https://doi.org/10.17116/terarkh2017899115-119

© Коллектив авторов, 2017

Современные аспекты применения петлевых диуретиков при сердечной недостаточности

Н.В. КУРЛЫКИНА, Е.М. СЕРЕДЕНИНА, Я.А. ОРЛОВА

Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Аннотация

Петлевые диуретики занимают ведущее место в лечении больных с симптоматической сердечной недостаточностью (СН). Торасемид — наиболее эффективный и безопасный петлевой диуретик с оптимальным фармакокинетическим профилем, дополнительными свойствами, связанными с одновременной блокадой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и антиадренергическими эффектами препарата, положительным влиянием на миокардиальный фиброз и минимально выраженными потенциально негативными эффектами. Форма торасемида с замедленным высвобождением обеспечивает более комфортное выведение излишков жидкости и не ухудшает качество жизни пациентов.

Ключевые слова: диуретики, торасемид, лечение, сердечная недостаточность.

Use of loop diuretics in heart failure: Current aspects

N.V. KURLYKINA, E.M. SEREDENINA, Ya.A. ORLOVA

Medical Education Research Center, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Loop diuretics take the lead in the treatment of patients with symptomatic heart failure. Torasemide is the most effective and safe loop diuretic with the optimal pharmacokinetic profile, the additional properties associated with simultaneous blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system and with the antiadrenergic effects of the drug, its positive impact on myocardial fibrosis and minimal severe potential negative effects. Sustained-release torasemide provides a more comfortable removal of excess liquid and does not deteriorate quality of life.

Keywords: diuretics, torasemide, treatment, heart failure.

ДИ — доверительный интервал
ЛЖ — левый желудочек
ОР — относительный риск
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СН — сердечная недостаточность
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ФВ — фракция выброса
ФК — функциональный класс
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
PICP — С-концевой пропептид проколлагена I типа

Повышение эффективности лечения больных с сердечной недостаточностью (СН) остается важнейшей проблемой. По данным Европейского общества кардиологов и Американской ассоциации сердца, СН страдают примерно 15 млн европейцев и более 5 млн американцев [1].

По результатам эпидемиологических исследований, проведенных в РФ (ЭПОХА-ХСН и ЭПОХА-О-ХСН), известно, что распространенность в популяции хронической СН (ХСН) I—IV функционального класса (ФК) составляет 7% (7,9 млн человек), а клинически выраженная ХСН (II—IV ФК) имеется у 4,5% населения (5,1 млн человек) [2, 3]. При этом средняя годовая смертность пациентов с ХСН I—IV ФК составляет 6% [4], а годичная смертность больных с клинически выраженной ХСН достигает 12% [5].

Задержка жидкости в организме и формирование отечного синдрома широко известные и типичные проявления ХСН, начиная со II ФК [6]. По данным британского исследования, включавшего 542 пациента с ХСН III и IV ФК, у 54% из них отмечались одышка и утомляемость, у 28% имелись ночные приступы удушья и у 34% — отеки голеней и стоп [7].

Симптомы СН, обусловленные задержкой жидкости, — периферические отеки (p<0,001), приступы ночного удушья (p=0,022) и гидроторакс (p=0,032), служат предикторами риска госпитализации в течение 1 мес. Увеличение риска смерти на 19% в течение 6 мес после установления диагноза СН достоверно связано с возрастом (p<0,001) и наличием хрипов в легких (p<0,001) [8, 9].

Одним из основных компонентов лечения пациентов с декомпенсацией ХСН является дегидратация в основном с помощью диуретических препаратов, цель которой — скорейшее достижение эуволюмического состояния с помощью положительного диуреза при минимуме побочных реакций.

Из 747 пациентов, включенных в Европейский регистр (Euroheartfailure survey), 74% с ХСН получали диуретическую терапию: 36% петлевые диуретики, 34% тиазидные диуретики, 17% спиронолактон [10]. По данным эпидемиологического исследования ЭПОХА-ХСН, диуретики принимали 24,2% больных с ХСН [11, 12].

Петлевые диуретики занимают ведущее место в лечении больных с клинически проявляющейся СН. В настоящее время большое внимание уделяется внедрению в клиническую практику новых эффективных диуретических препаратов, оказывающих минимальное негативное влияние на нейрогуморальные механизмы и обмен электролитов.

Сведения об авторах:

Середенина Елена Михайловна — к.м.н., с.н.с. отд. возрастассоциированных заболеваний

Орлова Яна Артуровна — д.м.н., рук. отд. возрастассоциированных заболеваний

Контактная информация:

Курлыкина Наталья Викторовна — к.м.н., н.с. отд. возрастассоциированных заболеваний; 119192 Москва, Ломоносовский пр-т, 27, корп. 10; e-mail: kurlykina@gmail.com

Торасемид — наиболее эффективный и безопасный петлевой диуретик с оптимальным фармакокинетическим профилем [13]. Препарат превосходит фуросемид по длительности эффекта (18 ч), имеет лучшую биодоступность (90% против 50% у фуросемида) [14]. Основной механизм действия обусловлен обратимым связыванием торасемида с контранспортером $Na^+/2Cl^-/K^+$, расположенным в апикальной мембране толстого сегмента восходящей петли Генле. В результате снижается или полностью ингибируется реабсорбция ионов натрия, что приводит к уменьшению осмотического давления внутриклеточной жидкости и реабсорбции воды. Главное преимущество торасемида — наличие дополнительных свойств, связанных с одновременной блокадой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и антиадренергическими эффектами препарата. Так, в исследовании A. Fortuno и соавт. [15] получены доказательства способности торасемида ингибировать вазоконстрикторный эффект ангиотензина II благодаря активации механизмов, препятствующих увеличению содержания свободного внутриклеточного кальция. Имеются также доказательства способности торасемида в отличие от других диуретиков уменьшать симпатическую активность [16, 17]. Торасемид в отличие от фуросемида благодаря антиальдостероновым эффектам в меньшей степени увеличивает экскрецию калия и препятствует развитию гипокалиемии [18—20]. В ряде исследований подтверждено достоверное уменьшение фиброза миокарда и улучшение его диастолической функции при применении торасемида [21].

Несмотря на доклинические и клинические данные, подтверждающие преимущества торасемида, и имеющиеся доказательства ассоциации фуросемида с повышенным риском госпитализаций и смерти как от всех причин, так и от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [22], последний и широко используется в лечении СН.

В известном открытом нерандомизированном исследовании TORIC (TORasemide In Congestive Heart Failure), включавшем 1377 пациентов с ХСН II—III ФК, торасемид продемонстрировал способность не только значительно уменьшать клинические проявления ХСН, но и оказывать благоприятное влияние на прогноз у пациентов этой категории. Торасемид имел более благоприятный, чем фуросемид и другие диуретики, профиль безопасности и достоверно реже вызывал гипокалиемию менее 3,5 мэкв/л. При применении торасемида потребность в дополнительном использовании препаратов калия составила лишь 3%, тогда как в группе фуросемида и других диуретиков достигала 30%. Логистический регрессионный статистический анализ показал, что применение торасемида для диуретической терапии по сравнению с фуросемидом и другими мочегонными способно уже в течение года снижать относительный риск смерти от всех причин на 51,5% (p<0,05), от ССЗ на 59,7% (p<0,05) [23].

Имеющиеся данные демонстрируют способность торасемида снижать частоту повторных госпитализаций по сравнению с другими диуретиками. Число случаев повторных госпитализаций у пациентов с СН в открытом рандомизированном исследовании M. Murray и соавт. [24] на фоне терапии торасемидом на 56,4%меньше, чем на фоне фуросемид (17 и 32% соответственно; p<0,01). Кроме того, авторы выявили уменьшение частоты госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми осложнениями на 29,9% (44 и 59% соответственно; p=0,03) и снижение длительности пребывания в стационаре (106 и 296 дней; p=0,03) у пациентов, получающих торасемид.

В одном из первых крупных российских исследований ДУЭЛЬ-ХСН [25], в котором оценивались эффективность и безопасность лечения пациентов с декомпенсированной СН, показано, что лечение торасемидом быстрее приводит к достижению компенсации пациентов (динамика снижения массы тела, оценка по Шкале оценки общего самочувствия, тест с 6-минутной ходьбой). На фоне терапии торасемидом отмечалось более выраженное, чем при применении фуросемида, уменьшение размеров сердца.

Сходные результаты получены в небольших клинических работах, в которых также сравнивались различные петлевые диуретики [26, 27]. В выполненном J. DiNicolantonio [27] метаанализе 2 рандомизированных исследований, сравнивающих торасемид с фуросемидом у 471 пациента с СН и сниженной фракцией выброса (ФВ), продемонстрированы преимущества торасемида в снижении частоты повторной госпитализации по поводу декомпенсации СН и ССЗ. Кроме того, применение торасемида было связано с тенденцией снижения смертности от всех причин.

В перекрестном анализе G. Dominik и соавт. [28], в котором участвовали 22 239 пациентов, показано, что поступившие в реанимационное отделение пациенты, принимавшие петлевой диуретик (в частности, торасемид) до госпитализации, имеют такой же прогноз, как пациенты без мочегонной терапии. Одним из ограничений этого исследования является отсутствие информации о приеме других препаратов, таких как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, сартаны, β-адреноблокаторы, что могло нивелировать конечные результаты исследования. Авторы пришли к выводу, что терапия торасемидом не является независимым фактором риска смерти у пациентов, поступивших в реанимационное отделение.

Нельзя также не упомянуть исследование PROTECT, в котором авторы оценивали взаимосвязь приема петлевого диуретика при выписке и смерти или госпитализации через 30 и 150 дней наблюдения [29]. Торасемид был связан с аналогичными 30-дневными исходами по сравнению с фуросемидом (p=0,93), но оставался ассоциированным с увеличением смертности через 150 дней (относительный риск — ОР 2,26 при 95% доверительном интервале — ДИ от 1,40 до 3,66; p<0,001). Однако необходимо отметить ряд особенностей этой работы. Из 1004 пациентов 83,5% получали фуросемид и только 16,5% торасемид. Пациенты, принимавшие торасемид, имели более высокий уровень мочевой кислоты и худшее течение СН, поэтому результаты этого исследования не стоит оценивать как определяющие.

При вторичном ретроспективном анализе подгрупп клинического исследования ASCEND-HF оценивалась эффективность торасемида по сравнению с фуросемидом у пациентов с острой СН [30]. В анализ были включены 4177 больных, из которых 87% получали фуросемид и 13% — торасемид. Необходимо отметить, что пациенты в группе торасемида имели достоверно более низкую ФВ (p=0,02), более низкое артериальное давление (p<0,001) и более высокие уровни креатинина, мочевой кислоты и натрийуретического пептида по сравнению с пациентами, которым был назначен фуросемид. Несмотря на это, получены аналогичные результаты по 30-дневной смертности или госпитализации (ОШ 0,89 при 95% ДИ от 0,62 до 1,29; p=0,55) и 180-дневой смертности (ОР 0,86 при 95% ДИ от 0,63 до 1,19; p=0,37). После корректирующей статистической обработки всех факторов риска отмечена тенденция к улучшению исходов на фоне приема торасемида после 90-го дня приема препарата, что объясняется авторами дополнительным антифибротическим действием, которое начинает проявляться при более длительном приеме препарата.

Способность торасемида оказывать антифибротическое действие одним из первых продемонстрировало исследование M. Yamato и соавт. [18]. После 6 мес лечения торасемидом у 50 пациентов с СН II—III ФК отмечено снижение конечного диастолического диаметра левого желудочка — ЛЖ (p<0,05), индекса массы ЛЖ (p<0,05) и снижение уровня натрийуретического пептида (p<0,01), в то время как на фоне приема фуросемида показатели не изменились.

В литературе антифибротический эффект торасемида представлен тремя механизмами. Первый — подавление синтеза коллагена I типа в фибробластах и интерстициальной ткани, который продемонстрирован в небольшой пилотной работе B. Lopez и соавт. [31]. По данным гистологического исследования миокарда до и после лечения торасемидом отмечены замедление прогрессирования фиброза миокарда и снижение синтеза коллагена I типа у пациентов с СН. Второй механизм — подавление карбокситерминальной протеиназы коллагена I типа и уменьшение гипертрофии гладких мышечных клеток в сосудистой стенке на фоне терапии торасемидом, что продемонстрировано в более поздней работе этих же авторов [32]. Дальнейшее изучение антифибротических механизмов торасемида позволило определить третий механизм — коррекцию чрезмерной экспрессии лизилоксидазы и формирования перекрестных связей между молекулами

коллагена I типа, что обеспечивает нормализацию жесткости миокарда ЛЖ у больных с СН [33].

Цель многоцентрового, рандомизированного открытого исследования в параллельных группах TORAFIC состояла в оценке влияния препарата с длительным высвобождением торасемида (торасемид-PR) и фуросемида на фиброз миокарда у пациентов с гипертонической болезнью и хронической СН [34]. Между группами пациентов, получавших торасемид-PR и фуросемид, не обнаружено различий по концентрации С-концевого пропептида проколлагена I типа (PICP) (p=0,75). Скорректированная разница для базовой концентрации между обеими группами составила −1,2 (при 95% ДИ от −8,9 до 6,4). Однако следует обратить внимание на особенности структуры исследования и анализа его результатов. Первоначально в исследование включались пациенты с СН II—IV ФК по классификации NYHA, но в окончательный анализ вошли пациенты преимущественно с СН II ФК (96,1% в группе торасемид-PR и 89,7% в группе фуросемида) с сохранной ФВ (>40%). Таким образом, пациенты в исследовании TORAFIC имели менее тяжелую СН и более низкий исходный уровень концентрации PICP.

Постоянно накапливаются экспериментальные и клинические данные о снижении риска развития угрожающих жизни нарушений ритма сердца при применении торасемида, в том числе у пациентов с дилатационной кардиомиопатией [34—37].

Существует две формы торасемида: замедленного и немедленного высвобождения. Торасемид замедленного высвобождения имеет матриксную форму, содержащую натуральный водорастворимый полимер гуаровую камедь, которая в водной среде набухает и образует защитный гель, что обеспечивает замедленное высвобождение действующего вещества. Пролонгированный торасемид оказывает сходное с препаратом немедленного высвобождения системное воздействие, но скорость его абсорбции существенно ниже, что обеспечивает уменьшение колебаний концентрации препарата в плазме, более высокую натрийуретическую эффективность и более постоянный диурез. Торасемид пролонгированного действия приводит к снижению частоты императивных позывов к мочеиспусканию, улучшая качество жизни пациентов и полноту соблюдения ими схемы назначенного лечения [38, 39].

Удлинение периода циркуляции действующего вещества в крови приводит к уменьшению пикового натрийуреза и таким образом предотвращает «рикошетный» обратный захват натрия и гиперактивацию нейрогормональных систем [40].

В небольшой пилотной работе Г.П. Арутюнова и соавт. [41] показано, что у торасемида пролонгированного действия по сравнению с торасемидом немедленного высвобождения отмечался безпиковый плавный натрийурез. Исследователями выдвинута гипотеза об отсутствии «рикошетной» задержки натрия и отложении его в сосудах на фоне приема торасемида пролонгированного действия. В результате это приводит к снижению жесткости сосудов у пациентов с артериальной гипертонией 1—2-й степени и ХСН I—II ФК. Маркеры поражения канальцев почек (микроглобулины), а также центральное артериальное давление, индекс аугментации, скорость пульсовой волны имели тенденцию к снижению к 40-му дню приема пролонгированной формы препарата.

Теми же авторами выполнено исследование по оценке эффективности разных форм торасемида в остром периоде декомпенсации СН с использованием перекрестного метода (смена препарата на 3-и сутки лечения) [42]. В ходе этого исследования получено достоверное снижение индекса аугментации, начиная с 30-го дня приема с дальнейшим снижением к 60-му дню приема пролонгированной формы препарата, по сравнению с формой, с немедленного высвобождения (p=0,01). В работе также отмечена тенденция к снижению уровня ангиотензина II и увеличению скорости клубочковой фильтрации при применении пролонгированной формы торасемида.

Таким образом, торасемид имеет несомненные преимущества перед фуросемидом: более высокую биодоступность, более длительный период полувыведения, наличие дополнительных свойств, связанных с блокадой РААС и уменьшением симпатической активности, минимальный риск развития гипокалиемии и нарушения функции почек. Препарат способен влиять на миокардиальный фиброз и предупреждать прогрессирование дисфункции миокарда ЛЖ. Форма торасемида с замедленным высвобождением улучшает качество жизни пациентов с СН и способствует точному соблюдению пациентами схемы назначенного лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Konstam MA, Mancini DM, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119:1977-2016. https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.192064
2. Мареев В.Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Галявич А.С., Гарганеева А.А., Гиляревский С.Р., Глезер М.Г., Козиолова Н.А., Коц Я.И., Лопатин Ю.М., Мартынов А.И., Моисеев В.С., Ревишвили А.Ш., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Соколов Е.И., Сторожаков Г.И., Фомин И.В., Чесникова А.И., Шляхто Е.В., Акчурин Р.С., Аронов Д.М., Архипов М.В., Барт Б.Я., Белоусов Ю.Б., Бойцов С.А., Гендлин Г.Е., Голиков А.П., Голицын С.П., Гуревич М.А., Даниелян М.О., Довгалевский П.Я., Задионченко В.С., Карпов Р.С., Карпов Ю.А., Кобалава Ж.Д., Кузнецов В.А., Лазебник Л.Б., Насонов Е.Л., Недогода С.В., Никитин Ю.П., Оганов Р.Г., Панченко Е.П., Перепеч Н.Б., Подзолков В.И., Поздняков Ю.А., Раков А.Л., Руда М.Я., Рылова А.К., Симоненко В.Б., Сидоренко Б.А., Староверов И.И., Сулимов В.А., Тарловская Е.И., Терещенко С.Н., Фомина И.Г., Чазова И.Е., Драпкина О.М. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердечная недостаточность*. 2013;14;7(81):1-94. [Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP , Koroteev AV, Mareev YuV, Ovchinnikov AG, Belenkov YuN, Vasyuk YuA, Galyavich AS, Garganeeva AA, Gilyarevskii SR, Glezer MG, Koziolova NA, Kots YaI, Lopatin YuM, Martynov AI, Moiseev VS, Revishvili ASh, Sitnikova MYu, Skibitskii VV, Sokolov EI, Storozhakov GI, Fomin IV, Chesnikova AI, Shlyakhto EV, Akchurin RS, Aronov DM, Arkhipov MV, Bart BYa, Belousov YuB, Boitsov SA, Gendlin GE, Golikov AP, Golitsyn SP, Gurevich MA, Danielyan MO, Dovgalevskii PYa, Zadionchenko VS, Karpov RS, Karpov YuA, Kobalava ZhD, Kuznetsov VA, Lazebnik LB, Nasonov EL, Nedogoda SV, Nikitin YuP, Oganov RG, Panchenko EP, Perepech NB, Podzolkov VI, Pozdnyakov YuA, Rakov AL, Ruda MYa, Rylova AK, Simonenko VB, Sidorenko BA, Staroverov II, Sulimov VA, Tarlovskaya EI, Tereshchenko SN, Fomina IG, Chazova IE, Drapkina OM. SEHF, RSC and RSMSIM national guidelines on CHF diagnostics and treatment (fourth revision). *Serdechnaya Nedostatochnost'*. 2013;14;7(81):1-94. (In Russ.)].
3. Arueira HB, Mesquita ET, Kang HC, Miranda VA, Ramos CS, Rosa MLG. Low quality of life as an additional criterion for the clinical diagnosis of heart failure in primary care. *Rev Port Cardiol*. 2012;31(9):559-565. https://doi.org/10.1016/j.repc.2012.06.004
4. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ,

Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotoodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB, on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee, On behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(1):188-197. https://doi.org/10.1161/cir.0b013e3182456d46

5. Vaduganathan M, Fonarow GC. Epidemiology of hospitalized heart failure: differences and similarities between patients with reduced versus preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin*. 2013;9(3):271-276. https://doi.org/10.1016/j.hfc.2013.04.001
6. Гуревич М.А. *Хроническая сердечная недостаточность: Руководство для врачей*. М.: МИА; 2005:280. [Gurevich MA. *Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost': Rukovodstvo dlya vrachei*. M.: MIA; 2005:280. (In Russ.)].
7. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N Polonski L Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006;27(19):2338-2345. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl250
8. Cody RJ, Kubo SH, Pickworth KK. Diuretic treatment for the sodium retention of congestive heart failure. *Arch Intern Med*. 1994;154:1905-1914. https://doi.org/10.1001/archinte.1994.00420170045004
9. Coletta AP, Clark AL, Cleland JG. Clinical trials update from the Heart Failure Society of America and the American Heart Association meetings in 2008: SADHART-CHF, COMPARE, MOMENTUM, thyroid hormone analogue study, HF-ACTION, I-PRESERVE, beta-interferon study, BACH, and ATHENA. *Eur J Heart Fail*. 2009; 11(2):214-219. https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfn047
10. Drechsler K, Dietz R, Klein H, Wollert KC, Storp D, Molling J, Zeymer U, Niebauer J. Euro heart failure survey. Medical treatment not in line with current guidelines. *Z Kardiol*. 2005;94(8):510-515. https://doi.org/10.1007/s00392-005-0245-y
11. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Бадин Ю.В., Галявич А.С., Даниелян М.О., Камалов Г.М., Колбин А.А., Кечеджиева С.Г., Макарова В.Г., Макарова .В., Маленкова В.Ю., Сайфутдинов Р.И., Тарловская Е.И., Хохлов Р.А., Щербинина Е.В., Якушин С.С. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА-ХСН. *Сердечная недостаточность*. 2006;7(1):112-115. [Fomin IV, Belenkov YuN, Mareev VYu, Ageev FT, Badin YuV, Galyavich AS, Danielyan MO, Kamalov GM, Kolbin AA, Kechedzhieva SG, Makarova VG, Makarova NV, Malenkova VYu, Saifutdinov RI3, Tarlovskaya EI, Khokhlov RA, Shcherbinina EV, Yakushin SS. Prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation: data from EPOCH-CHF. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2006;7(1):112-115. (In Russ.)].
12. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Бадин Ю.В., Галявич А.С., Даниелян М.О., Камалов Г.М., Колбин А.А., Кечеджиева С.Г., Макарова В.Г., Макарова Н.В., Маленкова В.Ю., Сайфутдинов Р.И., Тарловская Е.И., Хохлов Р.А., Щербинина Е.В., Якушин С.С. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА-ХСН (часть 2). *Сердечная недостаточность*. 2006;7(3):3-7. [Fomin IV, Belenkov YuN, Mareev VYu, Ageev FT, Badin YuV, Galyavich AS, Danielyan MO, Kamalov GM, Kolbin AA, Kechedzhieva SG, Makarova VG, Makarova NV, Malenkova VYu, Saifutdinov RI, Tarlovskaya EI, Khokhlov RA, Shcherbinina EV, Yakushin SS. Prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation: data from EPOCH-CHF. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2006;7(3):3-7. (In Russ.)].
13. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН. *Сердечная недостаточность*. 2013;14;7(81):1-91.
14. Brater D. Torasemide: pharmacokinetic and clinical efficacy. *Eur J Heart Fail*. 2001;3(Suppl.G):19-24.
15. Fortuno A, Muniz P, Ravassa S, Rodriguez JA, Fortuno M A, Zalba G, Diez J. Torasemide inhibits angiotensin II-induced vasoconstriction and intracellular calcium increase in the aorta of spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1999;34:138-143. https://doi.org/10.1161/01.hyp.34.1.138
16. Kasama S, Toyama T, Hatori T, Sumino H, Kumakura H, Takayama Y, Ichikawa S, Suzuki T, Kurabayashi M. Effects of torasemide on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *Heart*. 2006;92:1434-1440. https://doi.org/10.1136/hrt.2005.079764
17. Harada K, Izawa H, Nishizawa T, Hirashiki A, Murase Y, Kobayashi M, Isobe S, Cheng XW, Noda A, Nagata K, Yokota M, Murohara T. Beneficial effects of torasemide on systolic wall stress and sympathetic nervous activity in asymptomatic or mildly symptomatic patients with heart failure: comparison with azosemide. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2009;53:468-473. https://doi.org/10.1097/fjc.0b013e3181a717f7
18. Bolke T, Achhammer I. Torasemide review of its pharmacology and therapeutic use. *Drugsof Today*. 1994;30(8):1-28.
19. Uchida T, Yamanaga K, Nishikawa M, Ohtaki Y, Kido H, Watanabe M. Anti-aldosteronergic effect of torasemide. *Eur J Pharmacol*. 1991;205:145-150. https://doi.org/10.1016/0014-2999(91)90812-5
20. Goodfriend TL, Ball DL, Oelkers W, Bahr V. Torsemide inhibits aldosterone secretion in vitro. *Life Sci*. 1998;63:PL45-50. https://doi.org/10.1016/s0024-3205(98)00265-3
21. Yamato M, Sasaki T, Honda K, Fukuda M, Akutagawa O, Okamoto M, Hayashi T. Effects of torasemide on left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure. *Circ J*. 2003;67 (5):384-390. https://doi.org/10.1253/circj.67.384
22. Domanski M, Norman J, Pitt B, Haigney M, Hanlon S, Peyster E. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:705-708. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00765-4
23. Cosin J, Diez J. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail*. 2002;4:507-513. https://doi.org/10.1016/s1388-9842(02)00122-8
24. Murray MD, Deer MM, Ferguson JA, Dexter PR, Bennett SJ, Perkins SM, Smith FE, Lane KA, Adams LD, Tierney WM, Brater DC. Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am J Med*. 2001;111:513-520. https://doi.org/10.1016/s0002-9343(01)00903-2
25. Мареев В.Ю., Выгодин В.А., Беленков Ю.Н. Диуретическая терапия эффективными дозами пероральных диуретиков торасемида и фурасемида в лечении больных с обострением хронический сердечной недостаточности (ДУЭЛЬ-ХСН). *Сердечная недостаточность*. 2011;12,№1(63):1-9. [Mareev VYu, Vygodin VA, Belenkov YuN. Diuretic therapy with effective doses of oral diuretics torasemide and furasemide in the treatment of patients with exacerbation of chronic cardiac failure. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2011;12,№1(63):3-10. (In Russ.)].

26. 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;5:793-801. https://doi.org/10.1016/s1388-9842(03)00150-8
27. DiNicolantonio JJ. Should torsemide be the loop diuretic of choice in systolic heart failure? *Future Cardiol*. 2012;8:707-728. https://doi.org/10.2217/fca.12.54
28. Dominik G. Haider, Gregor Lindner, et al. Use of Diuretics is not associated with mortality in patients admitted to the emergency department: results from a cross-sectional study. *J Negat Results Biomed*. 2016;15:1. https://doi.org/10.1186/s12952-016-0044-1
29. Robert J Mentz, Eric J Velazquez, Metra M, McKendry C, Chiswell K, Fiuzat M, Givertz MM, Voors AA, Teerlink JR, O'Connor CM. Comparative effectiveness of torsemide versus furosemide in heart failure patients: insights from the PROTECT trial September 2015,Vol. 11, No. 5, Pages 585-595. https://doi.org/10.2217/fca.15.56
30. Mentz RG, Hasselblad V, DeVore AD, Metra M, Voors AA, Armstrong PW, Ezekowitz JA, Tang WHW, Schulte PJ, Anstrom KJ, Hernandez AF, Velazquez EJ, O'Connor CM. Torsemide versus Furosemide in Patients with Acute Heart Failure (From the ASCEND-HF Trial). *Am J Cardiol*. 2016;117(3):404-411. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.10.059
31. Lopez B, Querejeta R, Gonzalez A, Sanchez E, Larman M, Diez J. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2028-2035. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.12.052
32. Lopez B, Gonzalez A, Beaumont J, Querejeta R, Larman M, Diez J. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:859-867. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.04.080
33. López B, Querejeta R, González A, Beaumont J, Larman M, Diez J. Impact of treatment on myocardial lysyl oxidase expression and collagen cross-linking in patients with heart failure. *Hypertension*. 2009;53(2):236-242. https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.108.125278
34. Han LN, Guo SL, Lin XM, Shi XM, Zang CB, Yang LM, Ding GL. Torasemide reduces dilated cardiomyopathy, complication of arrhythmia, and progression to heart failure. *Genet Mol Res*. 2014;13(3):7262-7274. https://doi.org/10.4238/2014.september.5.11
35. Effects of Prolonged-Release Torasemide Versus Furosemide on Miocardial Fibrosis in Hypertensive Patients with Chronic Heart Failure: A Randomized, Blinded-End Point. Active-Controlled Study. The TORAFIC Investigators Group. *Clin Ther*. 2011;33: 1204-1213. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.08.006
36. Tsutamoto T., Sakai H., Wada A., Ishikawa C., Ohno K., Fujii M., Yamamoto T., Takayama T., Dohke T., Horie M. Torasemide inhibits transcardiac extraction of aldosterone in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:2252-2253. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.09.009
37. Adam O, Zimmer C, Hanke N, Hartmann RW, Klemmer B, Böhm M, Laufs U. Inhibition of aldosterone synthase (CYP11B2) by torasemide prevents atrial fibrosis and atrial fibrillation in mice. *J Mol Cell Cardiol*. 2015;85:140-150. https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.05.019
38. Gropper S, Albet C, Guglietta A. Single-dose, randomized, crossover, bioavailability pilot clinical trial of torasemide immediate release compared to a new prolonged release formulation of torasemide [abstract]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006;99(Suppl.1):48.
39. Barbanoj MJ, Ballester MR, Antonijoan RM, Gich I, Pelagio P, Gropper S, Santos B, Guglietta A. Comparison of repeated-dose pharmacokinetics of prolonged-release and immediate-release torasemide formulations in healthy young volunteers. *Fundam Clin Pharmacol*. 2009;23(1):115-125. https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2008.00643.x
40. Reyes A. Effects of diuretics on renal excretory function. *Eur Heart J*. 1992;13(Suppl.G):15021. https://doi.org/10.1093/eurheartj/13.suppl_g.15
41. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г., Драгунов Д.О. Взаимосвязь периода полувыведения петлевого диуретика, выраженности натрийуреза и показателей центральной гемодинамики у больных ХСН (пилотное исследование). *Сердечная недостаточность*. 2012;(13):4(72):222-227. [Arutyunov GP, Oganezova LG, Dragunov DO. Interrelation between of the half-life of loop diuretics, the severity of natriuresis and Central hemodynamics indices in patients with CHF (pilot study). *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2012;(13):4(72):222-227. (In Russ.)]. https://doi.org/10.18087/rhfj.2012.4.1715
42. Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Рылова А.К., Соколова А.В. Влияние лекарственных форм петлевого диуретика с различной скоростью высвобождения на ранний и отсроченный прогноз у пациентов с декомпенсацией кровообращения. *Кардиология*. 2014;(9):24-32. [Arutyunov AG, Dragunov DO, Arutyunov GP, Rylova AK, Sokolova AV. Effect of Dosage Forms Loop Diuretic With a Different Release Rate for Early and Delayed the Prognosis of Patients With Circulatory Decompensation. *Kardiologiya*. 2014;(9):24-32. (In Russ.)].

Поступила 12.07.17