

# КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕТЛЕВОГО ДИУРЕТИКА ТОРАСЕМИДА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. РЕЗУЛЬТАТЫ КАЗАХСТАНСКОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ «ПОЭТ»

С.Ф. Беркинбаев, Г.А. Джунусбекова, А.Х. Исабекова\*

Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней.  
Алматы, ул. Айтеке-би, 120, Республика Казахстан

**Цель.** Изучить эффективность применения петлевого диуретика торасемида в сравнении с фуросемидом в составе комбинированной терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

**Материал и методы.** В исследование были включены 136 больных (80 мужчин, 56 женщин) с ХСН 2-3 функционального класса (NYHA), находящихся на стационарном и амбулаторном лечении, проживающих в различных регионах Казахстана.

**Результаты.** В результате применения в составе комбинированной терапии петлевого диуретика торасемида отмечено более выраженное уменьшение отеочного синдрома, значимое уменьшение темпа дезадаптивного ремоделирования миокарда, в том числе повышение его систолической функции на 8,2%, улучшение качества жизни на 30,1% по сравнению с фуросемидом.

**Заключение.** Петлевой диуретик торасемид в составе комбинированной терапии благоприятно влияет на ремоделирование миокарда и улучшает качество жизни у больных ХСН 2-3 функционального класса.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, дезадаптивное ремоделирование, торасемид, качество жизни.

**Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(5):495-499**

**Clinical efficacy of loop diuretic torasemide in treatment of patients with chronic heart failure. Results of Kazakhstan multicenter study "POET"**

S.F. Berkinbaev, G.A. Dzhunusbekova, A.K. Isabekova\*

Institute of Cardiology and Internal Diseases. Aiteke-bi ul., 120, Almaty, Republic of Kazakhstan

**Aim.** To study the efficacy of loop diuretic torasemide compared with furosemide consisting of combination therapy in patients with chronic heart failure (CHF).

**Material and methods.** Inpatient and outpatient patients (n=136; 80 men and 56 women) with CHF class 2-3 (NYHA) living in different regions of Kazakhstan were included into the study.

**Results.** More pronounced decrease in edema syndrome, significant decrease in the rate of maladaptive myocardial remodeling, increase in systolic function by 8.2%, improving quality of life by 30.1% took place during combination therapy including loop diuretic torasemide compared with furosemide.

**Conclusion.** The loop diuretic torasemide consisting of combination therapy has a positive effect on myocardial remodeling and improves quality of life in patients with CHF class 2-3 (NYHA).

**Key words:** chronic heart failure, maladaptive heart remodeling, torasemide, quality of life.

**Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(5):495-499**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): isabekova.ah@mail.ru

Главным обоснованием для проведения работы явились данные сравнительного исследования TORIC (TOrasemide In Congestive Heart Failure), в котором сравнивали фиксированные дозы фуросемида (40 мг/сут) и торасемида (10 мг/сут) у 2 тыс больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1]. Применение торасемида оказалось предпочтительнее в отношении снижения функционального класса (ФК) ХСН и реже вызывало гипокалиемию. Именно поэтому проведение проекта «ПОЭТ» и внедрение в ежедневную практику альтернативного мочегонного препарата торасемида может иметь большое значение как для практикующих врачей, так и для пациентов с ХСН и отеочным синдромом.

Целью Республиканского проекта «ПОЭТ» явилась оценка эффективности применения в составе комбинированной терапии пациентов с ХСН петлевого ди-

уретика торасемида в сравнении с фуросемидом.

Задачами Республиканского проекта «ПОЭТ» являлись:

- внедрение в ежедневную клиническую практику врачей-кардиологов и терапевтов оптимальной диуретической терапии больных ХСН с отеочным синдромом с использованием петлевого диуретика торасемида.
- оценка динамики клинико-лабораторных показателей у больных ХСН с отеочным синдромом на фоне комбинированной терапии с включением торасемида – массы тела, ФК по NYHA, шкалы оценки клинического состояния (ШОКС; модификация Мареева В.Ю., 2000 [2]), Миннесотского опросника качества жизни [3], 6-минутного теста [4], показателей эхокардиографии (ЭХОКГ), калия крови.

## Материал и методы

Исследование «ПОЭТ» было проведено в период с января по май 2012 г. В исследование включены 136 пациентов (80 мужчин и 56 женщин) с ХСН 2-3 ФК (NYHA), проживающих в различных регионах Казахстана. В исследовании приняли участие 17 врачей-терапевтов и кардиологов. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИК и ВБ и проходило в соответствии с принципами Хельсинской

Сведения об авторах:

**Беркинбаев Салим Фахатович** – д.м.н., профессор, директор НИИК и ВБ МЗ Республики Казахстан

**Джунусбекова Гульнара Алдешовна** – д.м.н., доцент, зам. директора по кардиологии и последипломному образованию того же института

**Исабекова Асель Хозедиясовна** – к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела кардиологии того же института

декларации прав человека [5]. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения в исследование «ПОЭТ» явились: возраст старше 30 лет, наличие ХСН 2-3 ФК (NYHA), наличие отечного синдрома.

Критериями исключения из исследования явились: врожденные пороки сердца с нарушением гемодинамики; некорректированный порок клапанов сердца с нарушением гемодинамики; сахарный диабет; артериальная гипотония (систолическое артериальное давление (САД) < 100 мм рт.ст.); серьезные аритмии (синоатриальная или атриовентрикулярная блокада II или III степени); период беременности и лактации; СКФ < 30 мл/мин, подагра.

Согласно дизайну исследования на всех включенных в исследование пациентов на 1 визите заполнялась индивидуальная карта исследования, включавшая в демографические и антропометрические данные, ФК ХСН, наличие артериальной гипертензии (АГ) и ее длительность, наличие ишемической болезни сердца (ИБС; стенокардия и/или перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе), данные биохимического анализа крови, ЭХОКГ, теста с 6-минутной ходьбой, проводимое лечение, а также заполнялись ШОКС, Миннесотский опросник качества жизни больных ХСН. Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводился по формуле Cockcroft-Gault на основе уровня сывороточного креатинина [6].

Рандомизация пациентов проводилась методом конвертов. В дополнение к проводимой комбинированной терапии, которая не изменялась за время исследования, в качестве диуретика 91 больному (основная группа) был назначен торасемид (Триграмм, компания Santo, Member of Polpharma Group, Казахстан), а 40 пациентам (контрольная группа) – фуросемид (Фуросемид, ОАО «Биосинтез», Россия). У оставшихся 4-х больных вид принимаемого диуретика в индивидуальных картах исследования указан не был, поэтому их результаты в анализ не включались. Обследование и лечение представителей обеих клинических групп осуществлялось параллельно. Способ лечения был открытым для пациентов и слепым для специалистов, проводившим специальные инструментальные и лабораторные исследования. Стартовая доза торасемида составляла 5-10 мг/сут, фуросемида – 20-40 мг, далее дозы определялись лечащим врачом. Общая длительность исследования составила 1 мес.

На 2, 3 и 4 визитах оценивались динамика изучаемых показателей, эффективность и переносимость терапии, тактика дальнейшего лечения.

На пятом заключительном визите (через мес терапии) вновь определялась динамика изучаемых показателей, заполнялись шкала оценки клинического со-

стояния при ХСН, Миннесотский опросник качества жизни больных ХСН, результаты клинико-лабораторных исследований, теста с 6-минутной ходьбой, проводимое лечение.

Статистическая обработка полученных результатов производилась с использованием статистического пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Рассчитывали среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). Проверку выборок на соответствие нормальному распределению проводили методом трех сигм ( $\sigma - SD$ ) [7]. При проверке гипотезы о равенстве средних в двух независимых выборках использовали непарный критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения) и критерий Mann-Whitney (в случае закона распределения отличного от нормального). При сравнении показателей в двух зависимых выборках использовали параметрический парный критерий Стьюдента и непараметрический критерий Уилкоксона. Дискретные величины сравнивали по критерию  $\chi^2$  Pearson, коррекцию Yates применяли для таблиц сопряженности с 1-й степенью свободы (2x2). При сравнении набора частот в случае общего количества наблюдений менее 50 и количества наблюдений каждого варианта значения менее 7 использовали точный критерий Фишера. Данные представлены в виде  $M \pm \sigma$ . Значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Средний возраст пациентов ( $n=136$ ) составил  $62,3 \pm 9,9$  года (от 30 до 84 лет), средний индекс массы тела (ИМТ) –  $29,7 \pm 3,8$  кг/м<sup>2</sup>. ИБС имели 109 включенных в исследование больных (80,1%), АГ – 116 (85,3%) пациентов со средней длительностью заболевания  $9,5 \pm 5,9$  лет. Балльная оценка по ШОКС составила  $7,71 \pm 3,94$  баллов. Дистанция, проходимая пациентами за 6 мин составила  $206,46 \pm 72,82$  метра. Снижение СКФ < 60 мл/мин выявлено у 10 больных (7,35%). Средняя фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) составила  $44,4 \pm 11,2\%$ . Из 136 больных ХСН ингибиторы АПФ (ИАПФ) получали 111 пациентов (81,6%): рамиприл 29 (26,1%), лизиноприл – 25 (22,5%), фозиноприл – 22 (19,8%), эналаприл – 15 (13,5%), периндоприл 12 (10,8%), каптоприл – 5 (4,5%), зофеноприл – 3 (2,8%). Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) принимали 15 (11%) пациентов (их назначение было обусловлено, вероятнее всего, непереносимостью ИАПФ): лозартан – 5 (33,3%), валсартан – 4 (26,7%), кандесартан – 4 (26,7%), эпросартан – 2 (13,3%).

Бета-адреноблокаторы принимали 121 (88,9%) пациент: бисопролол – 81 (66,9%), карведилол – 17 (14%), небиволол – 13 (10,7%), метопролола тартрат – 10 (8,4%). Антагонисты рецепторов к альдостерону (спиронолактон) принимали 81 (59,6%) пациент,

Таблица 1. Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов сравниваемых групп

Параметр	Основная группа (n=91)	Контрольная группа (n=40)
Мужчины, n (%)	48 (52,7)	21 (52,5)
Возраст, лет	62,0±10,6	62,6±8,1
Вес, кг	82,5±14,0	86,6±11,3
ФК по NYHA	2,87±0,6	2,75±0,5
ИБС, n (%)	70 (76,9)	30 (75)
АГ, n (%)	73 (80,2)	32 (80)
Длительность АГ, лет	9,0±6,0	10,5±6,3
САД, мм рт.ст.	151,9±30,0	159±18,4
ДАД, мм рт.ст.	89,6±11,1	94,6±9,3*
ЧСС, уд/мин	89,5±19,3	85,9±16,5
ШОКС, баллы	7,68±3,8	8,0±3,2
МОКЖ, баллы	17,6±6,8	17,9±6,7
Калий крови, ммоль/л	4,2±0,5	4,5±0,5*
Натрий крови, моль/л	140,6±5,0	141,2±3,7
СКФ, мл/мин	90,8±29,5	98,8±32,6
Глюкоза крови, ммоль/л	5,3±1,0	5,5±1,5
ФВ ЛЖ, %	44,3±11,6	44,6±9,0
6-минутный тест, м	193,6±100,8	204,8±95,8

\*p&lt;0,05 по сравнению с противоположной группой

ФК – функциональный класс; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ЧСС – частота сердечных сокращений; ШОКС – шкала оценки клинического состояния; МОКЖ – Миннесотский опросник качества жизни; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

сердечные гликозиды – 56 (41,2%), омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты – 2 (1,47%) пациента. Статины применяли 102 (75%) пациента, антикоагулянты – 26 (17,6%), длительно действующие нитраты – 93 (68,4%), антиагреганты – 9 (93,4%), цитопротекторы – 17 (12,5%) пациентов. Проводимое лечение, кроме диуретической терапии, за время исследования не менялось. Средние используемые дозы торасемида в исследовании составили – 7,7±3,62 мг/сут, фуросемида – 34±2,78 мг/сут. Пациенты сравниваемых групп исходно не различались по основным изучаемым показателям (табл. 1) и частоте получаемых основных лекарственных препаратов для лечения ХСН. Анализ в динамике клинических характеристик больных ХСН по группам (табл. 2) показал значимое снижение в обеих группах ФК по NYHA, уровня САД и ДАД, ЧСС, величин шкалы ШОКС и Миннесотского опросника качества жизни, уровня натрия, дистанции в тесте 6-минутной ходьбы.

Опрос пациентов показал, что качество жизни пациентов, принимавших торасемид, к концу периода наблюдения повысилось на 30,1% и составило 54,2±5,7 баллов, что на 13,6% выше по сравнению с контрольной

группой (p<0,05). Проведенный нами 6-минутный тест ходьбы показал повышение толерантности к физической нагрузке (ТФН) на 22,3%, тогда как в контрольной группе данный показатель увеличился через 1 мес на 11,3% (с 274,8±95,8 м до 305,8±99,0 м; табл. 2).

По шкале оценки клинического состояния среднее число баллов у исследуемых пациентов в группе торасемида достоверно снизилось на 50% (с 7,68±3,8 баллов до 3,84±1,5 баллов p<0,05 (табл. 2). В контрольной группе данный показатель снизился на 31,2%. В основной группе пациентов с ХСН отмечено значимое уменьшение веса при отсутствии такового на фоне применения фуросемида.

Из показателей ЭХОКГ (табл. 3) установлено значимое повышение систолической функции левого желудочка на 8,2% в основной группе при отсутствии изменений в контроле. При оценке результатов переносимости и эффективности терапии по группам выявлено значимое преобладание лиц с хорошей переносимостью, меньшая частота пациентов с плохой переносимостью терапии в основной группе, а также преобладание больных ХСН, отметивших хорошую эффективность терапии (табл. 4).

## Обсуждение

Вышеуказанные различия отражают преобладающий диуретический эффект торасемида в сравнении с фуросемидом, обусловленный, согласно данным литературы, более высокой биодоступностью торасемида, в связи с его выраженными липофильными свойствами, чем у фуросемида (в среднем 80% и 53% соответственно), что и определяет весьма стойкий диуретический эффект. При этом торасемид, как и фуросемид также связывается с альбумином, однако сила данной связи значительно слабее, чем у фуросемида [8]. В эксперименте было доказано, что торасемид обладает большей, по сравнению с фуросемидом, способностью увеличивать экскрецию натрия с мочой при снижении сывороточной концентрации альбумина [9]. Торасемид также оказывает более длительное по времени мочегонное действие, чем фуросемид, т.к. период его полувыведения (3-5 час при пероральном и внутривенном введении) превосходит таковой у фуросемида (около 1 час) [8, 10]. С этим же обстоятельством связано и отсутствие у торасемида так называемого рикошетного эффекта в виде уменьшения экскреции ионов натрия после прекращения действия диуретика до уровня ниже исходного, что стимулирует новый «виток» задержки жидкости, требуя повторных доз препарата [11, 12]. Следует также добавить, что, в отличие от фуросемида, фармакокинетические свойства торасемида практически не меняются в зависимости от приема пищи: не происходит существенное изменение абсорбции, периода полувыведения и почечного клиренса [13]. Не-

Таблица 2. Динамика клинических показателей больных ХСН в группах

Параметр	Основная группа (n=91)		Контрольная группа (n=40)	
	Исходно	Через 1 мес	Исходно	Через 1 мес
Вес, кг	82,5±14,0	77,6±12,8*	86,6±11,3	82,5±10,4*†
ФК по NYHA	2,87±0,6	2,1±0,7*	2,75±0,5	2,0±0,9*
САД, мм рт.ст.	151,9±30,0	126,9±12,6*	159±18,4	129,9±12,9*
ДАД, мм рт.ст.	89,6±11,1	78,3±6,9*	94,6±9,3†	80,4±9,8*
ЧСС, уд/мин	89,5±19,3	70,1±7,3*	85,9±16,5	72,7±7,7*
ШОКС, баллы	7,68±3,8	3,84±1,5*	8,0±3,2	5,5±2,2*†
МОКЖ, баллы	77,6±6,8	54,2±5,7*	76,9±6,7	64,2±4,9*†
Тест 6-минутной ходьбы, м	273,6±100,8	334,5±124,7*	274,8±95,8	305,8±99,0*
Калий, ммоль/л	4,2±0,5	4,1±0,5	4,5±0,5†	4,24±0,4*
Натрий, ммоль/л	140,6±5,0	137,2±3,8*	141,2±3,7	137,3±4,8*
СКФ, мл/мин	90,8±29,5	97,7±29,5	98,8±32,6	98,1±37,3
Глюкоза, ммоль/л	5,3±1,0	4,85±0,6*	5,5±1,5	5,18±0,8†

\*p<0,05 по сравнению с исходным значением в той же группе; †p<0,05 по сравнению с аналогичным значением в противоположной группе  
 ФК – функциональный класс; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ЧСС – частота сердечных сокращений; ШОКС – шкала оценки клинического состояния; МОКЖ – Миннесотский опросник качества жизни; СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Таблица 3. Динамика показателей ЭХОКГ больных ХСН в группах

Параметр	Основная группа (n=91)		Контрольная группа (n=40)	
	Исходно	Через 1 мес	Исходно	Через 1 мес
ЛП, см	4,47±0,90	4,2±0,87*	4,5±0,97	4,6±0,99†
КДР, см	5,9±1,4	5,8±0,98	5,9±0,98	6,1±0,79
КСР, см	4,65±1,19	4,6±1,07	4,5±1,03	4,9±1,06
КСО, мл	95,1±64,6	83,3±54,4	87,0±48,7	101,0±62,82
КДО, мл	163,2±78,12	147,8±74,77	158,3±73,96	159,8±75,71
ФВ ЛЖ, %	44,3±11,6	47,9±10,93*	44,6±9,02	44,4±10,32

\*p<0,05 по сравнению с исходным значением в той же группе; †p<0,05 по сравнению с аналогичным значением в противоположной группе  
 ЛП – левое предсердие; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; КСО – конечный систолический объем; КДО – конечный диастолический объем; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

Таблица 4. Переносимость и эффективность терапии в группах

Показатели		Основная группа (n=91)	Контрольная группа (n=40)
		Переносимость терапии	хорошая
	удовлетворительная	42 (46,2%)	24 (60%)
	плохая	0*	3 (7,5%)
Эффективность терапии	хорошая	79 (86,8%)*	26 (65%)
	удовлетворительная	12 (13,2%)	14 (35%)
	неудовлетворительная	-	-

\*p<0,05 по сравнению с противоположной группой

маловажное значение имеет и то, что торасемид сохраняет свойства диуретика, существенно увеличивающего мочевую экскрецию натрия, при стойком ухудшении фильтрационной функции почек, которое нередко отмечается у больных ХСН [14]. Ведь хорошо известен феномен «застойной» почки, появление признаков которого почти всегда отражает тяжесть ХСН [15]. Также изменение почечной функции у пациентов с ХСН нередко бывает связано с нарушениями водно-электролитного гомеостаза и/или ятрогенными причинами

(антибактериальные и противогрибковые препараты, нестероидные противовоспалительные средства, рентгеноконтрастные агенты, ИАПФ, петлевые и тиазидовые диуретики в больших дозах, сердечные гликозиды) [15].

Аналогичная динамика отмечена в отношении шкалы ШОКС, отражающей выраженность у больного с ХСН 10 основных симптомов заболевания – через мес терапии выявлено значимо меньшее количество баллов по симптомам ХСН на фоне комбинированной терапии с включением торасемида по сравнению с фуросемидом.

Анализ динамики показателей Миннесотского опросника качества жизни больного с ХСН также продемонстрировал значимое снижение баллов в основной группе, что демонстрирует улучшение возможностей пациента за последний мес в сравнении с терапией фуросемидом. Подобные результаты были отмечены в крупном рандомизированном исследовании PEACH (PharmaEconomic Assessment of torasemide and furosemide in the treatment of patients with Congestive Heart failure), в котором сравнивали влияние торасемида и фуросемида на клинические исходы и качество жизни у больных с ХСН II-III ФК [16]. Продолжительность лечения составляла 6 мес. Различий в эффективности двух препаратов в отношении ФК ХСН, частоты госпитализаций и смертности не обнаружено. Несмотря на большую стоимость лечения торасемидом, оно было экономически не менее эффективным, чем лечение фуросемидом. Причиной этого была большая стоимость госпитализаций и визитов к врачу больных, применявших фуросемид. Торасемид оказывал более выраженное благоприятное влияние на качество жизни больных ХСН.

В другом проспективном рандомизированном исследовании K. Muller и соавт. сопоставили влияние торасемида и фуросемида на качество жизни и частоту госпитализаций у 237 больных ХСН. Лечение продолжали в течение 9 мес. Терапия торасемидом обеспечивала более значительное снижение ФК ХСН и улучшение качества жизни больных, хотя частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности достоверно не отличалась между группами [17].

Вызывает интерес также динамика уровня калия крови на фоне лечения пациентов с ХСН. При отсутствии исходной сопоставимости групп по данному показа-

телю – уровень калия до начала лечения был выше в группе фуросемида, но, однако спустя мес терапии значимо большее снижение калия крови отмечено также в группе фуросемида. При этом значимого снижения калия крови в группе торасемида не выявлено. По данным литературы калийуретический эффект торасемида значительно ниже, чем у фуросемида в эквивалентных натрийуретических (диуретических) дозах. Это объясняется отсутствием у торасемида так называемого вторичного действия на проксимальные канальцы [18], а также способностью торасемида угнетать альдостероновые рецепторы в не меньшей мере, чем спиронолактон [19, 20].

## Заключение

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью II-III функционального класса по NYHA на фоне комбинированной терапии с включением петлевого диуретика торасемида в сравнении с фуросемидом отмечено значимо лучшее уменьшение выраженности отеочного синдрома, снижение клинических проявлений ХСН по ШОКС, лучшие показатели качества жизни, меньшее влияние на уровень калия крови, а также значимое уменьшение темпа дезадаптивного ремоделирования миокарда. Кроме того, в основной группе больных ХСН отмечена лучшая переносимость и эффективность комбинированной терапии с включением торасемида в сравнении с фуросемидом.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующих раскрытия в данной статье.

## Литература

- Juan Cosínal., Díezb J. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4 (4): 507-13.
- National guidelines of SSHF, RCS and RSMST for diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). Available at: [http://upload.ossn.ru/medialibrary/574/574223742687ee0c61b85db0115308be/SSHF\\_Guidelines\\_rev.4.0.3.pdf](http://upload.ossn.ru/medialibrary/574/574223742687ee0c61b85db0115308be/SSHF_Guidelines_rev.4.0.3.pdf). Accessed by 10/10/2014. Russian (Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Доступно на: [http://upload.ossn.ru/medialibrary/574/574223742687ee0c61b85db0115308be/SSHF\\_Guidelines\\_rev.4.0.3.pdf](http://upload.ossn.ru/medialibrary/574/574223742687ee0c61b85db0115308be/SSHF_Guidelines_rev.4.0.3.pdf). Проверено 10.10.2014).
- Rector Th., Cohn J. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: Reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. *Am Heart J* 1992; 124 (4): 1017-24.
- Belenkov YN, Mareev VY On the classification of congestive heart failure at the turn of the century. *Serdchnaya Nedostatocnost' 2000*; 2 (3): 88-90. Russian (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. К вопросу о классификации хронической сердечной недостаточности на рубеже веков. *Сердечная Недостаточность 2000*; 2(3): 88-90).
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. 52nd WMA General Assembly; 2004. Available at: <http://www.wma.net/e/policy/pdf/17c.pdf>. Accessed by 10.10.2014.
- Kobalava ZD, Villevalde SV, Moiseev VS. The value of different methods of evaluation of renal function to stratify cardiovascular risk. *Kardiologiya 2007*; 47 (12): 74-80. Russian (Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Моисеев В.С. Значение различных методов оценки функционального состояния почек для стратификации сердечно-сосудистого риска. *Кардиология 2007*; 47(12): 74-80).
- Lapich SN, Chubenko AV, Babich PNU Statistical methods in biomedical research using Excel. Kiev: Morion; 2001. Russian (Лпич С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морион; 2001).
- Friedel H., Buckley M. Torasemide. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential. *Drugs* 1991; 41(1): 81-103.
- Kim E.J., Lee M.G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous torasemide in mutant N-gase analbuminetic rats. *Biopharm. Drug Dispos* 2003; 24(1): 27-35.
- Hall WD. Abnormalities of kidney function as a cause and a consequence of cardiovascular disease. *Am J Med Sci* 1999; 317: 176-82.
- Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Co Cardiol* 1992; 20: 248-54.
- Carrie BJ, Hillberman M, Schroeder JS, Myers BD. Albuminuria and the permselective properties of the glomerulus in cardiac failure. *Kidney Int* 1980; 17: 507-14.
- Chow KM, Szeto CC, Wong TY et al. Risk factors for thiazide-induced hyponatraemia. *QJM* 2003; 96 (12): 911-7.
- Kittleson M, Hurwitz S, Shah MR et al. Development of circulatory-renal limitations to angiotensin-converting enzyme inhibitors identifies patients with severe heart failure and early mortality. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (11): 2029-35.
- Mukhin NA, Fomin VV, Moiseev SV, Khamkoev MS. Chronic heart failure and kidney disease: prospects for treatment. *Consilium Medicum* 2008; 9: 69-74. Russian (Мухин Н.А., Фомин В.В., Моисеев С.В., Хамкоева М.С. Хроническая сердечная недостаточность и поражение почек: перспективы лечения. *Consilium Medicum* 2008; 9: 69-74).
- Noe L.L., Vreeland M.G., Pezzella S.M., Trotter J.P. A pharmaco-economic assessment of torasemide and furosemide in the treatment of patients with congestive heart failure. *ClinTher* 1999; 21(5): 854-6.
- Muller K, Gamba G, Jaquet F et al. 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.
- Puschett J.B. Pharmacological classification and renal actions of diuretic. *Cardiology* 1994; 84 (Suppl 2): 4-13.
- Uchida T., Yamanaga K., Kido H. Diuretic and vasodilating actions of torasemide. *Cardiology* 1994; 84 (Suppl 3): 14-7.
- Uchida T., Yamanaga K., Nishikawa M. et al. Antialdosterone effects of torasemide. *Eur J Pharm* 1991; 205: 145-50.

Поступила: 14.08.2014  
Принята в печать: 07.10.2014