litera, 2014. S. 516–532 (in Russian)].
8. Brater D.C., Leinfelder J., Anderson S.A. Clinical pharmacology of torasemide, a new loop diuretic // Clin. Pharmacol. Ther. 1987. Vol. 42. P. 187–192.
9. Преображенский Д.В., Некрасова Н.И., Хосева Е.Н. и др. Торасемид – эффективный петлевой диуретик для длительной терапии артериальной гипертензии // Кардиология. 2011. № 4. С. 67–73 [Preobrazhenskij D.V., Nekrasova N.I., Hoseva E.N. i dr. Torasemid – jeffektivnyj petlevoj diuretik dlja dlitel'noj terapii arterial'noj gipertonii // Kardiologija. 2011. № 4. S. 67–73 (in Russian)].
10. Dunn C.J., Fittion A., Broglen R.N. Torasemide. Review of its pharmacology and therapeutic use // Drugs. 1995. Vol. 49. P. 121–142.
11. Fortuno A., Muniz P., Ravassa S. et al. Torasemide inhibits angiotensin II-induced vasoconstriction and intracellular calcium increase in the aorta of spontaneously hypertensive rats. // Hypertension. 1999. Vol. 34. P. 138–143.
12. Глезер М.Г. Диуретики в лечении сердечной недостаточности. М., 2012. С. 16 [Glezer M.G. Diureтики v lechenii serdechnoj nedostatochnosti. М., 2012. S. 16 (in Russian)].
13. Осмоловская Ю.Ф., Терещенко С.Н. Диуретики: руководство по кардиологии. М., 2014. С. 914–932 [Osmolovskaja Ju.F. Tereshhenko S.N. Diureтики: rukovodstvo po kardiologii // М., 2014. S. 914–932 (in Russian)].
14. Lopez B., Querejeta R., Gonzalez A. et al. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. 2004. Vol. 43 (11). P. 2028–2035.
15. Агеев Ф.Т., Жубрина Е.С., Гиляревский С.Р. и др. Сравнительная эффективность и безопасность длительного применения торасемида у больных с компенсированной сердечной недостаточностью. Влияние на маркеры фиброза миокарда // Сердечная недостаточность. 2013. № 14(2). С. 55–62 [Ageev F.T., Zhubrina E.S., Giljarevskij S.R. i dr. Sravnitel'naja jeffektivnost' i bezopasnost' dlitel'nogo primenenija torasemida u bol'nyh s kompensirovannoj serdechnoj nedostatochnost'ju. Vlijanie na markery fibroza miokarda // Serdechnaja nedostatochnost'. 2013. № 14(2). S. 55–62 (in Russian)].
16. Muller K., Gamba G., Jaquet F., Hess B. Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV – efficacy and quality of life // Eur J Heart Fail. 2003. Vol. 5(6). P. 793–801.

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

современный диуретик
Триграм®
торасемид

Три доказанных преимущества

- ✓ Снижает сердечно-сосудистую смертность¹
- ✓ Замедляет развитие фиброза миокарда и сосудов²
- ✓ Снижает риск гипокалиемии, метаболически нейтрален^{1,2}



1
РАЗ В СУТКИ

ЛСР-004423/09

¹Cosin 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.

²Lopez 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, No. 11, 2004:2028–35

Информация для медицинских и фармацевтических работников

 **акрихин**
Люди заботятся о Людях

ОАО «АКРИХИН

142 450, Московская область, Ногинский район,
г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс (495) 702-95-03
www.akrixin.ru