

Тригрим

торасемід, таблетки 10 мг

Життя б'є через край



Показання:

Набряки, зумовлені застійною серцевою недостатністю, захворюваннями нирок або печінки.
Есенціальна артеріальна гіпертензія.

Р.П.№.UA/10564/01/03 від 30.03.2010

Більш детальна інформація щодо застосування препарату міститься в інструкції для медичного застосування.

Склад. Діюча речовина: torasemid; 1 таблетка містить торасеміду 10 мг; Лікарська форма. Таблетки. Фармакологічні властивості. Торасемід - петльовий діуретик. При застосуванні прискорює реабсорбцію іонів натрію та хлору у висхідній частині петлі Генгле. Правила відпуску. За рецептом. Виробник ЗФ "Польфарма"С.А. Польща. Представництво ЗФ "Польфарма"С.А. в Україні и Молдові: вул. Спаська 30, 6-й поверх, м. Київ 04070. Тел.(044) 498-90-07, факс 498-93-87, e-mail:Office@polpharma.ua, www.polpharma.ua

 **polpharma**
Люди допомагають Людям!

Петлевые диуретики в лечении хронической сердечной недостаточности: преимущества торасемида



А.Н. Беловол

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – комплексный синдром, сопровождающийся такими клиническими симптомами, как одышка, ортопноэ, усталость, которые могут ограничивать физическую активность, а задержка соли и воды – приводит к отеку легких и периферической системы [1]. Указанные проявления отражают патофизиологические механизмы ХСН, а именно уменьшение эффективного циркулирующего объема крови с последующей задержкой натрия и воды [2]. Последнее имеет первостепенное значение в клинической картине пациентов с ХСН и рассматривается как важное направление терапии этого состояния. Так, по данным опроса врачей первичного звена, проведенного в 15 европейских странах, диуретики занимают первое место среди препаратов, назначаемых для лечения ХСН, за ними идут ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II, сердечные гликозиды и β-адреноблокаторы [3].

Дегидратационная терапия при ХСН включает две фазы – активную (в период гипергидратации и застоя) и поддерживающую (для поддержания эуволемического состояния после достижения компенсации). Активная фаза лечения направлена на устранение избыточного количества жидкости в организме, проявляющегося в виде отеков. В этой фазе необходимо создать форсированный диурез с превышением выделяемой мочи над потребляемой жидкостью на 1–2 л/сут, при этом масса тела должна ежедневно снижаться на 1 кг [4, 5]. Однако необходимо помнить, что слишком стремительная дегидратация не может быть оправданной, поскольку приводит к чрезмерной гиперактивации нейрогормонов и рикошетной задержке жидкости в организме [6]. В поддерживающей фазе диурез должен быть сбалансированным, а масса тела стабильной при регулярном (ежедневном) назначении мочегонных препаратов.

Выделяют следующие правила назначения диуретиков при ХСН [5]:

– терапию необходимо начинать только при наличии симптомов СН;

– назначение диуретиков должно происходить на фоне терапии ИАПФ и β-адреноблокаторами;

– лечение диуретиками осуществляется только в ежедневном режиме; прерывистые курсы мочегонной терапии приводят к гиперактивации нейрогормональных систем и росту уровня нейрогормонов;

– назначение диуретиков осуществляется в направлении от наиболее слабого к более сильному препарату;

– при достижении клинического эффекта (уменьшение клинических проявлений СН, увеличение толерантности к физическим нагрузкам) дозу необходимо постепенно снижать.

У пожилых необследованных пациентов существует риск нефросклероза, поэтому при ХСН, требующей назначения мочегонных препаратов, при выборе стартовой терапии предпочтение должно отдаваться петлевым диуретикам.

Диуретики в соответствующих дозировках необходимо применять до тех пор, пока у пациентов имеются признаки отеочного синдрома или же развиваются другие осложнения.

Экспериментальные данные и результаты клинических исследований с участием пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка подтверждают, что применение петлевых диуретиков у пациентов с ХСН и сниженной фракцией выброса левого желудочка ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости [12–15]. Вместе с тем петлевые диуретики остаются важной составляющей терапии у больных с острой и хронической СН с систолической дисфункцией и сохраненной фракцией выброса левого желудочка, поскольку уменьшают признаки легочного застоя и периферические

отеки, что приводит к быстрому и значительно улучшению клинических симптомов и признаков ХСН, а также повышению толерантности к физической нагрузке.

Предполагается, что неблагоприятные эффекты, наблюдаемые при лечении петлевыми диуретиками, в частности увеличение уровня норадреналина и активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, можно, по крайней мере, частично уменьшить при одновременном приеме β-адреноблокаторов, ИАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II.

Среди петлевых диуретиков наиболее известны фуросемид и торасемид [7]. В большинстве стран мира наиболее широко используемым диуретиком у пациентов с СН до недавнего времени являлся фуросемид в связи с накопленным большим клиническим опытом его применения и относительно низкой стоимостью. Однако с появлением петлевых диуретиков, обладающих лучшей биодоступностью по сравнению с фуросемидом, в частности торасемида, ситуация изменилась.

Основным отличием этих препаратов является их разная биодоступность: для торасемида этот показатель составляет 76–96%, тогда как у фуросемида диапазон варьирует от 10 до 90% [8, 9]. Кроме того, торасемид обладает лучшей и более предсказуемой всасываемостью, которая не зависит от приема пищи и почти вдвое превышает таковую у фуросемида [10, 11]. Важно подчеркнуть, что торасемид имеет больший период полувыведения из плазмы и, следовательно, более длительное действие (до 10–12 ч) по сравнению с фуросемидом (4 ч и более) [2].

Имеются данные о том, что в отличие от других представителей этого класса препаратов только торасемиду свойственно ингибирование секреции норадреналина и альдостерона [16–18]. При изучении влияния петлевых диуретиков на фиброз и синтез коллагена в миокарде установлено, что, в отличие от фуросемида торасемид уменьшает объемную фракцию коллагена и содержание карбокситерминального пептида коллагена I типа [18]. Это позволяет предположить, что торасемид тормозит развитие миокардиофиброза, вызванного альдостероном, блокируя рецепторы альдостерона, а также подавляя локальное образование гормона в сердце. Результаты ряда исследований продемонстрировали благоприятные эффекты торасемида в сравнении с фуросемидом на синтез коллагена в миокарде и ремоделирование сердца, что важно у больных СН с систолической дисфункцией и сохраненной функцией левого желудочка, у которых повышена продукция коллагена и жесткость миокарда, участвующих в развитии таких осложнений артериальной гипертензии, как СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка [21, 29].

Вышеперечисленные данные являются

поводом для пересмотра подходов к выбору петлевых диуретиков у пациентов с ХСН, особенно учитывая появление данных о роли альдостерона и фиброза миокарда в патофизиологии ХСН и наличии связи между уровнями альдостерона и сердечно-сосудистой смертности у больных ХСН.

Так, установлено, что увеличение содержания альдостерона в плазме крови ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистого риска у пациентов с острой и хронической СН с систолической дисфункцией левого желудочка и при постинфарктной СН [23, 24].

В работе Palmer et al. у пациентов с инфарктом миокарда без признаков СН повышение плазменных уровней альдостерона в верхнем тертиле ассоциировалось с увеличением сердечно-сосудистой смертности, а сочетание повышенных плазменных уровней натрийуретического пептида и альдостерона имело большее прогностическое значение в отношении кардиоваскулярного риска, чем каждый из показателей в отдельности [25]. Таким образом, нормальный уровень альдостерона в верхнем тертиле ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистой смертности. Авторы предположили, что у таких больных именно торасемид, а не фуросемид или другой петлевой диуретик приводит к значимому снижению плазменного уровня мозгового натрийуретического пептида и содержания альдостерона в плазме крови, что, в свою очередь, способствует снижению кардиоваскулярного риска. Это особенно важно, поскольку в отличие от торасемида другие петлевые диуретики повышают уровень альдостерона в плазме крови. Данные исследования RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) и EPHESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) по оценке эффективности спиронолактона и эплеренона соответственно продемонстрировали клиническую эффективность приема альдостерона у больных с тяжелой ХСН и выраженной систолической дисфункцией левого желудочка и пациентов с острым инфарктом миокарда, осложнившимся дисфункцией левого желудочка или СН [26, 27]. Кроме того, возрастающее количество небольших исследований подтверждает патофизиологическое значение альдостерона и преимущества блокады его эффектов при СН с систолической дисфункцией левого желудочка.

Narada et al. в перекрестном исследовании, включавшем 15 пациентов с ХСН, сравнили влияние торасемида и азосемида (длительнодействующего мочегонного средства) на выживаемость по сравнению с более короткодействующим фуросемидом, для которого установлено значимое увеличение уровня норадреналина в плазме крови [19, 20]. Авторы показали, что при лечении торасемидом наблюдалось суще-

ственное уменьшение напряжения стенки левого желудочка, что ассоциировалось со снижением содержания альдостерона в плазме крови, тогда как азосемид не увеличивал плазменный уровень норадреналина. В другом небольшом рандомизированном исследовании с параллельными группами, включавшем 24 пациента с ХСН и систолической дисфункцией левого желудочка, в котором сравнивали эквивалентные дозировки торасемида и фуросемида, было установлено, что торасемид в отличие от фуросемида улучшает образование поперечных связей коллагена в миокарде, а жесткость левого желудочка ассоциируется со снижением экспрессии LVSL-оксидазы (Lox), для которой установлена прямая зависимость от степени образования поперечных связей миокардиального коллагена [21]. В ряде исследований продемонстрированы благоприятные эффекты торасемида на синтез коллагена и ремоделирование левого желудочка [22].

Данные вышеуказанных исследований имеют важное значение для терапии больных ХСН с систолической дисфункцией и сохраненной функцией левого желудочка.

Торасемид, подобно другим петлевым диуретикам, в дозе не менее 10 мг/сут эффективно устраняет клинические симптомы и признаки ХСН, улучшает ее функциональный класс (ФК). Влияние торасемида, принимаемого в дозе 5–10 мг/сут внутрь, на симптомы и признаки ХСН сравнимо с таковым фуросемида в дозе 40 мг/сут, а в дозе 10–20 мг/сут даже превосходит его [30]. Так, в многоцентровом двойном слепом исследовании [31] 70 пациентов с ХСН, принимавших не менее 2 недель фуросемид в дозе 40 мг, были рандомизированы на прием 10, 20 мг торасемида и 40 мг фуросемида. Через 6 недель терапии наблюдалось статистически достоверное снижение массы тела во всех обследуемых группах, однако при лечении 20 мг торасемида оно было более значительным. Торасемид оказался эффективнее фуросемида в отношении периферических отеков и признаков застоя в легких. В отличие от фуросемида лечение торасемидом сопровождалось благоприятным влиянием на размеры сердца.

В двойном слепом многоцентровом исследовании [32] провели сравнение эффективности и безопасности поддерживающей терапии 5 или 10 мг торасемида в день у 111 пациентов, предварительно получавших 40 мг фуросемида для поддержания компенсации ХСН. Больные, принимавшие внутрь 40 мг фуросемида в течение 4 недель, переходили на однократный прием торасемида в дозе 5 мг (первая группа) или 10 мг (вторая группа) в течение 6 месяцев. При недостаточной эффективности терапии дозу препарата разрешалось удвоить в любое время, но только однократно в течение первых 4 недель. Длительность исследования составила 24 недели. Из 54 пациентов, лечение которых начинали с 5 мг торасемида, 35 продолжили прием указанной дозы препарата, а 19 больных удвоили

Продолжение на стр. .

Петлевые диуретики в лечении хронической сердечной недостаточности: преимущества торасемида

Продолжение. Начало на стр. .

дозу. У 57 пациентов терапию начали с 10 мг торасемида, причем 42 продолжили ее прием до конца исследования, остальным потребовалась корректировка дозы до 20 мг. У всех пациентов наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) снижение массы тела, существенно не различавшееся между группами в течение всего периода наблюдения. У 83 пациентов на протяжении лечения отечный синдром не наблюдался. Из 28 пациентов с периферическими отеками в начале терапии только у 5 отеки сохранялись к концу исследования.

Влияние торасемида на течение и исход ХСН в сравнении с фуросемидом было изучено в ряде исследований. Так, в неконтролируемом исследовании, включавшем 1740 больных с ХСН разных ФК (I – у 21% больных, II – у 51%, III – 25%, IV – у 3%), представлен анализ эффективности и безопасности торасемида [33]. Половина больных до включения в исследование не получала диуретической терапии; им торасемид добавляли к терапии ингибиторами АПФ и/или сердечными гликозидами, остальным назначили терапию фуросемидом, который позже заменили торасемидом. Сравнили клиническое состояние больных за 6 мес до приема торасемида и в течение 6 мес после начала терапии этим препаратом. У большинства больных отмечено существенное улучшение клинического состояния, включая уменьшение периферических отеков, одышки и влажных хрипов в легких, а также ФК по классификации NYHA, при этом оно было более выражено у пациентов, ранее получавших мочегонные средства. Так, функциональный статус улучшился минимум на один класс у 75,4% больных, а также у 71,6% больных, ранее леченых фуросемидом. Установлено уменьшение частоты госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН в течение 6 мес терапии торасемидом, причем потребность в госпитализации в большей степени снижалась у больных, ранее получавших фуросемид, – с 18,7 до 2,2% за 6 мес лечения торасемидом. Следует отметить, что у пациентов с артериальной гипертензией достоверно снизилось как систолическое, так и диастолическое артериальное давление, в то время как у больных с исходно нормальным артериальным давлением оно практически не изменилось. При лечении торасемидом не выявили существенных изменений содержания в сыворотке крови креатинина, мочевой кислоты, калия и глюкозы [34].

В проспективном исследовании PEACH (Pharma Economic Assessment of torasemide and furosemide in the treatment of patients with Congestive heart failure) [35] сравнивали влияние торасемида и фуросемида на клинические исходы (динамику ФК по NYHA, задержки натрия, частоты госпитализаций, посещений врача), качество жизни и расходы на лечение, связанные с ХСН и/или сердечно-сосудистыми осложнениями. В исследование вошли 240 пациентов с ХСН II и III ФК по NYHA, из которых 103 получали торасемид, а 137 – фуросемид. Длительность терапии составила 6 мес. Не было отмечено различий между петлевыми диуретиками по влиянию на ФК больных, частоту госпитализаций и смертность. Обращала на себя внимание низкая частота госпитализаций в обеих группах, по-видимому, связанная с умеренной тяжестью ХСН и короткой длительностью наблюдения. Затраты на лечение не отличались между группами, несмотря на большую стоимость лечения торасемидом. Это объясняется большими затратами больных, принимавших фуросемид, на госпитализации и визиты к врачу. Кроме

того, торасемид оказывал более выраженное благоприятное влияние на качество жизни пациентов.

В проспективном исследовании [36] с участием 237 пациентов с ХСН II-IV ФК, находящихся на терапии ингибиторами АПФ, рандомизированных на прием торасемида ($n=122$) или фуросемида ($n=115$), изучалась клиническая эффективность, частота госпитализаций, безопасность и переносимость препаратов, а также качество жизни больных. Длительность исследования составила 9 мес. Клиническое улучшение продемонстрировано в обеих группах, однако тенденция к улучшению минимум на один ФК по NYHA оказалась существенной только на фоне терапии торасемидом ($p=0,014$). Не выявлены значимые различия в частоте госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН и побочных эффектов на фоне обоих режимов терапии. В целом переносимость ($p=0,0001$) и повседневная активность ($p=0,0002$) оказались значительно лучше, а количество мочеиспусканий через 3, 6 и 12 ч после приема диуретика ($p < 0,001$ во все временные интервалы) и срочность мочеиспусканий ($p < 0,0001$) значительно ниже на фоне терапии торасемидом. Таким образом, лечение торасемидом более значимо улучшало качество жизни пациентов с ХСН в сравнении с фуросемидом, поскольку оказывало благоприятное влияние на клинический статус и социальную функцию пациентов.

Наличие у торасемида особых эффектов, в частности ингибирования продукции альдостерона и миокардиального коллагена, приводящего к замедлению ремоделирования левого желудочка, подтверждается результатами многоцентрового открытого нерандомизированного постмаркетингового исследования TORIC (Torasemide in Congestive Heart Failure), результаты которого продемонстрировали существенное снижение сердечно-сосудистой смертности на фоне лечения торасемидом по сравнению с фуросемидом. В многоцентровом постмаркетинговом нерандомизированном исследовании TORIC [37] у пациентов с ХСН сравнивали по открытому протоколу эффективность, переносимость и безопасность торасемида в дозе 10 мг/сут с пероральным приемом 40 мг фуросемида или другими диуретиками (спиронолактон, амилорид, гидрохлортиазид и др.), назначаемых дополнительно к стандартной терапии. Оценка состояния проводилась в начале исследования, а затем каждые 3 мес в течение последующих 12 мес. В исследование вошли 2303 пациента с ХСН II и III ФК по NYHA, из которых 1287 человек получали торасемид и 1016 – фуросемид и/или другие диуретики. Для более детального анализа были отобраны 1377 больных с ХСН. Из них 778 получали торасемид (10 мг/сут per os); 527 – фуросемид (40 мг/сут per os) и 72 – другие диуретики (46 – спиронолактон в комбинации с тиазидными или другими мочегонными препаратами и 26 – тиазидные диуретики или в комбинации с другими калийсберегающими мочегонными средствами). Средняя длительность наблюдения составила 9,2 мес. Средняя доза торасемида, используемая в исследовании, составила $8,2 \pm 2,4$ мг; средняя доза фуросемида – $35 \pm 7,2$ мг. Торасемид по эффективности превосходил фуросемид и другие диуретики. Лечение торасемидом ассоциировалось с достоверным уменьшением риска общей смертности (на 51,5%, $p < 0,05$), смертности от сердечно-сосудистых причин (на 59,7%, $p < 0,05$) по сравнению

с больными, получавшими фуросемид или другие диуретики. При этом не отмечены достоверные различия между лечебными группами по частоте несердечной смерти. Продемонстрировано уменьшение ФК по NYHA у 45,8% больных, получавших торасемид, и у 37,2% пациентов группы сравнения ($p=0,00017$). Развитие гипокалиемии в конце исследования наблюдалось у 12,9% пациентов группы торасемида и у 17,9% пациентов, получавших фуросемид/другие диуретики ($p=0,013$). За период наблюдения средние уровни калия в сыворотке крови были выше в группе торасемида. Таким образом, результаты исследования продемонстрировали, что торасемиду свойственны дополнительные преимущества в отношении снижения смертности и более высокая клиническая эффективность по сравнению с фуросемидом или другими диуретиками.

Основным препятствием к широкому назначению оригинального торасемида является его стоимость, однако появление генериков этого препарата сделало его более доступным для лечения пациентов с СН. Основным преимуществом генерических лекарственных средств является их меньшая стоимость по сравнению с оригинальным препаратом. Однако данный показатель играет роль только при аналогичной эффективности и безопасности генерика и оригинального препарата. Оценка биоэквивалентности (фармакокинетической эквивалентности) лекарственных препаратов является основным видом медико-биологического контроля качества генериков. Исследования биоэквивалентности позволяют сделать обоснованное заключение о качестве сравниваемых препаратов по отношению меньшему объему первичной информации и в более сжатые сроки, чем при проведении клинических исследований.

В 2010 году в Украине появился торасемид Тригрим производства компании Polpharma. Оценка биоэквивалентности этого препарата в ходе сравнительного рандомизированного двойного перекрестного исследования, проведенного в Германии, продемонстрировала его соответствие оригинальному торасемиду, о чем свидетельствовало практически полное совпадение кривых равновесных концентраций активного вещества в плазме крови.

Безусловно, появление новых лекарственных средств и устройств для лечения пациентов с СН перспективно в отношении снижения кардиоваскулярного риска. Однако на современном этапе нельзя пренебрегать потенциальными возможностями, связанными с ингибированием норадреналина, альдостерона, синтеза коллагена в миокарде и ремоделирования сердца на фоне применения торасемида. Использование этих возможностей позволит улучшить клинические исходы больных ХСН с систолической дисфункцией и сохраненной функцией левого желудочка наряду с благоприятным влиянием на смертность, заболеваемость, качество жизни и на расходы здравоохранения в целом.

Литература

1. Воронков Л.Г. – Хроническая сердечная недостаточность. Киев: «Морион», 2002. – 136 с.
2. Беловол А.Н., Князькова И.И. Клиническая эффективность торасемида при хронической сердечной недостаточности // Здоров'я України. – 2011. – Тем. номер «Кардіологія» №1. – С. 43-44.
3. Cleland J.G.F., Cohen-Solal A., Cosin Aguilar J. et al. Management of heart failure in primary care (the improvement of Heart Failure Program): an international survey // Lancet. – 2002. – Vol. 360: 1631-1639.
4. Ellison D.H., Okusa M.D., Schrier R.W. Mechanisms of diuretic action. In: Schrier R.W., ed. Diseases of the Kidney and Urinary Tract. 8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2007.
5. Арутюнов Г.П. Диуретики в повседневной практике // Сердце. – 2008. – Т. 7. – № 5. – С. 360-366.
6. Комитет экспертов: Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Галевич А.С. и др. Российские национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) 2007 // ossn.ru.
7. Muller K., Giancresare 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.

8. Murray M.D., Haag K.M., Black P.K. et al. Variable furosemide absorption and poor predictability of response in elderly patients // Pharmacotherapy. – 1997. – Vol. 17. – P. 98-106.
9. Brater D.C. Diuretic therapy // N Engl J Med. – 1998. – Vol. 339. – P. 387-395.
10. Kim E.J., Lee M.G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous torasemide in mutant Nagase albuminemic rats // Biopharm. Drug Dispos. – 2003. – Vol. 24 (1). – P. 27-35.
11. Vargo D.L., Kramer W.G., Black P.K. et al. Bioavailability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of torasemide and furosemide in patients with chronic congestive heart failure // Clin. Pharmacol. Ther. – 1995. – Vol. 57 (6). – P. 601-609.
12. McCurley J.M., Hanlon S.U., Wei S.K. et al. Furosemide and the progression of left ventricular dysfunction in experimental heart failure // J Am Coll Cardiol. – 2004. – Vol. 44. – P. 1301-1307.
13. Domanski M., Norman J., Pitt B. et al. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) // J Am Coll Cardiol. – 2003. – Vol. 42. – P. 705-708.
14. Domanski M., Tian X., Haigney M. et al. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the DIG study // J Card Fail. – 2006. – Vol. 12. – P. 327-332.
15. Hasselblad V., Gattis Stough W., Shah M.R. et al. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: results of the ESCAPE trial // Eur J Heart Fail. – 2007. – Vol. 9. – P. 1064-1069.
16. Uchida T., Yamanaga K., Nishikawa M. et al. Anti-aldosterone effect of torasemide // Eur J. Pharmacol. – 1991. – Vol. 205. – P. 145-150.
17. Goodfriend T.L., Ball D.L., Oelkers W. et al. Torasemide inhibits aldosterone secretion in vitro // Life Sci. – 1998. – Vol. 63. – P. 45-50.
18. Lopez B., Querejeta R., Sanchez E. 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.
19. Harada K., Izawa H., Nishizawa T. et al. Beneficial effects of torasemide on systolic wall stress and sympathetic nervous activity in asymptomatic or mildly symptomatic patients with heart failure: comparison with azosemide. – 2009. – Vol. 53. – P. 468-473.
20. Yoshida J., Yamamoto K., Mano T. et al. Different effects of long- and short-acting loop diuretics on survival rate in Dahl high-salt heart failure model rats // Cardiovasc Res. – 2005. – Vol. 68. – P. 118-127.
21. Lopez B., Querejeta R., Gonzalez A. et al. Impact of treatment on myocardial lysyl oxidase expression and collagen cross-linking in patients with heart failure // Hypertension. – 2009. – Vol. 53. – P. 236-242.
22. Kasama S., Toyama T., Hatori T. et al. Effects of torasemide on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure // Heart. – 2006. – Vol. 92. – P. 1434-1440.
23. Guder G., Bauersachs J., Frantz S. et al. Complementary and incremental mortality risk prediction by cortisol and aldosterone in chronic heart failure // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 1754-1761.
24. Beygui F., Collet J.P., Benoliel J.J. et al. High plasma aldosterone levels on admission are associated with death in patients presenting with acute ST-elevation myocardial infarction // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 2604-2610.
25. Palmer B.R., Pilbrow A.P., Frampton C.M. et al. Plasma aldosterone levels during hospitalization are predictive of survival post-myocardial infarction // Eur Heart J. – 2008. – Vol. 29. – P. 2489-2496.
26. Zannad F., Alla F., Doussat B. et al. Limitation of excessive extra-cellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). Rales Investigators // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 2700-2706.
27. Pitt B., Remme W., Zannad F. et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 1309-1321.
28. Ezckowitz J., McAllister F. Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials // Eur Heart J. – 2009. – Vol. 30. – P. 469-477.
29. Martos R., Baugh J., Ledwidge M. et al. Diastolic heart failure: evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 888-895.
30. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Тарыкина Е.В. И соавт. Торасемид – петлевой диуретик нового поколения: особенности клинической фармакологии и терапевтическое применение // Здоров'я України. – 2010. – №20 (249). – С. 54.
31. Goebel K.M. Six-week study of torasemide in patients with congestive heart failure // Clin. Ther. – 1993. – Vol. 15. – P. 1015-1059.
32. Achhammer I., Hacker W., Glocke M. Efficacy and safety of torasemide in patients with chronic heart failure // Arzneimittelforschung. – 1988. – Vol. 38 (1A). – P. 184-187.
33. Fassbinder W., Achhammer I., Ziegler J. Improved prognosis of patients with chronic heart failure by an optimized diuretic therapy with the new loop diuretic torasemide // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – Vol. 31 – (Suppl. C). – Abstr. 1401.
34. Patterson J.H., Adams K.F.Ir., Applefeld M.M. et al. for the Torasemide Investigators Group. Oral torasemide in patients with chronic congestive heart failure: effects on body weight, edema, and electrolyte excretion // Pharmacotherapy. – 1994. – Vol. 14 (5). – P. 514-521.
35. Noe L.L., Vreeland M.G., Pezzella S.M., Trotter J.P. A pharmacoeconomic assessment of torasemide and furosemide in the treatment of patients with congestive heart failure // Clin. Ther. – 1999. – Vol. 21. – P. 854-866.
36. Muller K., Giancresare 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.
37. Cosin J., Diez J. and TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study // Eur. J. Heart Fail. – 2002. – Vol. 4 (4). – P. 507-513.