

Арсенал терапевта: торасемид

А.А.Кириченко✉

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Приведено сопоставление фармакологических свойств, клинической эффективности фуросемида и торасемида у пациентов с артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), хронической почечной недостаточностью и при асците у больных циррозом печени. Торасемид сходен с фуросемидом по механизму диуретического действия, но имеет более высокую биодоступность (>80%) и более длительный период полувыведения (3–4 ч). При использовании в дозах 2,5–5 мг/сут торасемид снижает диастолическое артериальное давление до уровня менее 90 мм рт. ст. у 70–80% пациентов. Антигипертензивная эффективность торасемида сходна с таковой тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. У больных с ХСН торасемид в дозе от 5 до 20 мг/сут является эффективным диуретиком. Биодоступность торасемида при приеме внутрь у пациентов с ХСН снижается лишь незначительно, диуретическое действие плавное, торасемид реже вызывает феномен «рикошета», его калийуретическое действие менее выражено. Общая и сердечно-сосудистая смертность в группе больных, принимавших торасемид, оказалась ниже (2,2% против 4,5% в группе сравнения); $p < 0,05$. Фармакокинетические параметры торасемида не меняются при III (скорость клубочковой фильтрации – СКФ 30–59 мл/мин) и IV (СКФ 15–29 мл/мин) стадиях хронической болезни почек. У пациентов с хронической почечной недостаточностью терапия торасемидом и фуросемидом сопровождается сопоставимым возрастанием натрийуреза и снижением артериального давления.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, асцит, торасемид.

✉ andrey.apollonovich@yandex.ru

Для цитирования: Кириченко А.А. Арсенал терапевта: торасемид. Consilium Medicum. 2016; 18 (10): 55–60.

The arsenal of therapist: torasemide

A.A.Kirichenko✉

Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125995, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

We performed the comparison of the pharmacological characteristics and clinical efficacy between furosemide and torasemide in patients with arterial hypertension, chronic heart failure (CHF), chronic kidney disease and in patients with ascites and cirrhosis. Antidiuretic mechanism of action of torasemide is similar to that of furosemide, but torasemide has a higher bioavailability (>80%) and a longer half-life (3–4 h). The administration of torasemide once a day at doses of 2.5–5 mg reduces diastolic blood pressure to a target BP of less than 90 mm Hg in 70–80% of patients. Antihypertensive efficacy of torasemide is similar to that of thiazides and thiazide-like diuretics. The administration of torasemide once a day at doses of 5 to 20 mg gives the effective diuretic action in patients with CHF. In CHF patients the bioavailability of torasemide is slightly reduced, diuretic action is smooth. Torasemide causes less potassium loss and rebound effect. Total and cardiovascular mortality in patients receiving torasemide is lower (2.2% vs 4.5% of the comparison group); $p < 0.05$. Torasemide pharmacokinetic parameters are not changed in stages III (glomerular filtration rate – GFR 30 – 59 ml/min) and IV (GFR 15–29 ml/min) chronic kidney disease. Torasemide and furosemide therapy is accompanied by a comparable increase of natriuresis and lowering blood pressure in patients with chronic kidney disease.

Key words: arterial hypertension, chronic heart failure, chronic kidney disease, ascites, torasemide.

✉ andrey.apollonovich@yandex.ru

For citation: Kirichenko A.A. The arsenal of therapist: torasemide. Consilium Medicum. 2016; 18 (10): 55–60.

Клиническое использование синтетических диуретических препаратов насчитывает более 60 лет, и сегодня трудно представить себе повседневную работу терапевта без диуретиков. Они занимают важное место в лечении артериальной гипертензии (АГ), заболеваний, сопровождающихся развитием отеочного синдрома: сердечной недостаточности (СН), хронической почечной недостаточности (ХПН), асцита.

Наиболее надежным и мощным диуретическим эффектом обладают петлевые диуретики. Препараты этой группы блокируют реабсорбцию Na, K и Cl из первичного фильтрата в толстом сегменте восходящего участка петли Генле. Вследствие увеличения выделения Na⁺ происходят вторичное (опосредованное осмотически связанной водой) усиленное выведение воды и увеличение секреции K⁺ в дистальной части почечного канальца.

Основным представителем этого класса является фуросемид. Он вызывает быстро наступающий, сильный и кратковременный диурез. После приема внутрь действие фуросемида начинается через 30–60 мин, максимум действия – через 1–2 ч, продолжительность эффекта – 2–3 ч.

В период действия фуросемида выведение Na⁺ значительно возрастает, однако после его прекращения скорость выведения уменьшается ниже исходного уровня (синдром «рикошета», или отмены). Феномен обусловлен активацией ренин-ангиотензинового и других антинатрийуретических нейрогуморальных звеньев регуляции в ответ на массивный диурез. Снижение объема циркулирующей крови вследствие форсирования диуреза уменьшает уровень предсердного натрийуретического фактора в плазме, стимулирует аргинин-вазопрессивную и симпатическую системы, вызывает вазоконстрикцию. При приеме 1 раз в сутки вследствие феномена «рикошета» фуросе-

мид может не оказать существенного влияния на суточное выведение Na⁺ и величину артериального давления (АД).

Петлевой диуретик торасемид появился на российском рынке в 2006 г., причем первыми пришли генерические препараты; оригинальный торасемид замедленного высвобождения вышел на наш рынок несколько позднее.

Торасемид при назначении перорально быстро практически полностью абсорбируется, как и фуросемид, пик его концентрации в плазме достигается в течение первых 2 ч. Однако период полувыведения (T_{1/2}) препарата и продолжительность его действия по меньшей мере вдвое превышают значения, характерные для фуросемида [2]. Сравнительные характеристики фуросемида и торасемида приведены в таблице.

По сравнению со стандартной дозой фуросемида 40 мг/сут дозы торасемида 10 и 20 мг/сут вызывают примерно одинаковую или даже чуть большую экскрецию натрия и значительно меньшую – калия. Пиковый диуретический эффект дозы 2,5 мг/сут выражен слабо, однако объем выделенной жидкости, а также экскреция натрия и хлоридов возрастают линейно при назначении препарата в дозе 2,5–100 мг/сут [3].

Благодаря длительному натрий- и диуретическому действию торасемид можно назначать 1 раз в сутки, что имеет большое значение при его использовании для лечения АГ. В отличие от фуросемида феномен «рикошета» не характерен для торасемида. Это объясняется не только его длительным действием, но и присущей ему антиальдостероновой активностью [3]. Наряду с прямым калийуретическим действием препарат оказывает косвенное калийсберегающее действие. В результате при лечении торасемидом в дозе до 10 мг/сут экскреция калия с мочой увеличивается лишь во время нескольких часов диуреза, однако

| Сравнительная характеристика фуросемида и торасемида | | |
|--|-----------|-----------|
| Показатели | Фуросемид | Торасемид |
| Биодоступность | 60–70% | 80–91% |
| C _{max} при приеме внутрь | 1–2 ч | 1–2 ч |
| Связывание с белками плазмы | 95–99% | 99% |
| T _{1/2} | 0,5–1,5 ч | 3–4 ч |
| Действие после приема внутрь: | | |
| • начинается | 30–60 мин | 1 ч |
| • максимум | 1–2 ч | 2–3 ч |
| • продолжительность | 2–3 ч | 6–8 ч |

Примечание. C_{max} – максимальная концентрация.

общая, суточная экскреция калия при этом практически не изменяется.

Петлевые диуретики обычно не рассматривают в качестве препаратов первого ряда для длительной терапии АГ, поскольку фуросемид как средство длительной медикаментозной профилактики менее эффективен, чем тиазидные диуретики. Среди аргументов против применения петлевых диуретиков у больных АГ называют также их способность вызывать существенное ухудшение качества жизни за счет увеличения диуреза и частоты мочеиспусканий.

Петлевые диуретики у пациентов с АГ рассматриваются в качестве препарата выбора:

- у больных резистентной АГ;
- при АГ, ассоциированной с хронической СН (ХСН);
- при стойком снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с АГ;
- для купирования гипертонических кризов.

Торасемид характеризуется менее выраженным пиковым эффектом и большей, чем фуросемид, продолжительностью действия, что расширяет показания для применения препарата при АГ.

Антигипертензивный эффект торасемида был подтвержден в нескольких плацебо-контролируемых исследованиях. Рекомендованная начальная доза торасемида – 2,5 мг/сут. Гипотензивное действие начинается постепенно уже на 1-й неделе лечения и достигает максимума не позже 12-й недели непрерывного приема. Если в течение этого периода нормализация АД не достигнута – суточная доза торасемида может быть повышена до 5 мг. При недостаточной антигипертензивной эффективности низких доз торасемида повышение их до 10–15 мг/сут не вызывает дальнейшего снижения АД [4–7].

На основании результатов проведенных сравнительных исследований [8–12] можно сделать вывод, что доза торасемида 2,5 мг/сут для лечения АГ является оптимальной. У *больных мягкой и умеренной АГ* эта доза эффективна в 60–70% случаев, что сопоставимо с действенностью наиболее часто назначаемых антигипертензивных препаратов. Среднее снижение систолического АД и диастолического АД при терапии торасемидом в низких дозах составляет 15–20/10–15 мм рт. ст., а у больных, чувствительных к диуретикам, – даже 25–30/20–25 мм рт. ст. При назначении 1 раз в день утром торасемид вызывает равномерное снижение АД в течение 24 ч, не нарушая при этом естественного суточного ритма колебаний АД [6, 11, 13]. При лечении АГ препарат можно успешно комбинировать с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и β-адреноблокаторами [14, 15].

При развитии ХСН петлевые диуретики используют значительно чаще других диуретиков. Поскольку, действуя на всем протяжении петли Генле, где происходит основная реабсорбция натрия, они оказывают наиболее мощный диуретический эффект. Диуретики дают клиническое улучшение более быстро, чем любое другое лекарственное средство для терапии ХСН. В кратковременных контролируе-

мых исследованиях диуретическая терапия вела к уменьшению центрального венозного давления, легочного застоя, периферических отеков и массы тела, которые наблюдались в первые дни терапии. В исследованиях со средними сроками наблюдения у пациентов с ХСН на фоне диуретической терапии показано улучшение кардиальной функции и толерантности к физической нагрузке.

Наиболее часто используемый петлевой диуретик для лечения ХСН – фуросемид. Обычно препарат назначают внутрь по 20–240 мг/сут. При выраженном отеочном синдроме из-за снижения биодоступности препарат вводят внутривенно. При внутривенном введении эффект наступает через 10–15 мин и продолжается 2–3 ч. Вместе с тем быстрое уменьшение объема циркулирующей крови под действием диуретиков может приводить к снижению центрального венозного давления и притока крови к сердцу, минутного объема крови, ухудшению перфузии органов и тканей, что сопровождается выраженной активацией симпатической и ренин-ангиотензиновой систем.

Терапия торасемидом имеет ряд преимуществ по сравнению с лечением фуросемидом: биодоступность торасемида при ХСН снижается лишь незначительно, диуретическое действие его плавное, калийуретическое действие менее выражено, он реже вызывает феномен «рикошета» [16, 17]. Стандартные дозы торасемида при лечении ХСН составляют 10–20 мг/сут. Возможно увеличение дозы до 100 мг/сут.

В одном из первых плацебо-контролируемых исследований эффективности торасемида в дозах 5, 10 или 20 мг в течение 7 дней у пациентов с СН II–III функционального класса (ФК) [16] было показано, что в дозах 10 и 20 мг торасемид вызывал статистически значимое снижение массы тела по сравнению с плацебо (на 1,62 и 1,30 кг соответственно). Переносимость препарата была хорошей, частота нежелательных явлений при повышении дозы не увеличивалась.

K.Muller и соавт. [18] в проспективном рандомизированном исследовании сопоставили влияние торасемида и фуросемида на качество жизни и частоту госпитализаций у 237 больных с ХСН. Лечение продолжалось 9 мес. Терапия торасемидом обеспечивала более значительное улучшение переносимости физических нагрузок и качества жизни пациентов, хотя частота госпитализаций по поводу СН достоверно не различалась между группами.

В открытом исследовании у 234 больных с ХСН были сопоставлены результаты 12-месячной терапии торасемидом или фуросемидом [19]. Улучшение переносимости физических нагрузок наблюдалось у 62% пациентов, лечившихся торасемидом, и 55% больных, принимавших фуросемид. Была отмечена тенденция к большей эффективности в отношении клинических симптомов ХСН: периферические отеки, одышка, влажные хрипы в легких, никтурия и др. Лечение торасемидом сопровождалось более значительным уменьшением индексов одышки и утомляе-

мости, хотя достоверная разница между группами была выявлена только при оценке утомляемости через 2, 8 и 12 мес. У пациентов, получавших торасемид, частота госпитализаций по поводу СН оказалась ниже, чем у больных группы фуросемида (17 и 39% соответственно); $p < 0,01$. Сходные результаты были получены при анализе частоты госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми причинами (44 и 59%; $p = 0,03$) и длительности пребывания больных в стационаре в связи с СН (106 и 296 дней); $p = 0,02$.

Результаты этого исследования были подтверждены при ретроспективном анализе 12-месячного опыта применения торасемида и фуросемида в Швейцарии и Германии более чем у 1200 пациентов с СН [20]. В обеих странах частота госпитализаций при лечении торасемидом была ниже (3,6 и 1,4% в Швейцарии и Германии соответственно), чем при применении фуросемида (5,4 и 2,0%). Использование торасемида позволило снизить общие затраты на лечение больных примерно в 2 раза за счет сокращения среднего количества дней, проведенных ими в стационаре.

Изучению эффективности и безопасности неинтенсивного режима дегидратации торасемидом по сравнению с фуросемидом в лечении пациентов с декомпенсированной ХСН было посвящено многоцентровое рандомизированное сравнительное исследование ДУЭЛЬ-ХСН [21, 22]. В исследовании были включены 470 пациентов с ХСН II–IV ФК с явлениями декомпенсации (гипергидратации). В исследовании приняты участие 30 клинических центров из 23 городов Российской Федерации. Стартовая доза препарата составляла 20 мг/сут с возможностью титрования по необходимости и на усмотрение лечащих врачей. В итоге средняя доза торасемида в активной фазе составила 21,7 мг. Перед выпиской средняя доза составляла 14,5 мг/сут. В группе сравнения больным назначалась терапия фуросемидом, начиная с дозы 80,0 мг/сут и возможности ее коррекции по мере необходимости. В итоге средняя доза фуросемида составила 75,6 мг/сут, а перед выпиской – 50,4 мг/сут.

Начиная с первого же дня лечения, потеря массы тела была большей в группе лечения торасемидом, причем со 2-х суток терапии эти различия приобретали достоверный характер. В итоге потеря массы тела около 4 кг, устранение симптомов гипергидратации были достигнуты к 7-му дню в группе торасемида и к 12-му дню – в группе фуросемида, при разнице в скорости наступления компенсации в 5 дней. В обеих группах больных улучшение клинического состояния параллельно сопровождалось увеличением толерантности к нагрузкам. При лечении обоими мочегонными препаратами происходило достоверное снижение как АД, так и частоты сердечных сокращений.

При общей оценке достижения компенсации без осложнений и необходимости перевода пациентов на внутривенное введение мочегонных полная компенсация достигалась у 94,8% на терапии торасемидом и у 86,1% ($p < 0,01$) – при лечении фуросемидом. По факту сохранения III–IV ФК ХСН эффективность терапии торасемидом равнялась 83,7% против 72,1% в группе фуросемида ($p < 0,01$).

Наиболее крупным сравнительным исследованием торасемида до настоящего времени является открытое рандомизированное исследование TORIC (TORsemide in Congestive heart failure), в котором сравнивали фиксированные дозы 40 мг/сут фуросемида и 10 мг/сут торасемида у 1377 пациентов с ХСН II–III ФК [17]. Торасемид по эффективности превосходил фуросемид и другие диуретики. Так, уменьшение ФК по NYHA (New York Heart Association) было отмечено у 45,8 и 37,2% больных двух групп соответственно ($p = 0,00017$). Кроме того, торасемид реже вызывал гипотонию, частота которой в конце исследования в 2 группах составила 12,9 и 17,9% ($p = 0,013$).

В процессе работы была доказана достоверно более низкая (2,2% против 4,5% в группе сравнения; $p < 0,05$) общая и сердечно-сосудистая смертность в группе больных, принимавших торасемид.

Таким образом, торасемид по эффективности лечения СН по крайней мере не уступает фуросемиду. Более того, в некоторых исследованиях он имел преимущества перед последним.

В ряде случаев, *при тяжелой СН*, сопровождающейся нарушением функции почек и абсорбции фуросемида в желудочно-кишечном тракте, фуросемид целесообразно заменять торасемидом, так как его биодоступность в этих случаях, по данным исследования D.Vargo и соавт. [23], не изменяется.

Торасемид включен в Рекомендации по лечению хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов и Руководство по ведению хронической недостаточности кровообращения у взрослых Американской коллегии кардиологов [24, 25].

Петлевые диуретики высокоэффективны также в терапии отеков и АГ у *больных с хронической болезнью почек*. Препараты этой группы сохраняют эффективность даже при терминальной ПН, в то время как диуретическое действие тиазидных диуретиков утрачивается при снижении СКФ < 30 мл/мин. Поскольку при ХПН количество действующих нефронов уменьшается, для достижения необходимого диуреза используются большие дозы петлевых диуретиков, чем у больных с нормальной функцией почек.

Важным преимуществом торасемида является то, что транспорт его к клеткам восходящего сегмента петли Генле во многом осуществляется с током крови. Именно поэтому его диуретическое и натрийуретическое действие меньше зависит от величины СКФ. Установлено, что фармакокинетические параметры торасемида не меняются при III (СКФ 30–59 мл/мин) и IV (СКФ 15–29 мл/мин) стадиях хронической болезни почек. $T_{1/2}$ и длительность действия торасемида не изменяются по сравнению с лицами, имеющими нормальную функцию почек, а кумуляции препарата при ПН не происходит [26]. Как и другие петлевые диуретики, торасемид при ПН назначают в более высоких дозах (100–200 мг/сут и более). Важным представляется и то, что у торасемида больше, чем у фуросемида, выражена зависимость эффекта от дозы; следовательно, применение высоких доз торасемида, часто необходимое при лечении пациентов с ХПН, более перспективно, чем назначение высоких доз фуросемида. У больных с нарушенной функцией почек разница между эффективными дозами торасемида и фуросемида уменьшается за счет кумуляции последнего.

В исследовании, определявшем дозу торасемида, необходимую для сохранения диуретического ответа при замене фуросемида у *пациентов с тяжелой ХПН*, больных, получавших фуросемид в дозе 500 мг, переводили на прием торасемида в дозах 100 или 200 мг или продолжали терапию фуросемидом в дозе 250 мг в течение 14 дней [27]. В дозе 100 мг торасемид несколько уступал фуросемиду по влиянию на диурез и экскрецию натрия с мочой, однако в дозе 200 мг препарат давал более выраженный эффект.

При сопоставлении диуретической и антигипертензивной эффективности торасемида и фуросемида у пациентов с ХПН [28] показано, что терапия в течение 3 нед обоими препаратами привела к сопоставимому возрастанию натрийуреза и снижению АД.

Таким образом, торасемид по эффективности и безопасности сопоставим с фуросемидом у больных с ПН. Следует учитывать, что такие пациенты нуждаются в более высоких дозах петлевых диуретиков (100–200 мг торасемида и более).

Помимо более длительного диуретического эффекта, его эффективности при длительном применении у больных АГ на фоне снижения СКФ в проводившихся исследованиях отмечается и ряд других важных свойств, выделяющих торасемид не только среди петлевых диуретиков, но и всего класса диуретических средств.

В экспериментальных и клинических исследованиях продемонстрировано торможение миокардиального фиброза при применении торасемида. Морфологическое исследование ткани миокарда межжелудочковой перегородки, полученной при биопсии у пациентов с ХСН II–IV ФК, выявило достоверное уменьшение экспрессии проколлагена 1-го типа и коллагена 1-го типа в группе, принимавшей торасемид; у тех, кому назначали фуросемид, указанные изменения отсутствовали. Прием торасемида, но не фуросемида, сопровождается угнетением карбокситерминальной протеиназы проколлагена 1-го типа – фермента, обуславливающего внеклеточное накопление коллагена в миокарде, активируемое избытком альдостерона [22, 31].

Лечение торасемидом пациентов с ХСН не сопровождается ростом плазменной концентрации нордреналина, в то время как при применении фуросемида наблюдалось достоверное увеличение этого показателя (с 370 ± 170 до 481 ± 247 пг/мл); $p < 0,05$. Таким образом, торасемид в отличие от большинства других петлевых диуретиков не усугубляет нежелательную у больных с ХСН и/или стойким снижением СКФ гиперактивацию симпатической нервной системы [32].

У торасемида значительно меньшее по сравнению с другими диуретиками влияние на экскрецию калия с мочой. В крупном исследовании TORIC частота гипокалиемии, отмеченная при применении торасемида, оказалась достоверно ниже, чем при использовании фуросемида [17]. 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 пациентов с ХСН.

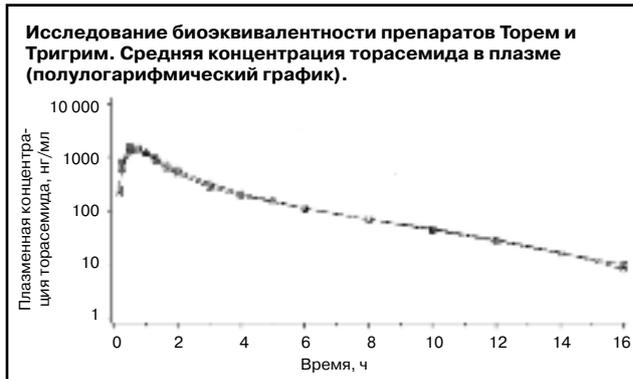
Лечение отеочного синдрома у больных декомпенсированным циррозом печени. Диуретическая терапия у пациентов с декомпенсированным циррозом печени всегда требует большей осторожности. Хотя торасемид метаболизируется преимущественно в печени, его фармакокинетические параметры при печеночной недостаточности существенно не изменяются, возможно лишь небольшое удлинение $T_{1/2}$ препарата. Начальной дозой торасемида для лечения больных циррозом печени и асцитом следует считать 10 мг/сут, хотя у некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 40 мг/сут.

В двойном слепом перекрестном исследовании сопоставлены результаты однократного приема фуросемида (80 мг) и торасемида (20 мг) внутрь у пациентов с циррозом печени и асцитом [33]. Торасемид превосходил фуросемид по диуретической и натрийуретической активности. У 5 из 14 больных наблюдался слабый ответ на прием фуросемида, при этом торасемид вызвал значительное увеличение натрийуреза и диуреза.

Сопоставление результатов 6-недельной терапии торасемидом (20 мг/сут) и фуросемидом (50 мг/сут) у больных асцитом [34] показало, что оба препарата оказывали сопоставимое влияние на массу тела, диурез и экскрецию мочевой кислоты, натрия и хлоридов, в то время как экскреция калия, кальция, неорганических фосфатов и магния была ниже в группе торасемида.

Таким образом, торасемид может служить альтернативой фуросемиду в лечении отеочно-асцитического синдрома у пациентов с декомпенсированным циррозом печени.

Обзор накопленного опыта применения торасемида свидетельствует, что он является эффективным петлевым



диуретиком. Высокая биодоступность и большая продолжительность действия делают применение торасемида при ряде патологических состояний предпочтительнее. Торасемид – перспективное средство для лечения АГ как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами. Препарат даже при длительном назначении практически не влияет на уровень калия крови и метаболизм липидов [17]. Все эти свойства делают возможным его широкое применение в терапевтической практике. Также необходимо отметить, что повсеместная тенденция перехода с оригинального препарата на генерический может считаться обоснованной только в случае перехода на препарат, прошедший сравнительные исследования с оригинальным или другим качественным препаратом и показавший сопоставимую эффективность и безопасность. В качестве примера генерического торасемида, прошедшего такое исследование, можно привести препарат Тригрим («Польфарма»). Рандомизированное перекрестное исследование, проведенное в Канаде, с применением торасемида в дозе 10 мг двух производителей – «Польфарма» и «Рош», – показало их биоэквивалентность (см. рисунок) [35].

Литература/References

1. Горбунов В.М., Оганов Р.Г. Торасемид – петлевой диуретик с особыми свойствами. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2006; 5 (5). / Gorbunov V.M., Oganov R.G. Torasemid – petlevoi diuretik s osobymi svoystvami. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2006; 5 (5). [in Russian]
2. Евдокимова А.Г., Коваленко Е.В., Ложкина М.В. и др. Особенности диуретической терапии при хронической сердечной недостаточности. Consilium Medicum. 2016; 18 (1). / Evdokimova A.G., Kovalenko E.V., Lozhkina M.V. et al. Characteristics of diuretic therapy in chronic heart failure. Consilium Medicum. 2016; 18 (1).
3. Dunn CJ, Fitton A, Brogden RN. Torasemide. Review of its pharmacology and therapeutic use. Drugs 1995; 49: 121–42.
4. Brater DC. Torasemide. In: E Messeri (ed.). Cardiovascular drug therapy. 2nd edition. Philadelphia, 1996; p. 402–12.
5. Achhammer I, Metz P. Low dose loop diuretics in essential hypertension: Experience with torasemide. Drugs 1991; 41 (Suppl. 3): 80–91.
6. Porcellati C, Verdecchia P, Schillaci G et al. La torasemide, nuovo diuretico dell'ansa, nell trattamento dell'ipertensione arteriosa: Studio con trola to in doppla cecita. Bas Razion Terapia 1990; 20: 407–10.
7. Baumgart P, Walger P, Von Eiff M, Achhammer I. Long-term efficacy and tolerance of torasemide in hypertension. In: Progress in pharmacology and Clinical Pharmacology. Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart, 1990; 8: 169–81.
8. Spannbrucker N, Achhammer I, Metz P, Glocke M. Comparative study on the hypertensive efficacy of torasemide and indapamide in patients with essential hypertension. Drug Res 1988; 38 (1): 190–3.
9. Reyes AJ, Chiesa PD, Santucci MR et al. Hydrochlorothiazide versus a nondiuretic dose of torasemide as once daily antihypertensive monopharmacotherapy in elderly patients; randomized and double-blind study. In: Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology. Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart, 1990; 8: 183–209.
10. Boelke T, Piesche L. Influence of 2,5–5 mg torasemide o.d. versus 25–50 mg HCTZ/50–100 triamterene o.d. on serum parameters in elderly patients with mild to moderate hypertension. In: Diuretics IV: Chemistry, Pharmacology and clinical Applications. Excerpta Medica: Amsterdam, 1993; p. 279–82.

11. Achhammer I, Eberhard R. Comparison of serum potassium levels during long-term treatment of hypertension patients with 2.5 mg torasemide o.d. or 50 mg triamterene/25 mg hydrochlorothiazide o.d. In: *Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology*. Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart, 1990; 8: 211–20.
12. Boelke T, Achhammer I, Meyer-Sabellek WA. Blutdrucksenkung und metabolische Veränderungen bei essentiellen Hypertonikern nach Langzeitgabe unterschiedlicher Diuretika. *Hochdruck* 1990; 9: 40–1.
13. 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; 34: 138–43.
14. Boelke T, Achhammer I. Torasemide: review of its pharmacology and therapeutic use. *Drugs of today* 1994; 8: 1–28.
15. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 3-е изд. М., 2005. / Metelitsa V.I. Spravochnik po klinicheskoi farmakologii serdechno-sosudistykh lekarstvennykh sredstv. 3-e izd. M., 2005. [in Russian]
16. Patterson J, Adams K, Applefeld M et al. Oral torasemide in patients with chronic congestive heart failure: effects on body weight, edema, and electrolyte excretion. Torasemide Investigators Group. *Pharmacotherapy* 1994; 14 (5): 514–21.
17. 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.
18. 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 (6): 793–801.
19. Murray M, Deer M, Ferguson J et al. Open-label randomized trial of torasemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am J Med* 2001; 111 (7): 513–20.
20. Spannheimer A, Muller K, Falkenstein P et al. Long-term diuretic treatment in heart failure: are there differences between furosemide and torasemide? *Schweiz Rundsch Med Prax* 2002; 91 (37): 1467–75.
21. Мареев В.Ю., Выгодин В.А., Беленков Ю.Н. Диуретическая терапия Эффективными дозами пероральных диуретиков торасемида (диувер) и фуросемида в лечении больных с обострением Хронической Сердечной Недостаточности (ДУЭЛЬ-ХСН). *Сердечная недостаточность*. 2011; 1: 3–10. / Mareev V.Iu., Vygodin V.A., Belenkov Iu.N. Diureticheskaia terapiia Effektivnymi dozami peroral'nykh diuretikov torasemida (diuver) i furosemida v lechenii bol'nykh s obostreniem Khronicheskoi Serdechnoi Nedostatochnosti (DUEL'-KhSN). *Serdechnaia nedostatochnost'*. 2011; 1: 3–10. [in Russian]
22. Агеев Ф.Т., Жубрина Е.С., Середенина Е.М. и др. Сравнительная эффективность и безопасность длительного применения торасемида и фуросемида у больных с компенсированной сердечной недостаточностью. Влияние на маркеры фиброза миокарда. *Сердечная недостаточность*. 2013; 14 (2). / Ageev F.T., Zhubrina E.S., Seredenina E.M. i dr. Sravnitel'naia effektivnost' i bezopasnost' dlitel'nogo primeneniia torasemida i furosemida u bol'nykh s kompensirovannoi serdechnoi nedostatochnost'iu. Vliianie na markery fibroza miokarda. *Serdechnaia nedostatochnost'*. 2013; 14 (2). [in Russian]
23. Vargo DL, Kramer WG, Black PK et al. Bioavailability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of torasemide and furosemide in patients with congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57 (6): 601–9.
24. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2005). The Task Force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology.
25. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of chronic heart Failure in the Adult.
26. Risler T, Kramer B, Muller G. The efficacy of diuretics in acute and chronic renal failure. Focus on torasemide. *Drugs* 1991; 41 (Suppl. 3): 69–79.
27. Kult J, Hacker J, Glocke M. Comparison of efficacy and tolerance of different oral doses of torasemide and furosemide in patients with advanced chronic renal failure. *Arzt-Forsch/Drug Res* 1998; 38: 212–4.
28. Vasavada N, Saha C, Agarwal R. A double-blind randomized crossover trial of two loop diuretics in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2003; 64 (2): 632–40.
29. Gerbes A, Bertheau-Reitha U, Falkner C et al. Advantages of the new loop diuretic torasemide over furosemide in patients with cirrhosis and ascites. A randomized, double blind cross-over trial. *J Hepatol* 1993; 17 (3): 353–8.
30. Fiaccadori F, Pedretti G, Pasetti G et al. Torasemide versus furosemide in cirrhosis: a long-term, double-blind, randomized clinical study. *Clin Invest* 1993; 71 (7): 579–84.
31. Фомин В.В. Свойства антагониста альдостерона у петлевого диуретика: случайность или необходимость? *Справ. поликлин. врача*. 2010; 4. / Fomin V.V. Svoistva antagonista al'dosterona u petlevogo diuretika: sluchainost' ili neobkhodimost'? *Sprav. poliklin. vracha* 2010; 4. [in Russian]
32. Моисеев С.В. Клиническая эффективность и безопасность применения петлевого диуретика торасемида. *Кардиология*. 2006; 4. / Moiseev S.V. Klinicheskaiia effektivnost' i bezopasnost' primeneniia petlevogo diuretika torasemida. *Kardiologiya*. 2006; 4. [in Russian]
33. Gerbes A, Bertheau-Reitha U, Falkner C et al. Advantages of the new loop diuretic torasemide over furosemide in patients with cirrhosis and ascites. A randomized, double blind cross-over trial. *J Hepatol* 1993; 17 (3): 353–8.
34. Fiaccadori F, Pedretti G, Pasetti G et al. Torasemide versus furosemide in cirrhosis: a long-term, double-blind, randomized clinical study. *Clin Invest* 1993; 71 (7): 579–84.
35. MDS pharma services Clinical study report. Comparative, randomized, single-dose, 2-way crossover bioavailability study of Polpharma S.A. and Roche (Torem) 10 mg Torasemide tablets in healthy adult volunteers under fasting conditions. Protocol N. AA15312. MDS pharma services project NO. AA15312.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Кириченко Андрей Аполлонович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: andrey.apollonovich@yandex.ru