

Новые диуретические препараты в лечении артериальной гипертензии

А.В. Мелехов, Е.Е. Рязанцева

Мочегонные средства – высокоэффективный, безопасный и недорогой класс гипотензивных препаратов. Петлевые диуретики в гипертензиологии традиционно использовали для купирования гипертонического криза, при рефрактерной артериальной гипертензии, а также при лечении пациентов с сопутствующим застоем или снижением почечной функции. Новые представители этой группы характеризуются меньшим влиянием на уровень электролитов, лучше переносятся пациентами и способны замедлять поражение органов-мишеней, что делает возможным их применение для рутинной терапии артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фармакотерапия, мочегонные, петлевые диуретики, торасемид.

Диуретики являются краеугольным камнем в лечении артериальной гипертензии (АГ) с конца 1950-х годов. В рекомендациях JNC-7 (The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, США, 2003), рекомендациях NICE (National Institute for Health and Care Excellence, Великобритания, 2013) и Всемирной организации здравоохранения/Международного общества по артериальной гипертензии мочегонные средства названы препаратами выбора для стартовой монотерапии АГ [1–3]. В отечественных и обновленных европейских рекомендациях (2013 г.) признается одинаковая эффективность всех основных групп гипотензивных средств, вследствие чего выбирать препарат рекомендуется исходя из имеющейся клинической ситуации с учетом возможных побочных эффектов [4, 5]. Для облегчения выбора представлена таблица, в которой указаны преимущественные показания для назначения того или иного лекарственного средства. Согласно этой таблице диуретики в первую очередь показаны пожилым пациентам, лицам негроидной расы, а также при хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Диуретики рационально комбинировать с большинством других групп антигипертензивных препаратов, что составляет прочную основу для комбинированной терапии. Согласно отечественным и последним европейским рекомендациям мочегонные средства можно сочетать с любыми группами гипотензивных средств (рисунок) [4, 5]. Наиболее оправданным является сочетание диуретиков с нейрогуморальными блокаторами (ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)/блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА), β-блокаторами), поскольку

увеличение диуреза и натрийуреза активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), а это может быть нивелировано ИАПФ или β-блокаторами.

Важное значение диуретиков подчеркивает тот факт, что рефрактерной (т.е. устойчивой к терапии) считают АГ, сохраняющуюся, несмотря на комбинированную терапию тремя группами гипотензивных средств, в состав которой обязательно входит диуретик. В этом отношении интересно, что последовательная блокада нефрона путем назначения калийсберегающих и петлевых диуретиков превосходит по степени снижения артериального давления (АД) ренин-ангиотензиновую блокаду, достигаемую при помощи ИАПФ и β-блокаторов за счет форсированного натрийуреза [6]. Таким образом, у пациентов с рефрактерной АГ прием петлевых диуретиков может быть предпочтительнее, чем прием препаратов других групп.

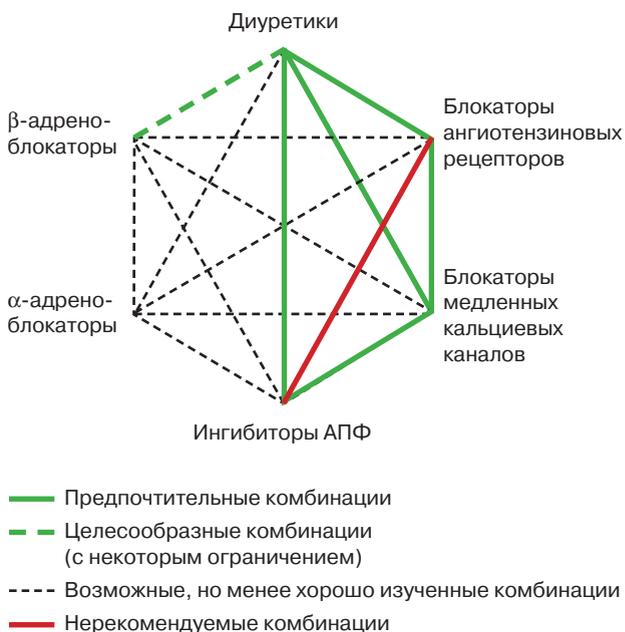


Схема рационального комбинирования гипотензивных препаратов [5]. АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

Кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва.

Александр Всеволодович Мелехов – канд. мед. наук, доцент.

Екатерина Евгеньевна Рязанцева – ординатор кафедры.

Существует предположение, что эффективность диуретиков у некоторых пациентов может быть генетически детерминирована. В медико-генетическом исследовании удалось не только выявить генетическую предрасположенность к АГ и идентифицировать возможные ответственные за это гены, но и обнаружить однонуклеотидный полиморфизм, отвечающий за чувствительность к действию петлевых диуретиков у пациентов разной расовой принадлежности [7]. Этим объясняется тот факт, что у афроамериканцев на фоне приема петлевых диуретиков в значительно большей степени снижается систолическое и диастолическое АД. Таким образом, можно утверждать, что в популяции существует прослойка лиц, для которых использование именно петлевых диуретиков будет наиболее эффективным.

Классификация мочегонных препаратов основана на механизмах действия, влиянии на кислотно-основное равновесие, скорости наступления и длительности эффекта. Диуретики подразделяются на петлевые, тиазидные и тиазидоподобные, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы почечных эпителиальных натриевых каналов (непрямые антагонисты альдостерона (АА), часто называемые калийсберегающими диуретиками), ингибиторы карбоангидразы, осмотические диуретики.

Основные группы мочегонных средств, их стартовые и максимальные суточные дозы представлены в таблице.

В лечении АГ каждая группа мочегонных средств занимает определенное место. У пациентов с мягкой или умеренной АГ и отсутствием значимых метаболических нарушений эффективными являются тиазидные диуретики. Мочегонное действие у тиазидов менее выраженное, чем у петлевых диуретиков, при этом на фоне их приема даже в качестве монотерапии нередко удается добиться целевых уровней АД. Важно помнить, что при длительном их применении в высоких дозах проявляются такие побочные эффекты, как повышение уровня мочевой кислоты, гипергликемия, гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия.

Антагонисты альдостерона представляют собой отдельную группу среди всех мочегонных средств, так как оказывают выраженное влияние на нейрогуморальное звено патогенеза заболеваний. Спиринолактон ингибирует активность альдостерона, одного из ключевых звеньев РААС, действие которого заключается в увеличении реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах, что приводит к задержке жидкости, увеличению объема циркулирующей крови (ОЦК) и повышению АД. Это свойство позволяет успешно применять АА у пациентов с ХСН, портальной гипертензией, АГ [8].

Значимым эффектом, ограничивающим применение АА, является гиперкалиемия. В связи с этим с особой осторожностью АА следует назначать больным с высоким риском электролитных нарушений (с сахарным диабетом, хронической диареей, пожилого возраста и т.п.), и в первую очередь больным с заболеваниями почек. В процессе

Основные диуретические препараты в лечении АГ

Тип диуретика	Действующее вещество	Доза, мг	
		стартовая	максимальная
Тиазидные и тиазидоподобные	Хлорталидон	12,5–15,0	100,0–120,0
	Гидрохлоротиазид	12,5	50,0–75,0
	Индапамид	1,25	5,0
	Индапамид SR	1,5	5,0
Петлевые	Фуросемид	20,0–40,0	200,0–500,0
	Буметанид	0,5–1,0	5,0–10,0
	Этакриновая кислота	50,0	100,0–200,0
	Торасемид	2,5–5,0	100,0–200,0
	Торасемид SR	5,0	40,0
Калийсберегающие	Спиринолактон	25,0	400,0
	Эплеренон	50,0	100,0
Ингибиторы карбоангидразы	Диакарб	125,0–250,0	500,0

Обозначения: SR (sustained release) – замедленного высвобождения.

лечения необходимо регулярно мониторировать электролитный состав плазмы крови, чтобы избежать тяжелых осложнений.

Петлевые диуретики доказали свою важную роль в терапии пациентов с ХСН. Благодаря своему мощному диуретическому эффекту они позволяют быстро и эффективно удалить из организма больного лишнюю жидкость, а значит, уменьшить симптомы недостаточности кровообращения. Ранее считалось, что краткость и выраженность мочегонного эффекта петлевых диуретиков препятствуют их применению для ежедневной гипотензивной терапии. Большие опасения вызывал риск развития серьезных электролитных расстройств. Эти препараты использовались по большей части при неотложных состояниях, возникающих на фоне резкого повышения АД (гипертонические кризы, в основном осложненные отеком легких и левожелудочковой недостаточностью, отеком мозга). При внутривенном введении петлевые диуретики оказывают быстрое вазодилатирующее действие, в результате чего преднагрузка снижается еще до наступления диуретического эффекта, что с успехом используется в лечении отека легких [9].

Однако было установлено, что для определенных категорий пациентов петлевые диуретики не менее эффективны, а иногда и более предпочтительны, чем тиазидные. Это было подтверждено в исследовании, посвященном применению мочегонных средств (фуросемид и гидрохлоротиазид) у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) [10]. Степень снижения АД на фоне приема обоих препаратов была одинакова, при этом различий в натрийурезе не наблюдалось.

У таких больных развитие сердечно-сосудистых заболеваний происходит значительно быстрее, а выбор гипотензивных средств ограничен снижением почечной функции в связи с серьезными электролитными нарушениями, анемией и высоким уровнем азотистых шлаков. При этом имеются данные, что в качестве второй линии гипотензивной терапии (после ИАПФ/БРА) у больных с ХБП петлевые диуретики по эффективности не уступают антагонистам кальция [11]. К сожалению, на конечных стадиях ХБП, когда начинают развиваться нарушения кальциево-фосфорного обмена, применять петлевые диуретики следует с особой осторожностью. Есть данные, что они могут ускорить развитие вторичного гиперпаратиреоза и гиперкальциемии за счет влияния на кальцийурез [12].

Важным параметром при выборе антигипертензивного препарата является его способность замедлять прогрессирование поражения органов-мишеней. В первую очередь это касается гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ), так как она вызывает развитие диастолической дисфункции и впоследствии ХСН. Было выявлено, что назначение фуросемида пациентам с АГ и ХБП вызывает снижение индекса массы миокарда ЛЖ независимо от степени снижения АД [13]. Предположительно, этот эффект объясняется улучшением объемных показателей внутрисердечной гемодинамики и снижением преднагрузки на миокард.

Развитие вторичной подагры на фоне приема диуретиков (как петлевых, так и тиазидных) – одна из серьезных проблем, с которыми приходится сталкиваться врачу при их назначении [14]. Молекулярный механизм диуретик-индуцированной гиперурикемии изучен плохо. Известно, что фуросемид и буметанид нарушают транспорт мочевой кислоты в почечных канальцах с помощью анионных переносчиков hURAT1 (human urate transporter 1 – человеческий транспортер уратного аниона 1), однако насколько это связано с развитием гиперурикемии, до конца не ясно [15]. В развитии вторичной подагры важную роль также может играть генетическая предрасположенность [16]. Возможно, в будущем перед назначением диуретиков для отбора лиц со склонностью к нарушению обмена мочевой кислоты будет проводиться предварительное генотипирование пациентов. Нарушения обмена мочевой кислоты наблюдаются не у всех больных, принимающих мочегонные препараты, а наиболее эффективным способом преодоления этого побочного эффекта служит контроль уровня мочевой кислоты: как с помощью диетотерапии, так и путем назначения урикозурических препаратов. Было установлено, что адекватный контроль урикемии предотвращает развитие подагры [14].

В последние годы среди практических врачей набирает популярность новый представитель группы петлевых диуретиков – торасемид, разработанный в 1980-х годах в качестве альтернативы фуросемиду. Наряду с мощным диуретическим действием он обладает благоприятным

метаболическим профилем, что позволяет использовать его и при лечении АГ. Эффективность торасемида в качестве гипотензивного препарата изучалась, в частности, в многоцентровом открытом исследовании, включавшем 5102 больных АГ, в котором сравнивали влияние торасемида в виде монотерапии и в комбинациях с другими гипотензивными препаратами на пульсовое АД – независимый фактор риска смерти при сердечно-сосудистых заболеваниях [17]. Стартовая доза торасемида у пациентов с впервые диагностированной АГ (46,1%) составляла 5 мг/сут с последующим повышением дозы при необходимости до 10 мг/сут через 6 и 12 нед лечения. После 6 мес на фоне приема торасемида в обеих группах (как в случае монотерапии, так и при использовании комбинации) пульсовое АД достоверно снижалось [18].

Кроме того, в открытом неконтролируемом исследовании, включавшем 3074 больных с неосложненной АГ, на фоне приема торасемида целевой уровень АД был достигнут у 42,4% больных [19]. Снижение систолического АД <140 мм рт. ст. и диастолического АД <90 мм рт. ст. наблюдалось у 44,3 и 84,7% больных соответственно. Переносимость торасемида была хорошей: только у 1,04% больных были отмечены такие побочные эффекты, как головная боль, головокружение или тошнота. В конце исследования не наблюдалось значимых изменений метаболических показателей или уровня электролитов в крови по сравнению с исходными.

Вопреки распространенному мнению, побочные реакции при приеме петлевых диуретиков наблюдаются не часто. Торасемид в меньшей, чем другие петлевые диуретики, степени вызывает электролитные и метаболические нарушения. В исследовании, посвященном частоте развития нежелательных эффектов у пациентов с АГ, только у 3 из 18 больных были зарегистрированы жалобы на головокружение и нарушение зрения в ответ на прием торасемида, при этом препарат был отменен только в одном случае [20]. Предполагаемые генетические различия в клиренсе торасемида заставляют чаще ожидать развития неблагоприятных реакций у женщин [21]. Вследствие того, что риск развития побочных эффектов носит дозозависимый характер, петлевые диуретики, в частности торасемид, при АГ желателно применять в небольших дозах в рамках комбинированной гипотензивной терапии [22]. При мягкой АГ монотерапия малыми дозами торасемида может хорошо переноситься и эффективно снижать АД, при этом существуют данные, что гипотензивный эффект препарата в большей степени проявляется при назначении его в вечерние часы [23].

Несмотря на выраженное гипотензивное действие петлевых диуретиков, подтверждений их положительного влияния на отдаленный прогноз у больных АГ пока не получено [24]. Однако ситуация вполне может измениться, как это произошло с использованием торасемида при ХСН: в мас-

штабном исследовании TORIC (TOrasemide In Congestive Heart Failure) было подтверждено его положительное влияние на отдаленный прогноз у больных с ХСН [25]. В группе торасемида наблюдалось достоверное уменьшение общей и сердечно-сосудистой смертности ($p < 0,05$). Не исключено, что схожие результаты в перспективе могут быть получены и для пациентов с АГ. Помимо диуретического эффекта как такового торасемид обладает рядом дополнительных свойств, в том числе антиальдостероновым и вазодилатирующим действием, а также способностью влиять на процессы ремоделирования миокарда, что в совокупности способно изменить прогноз пациентов с АГ [26–28].

В последние годы гипертрофия миокарда и, как результат, замещение мышечных волокон соединительной тканью рассматриваются как основная предпосылка к развитию сердечных аритмий. Полагают, что фиброзу подвергаются не только сократительные волокна, но также участки проводящих путей и пейсмекерные области. Это создает все условия для формирования очагов эктопической активности, развития блокад проведения и замыкания кругов re-entry [29]. Таким образом, борьба с миокардиальным фиброзом может быть расценена как одна из целей лечения больных АГ, поскольку способна изменить их прогноз через защиту от жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости.

Были получены данные, что на фоне лечения торасемидом происходит достоверное уменьшение конечного диастолического объема ЛЖ [30]. Это позволило предположить, что помимо закономерного уменьшения ОЦК торасемид способен предотвращать процесс ремоделирования миокарда благодаря его способности уменьшать активацию проколлаген-I-карбоксипротеиназы, что приводит к замедлению фиброза стенки ЛЖ [31]. В дальнейшем торасемид продемонстрировал способность замедлять миокардиальный фиброз, который рано развивается у пациентов с АГ и ХБП [12].

Наиболее перспективным при АГ выглядит применение особой фармакологической формы торасемида – препарата Бритомар. Его важной характеристикой является наличие камедьсодержащей оболочки, которая замедляет высвобождение действующего вещества (торасемид замедленного высвобождения), что уменьшает колебания его концентрации в крови и, следовательно, обеспечивает более стабильный и длительный эффект. Благодаря этому становится возможным избежать резких колебаний объема мочеиспускания и электролитного дисбаланса.

По эффективности гипотензивного действия Бритомар не уступает обычному торасемиду. Выполнено двойное слепое рандомизированное исследование, включавшее 442 пациента с впервые развившейся АГ I–II степени, у которых ранее назначенная монотерапия гипотензивным препаратом была неэффективной или отмечалась плохая переносимость гипотензивных средств [32]. Пациенты были поровну разделены на две группы (торасемид замед-

ленного высвобождения и обычный торасемид) и в течение 12 нед принимали соответствующий диуретик в дозе 5–10 мг/сут. Полученные результаты показали, что средние уровни снижения диастолического и систолического АД в обеих группах достоверно не различались. При этом количество больных, у которых были достигнуты целевые уровни АД, было достоверно большим в группе Бритомара (63,9%, 117 из 183 больных), чем в группе обычного торасемида (51,3%, 101 из 197 больных), т.е. основная цель лечения достигалась на 25% чаще. Это было подтверждено также при суточном мониторинговании АД в случайной выборке из 100 пациентов [32].

Таким образом, мочегонные средства были и остаются одним из важнейших классов гипотензивных препаратов. Петлевые диуретики эффективно используют как в рутинной терапии АГ, так и в особых случаях: для купирования гипертонического криза, при рефрактерной АГ, а также в рамках лечения коморбидных заболеваний. Новые представители этой группы характеризуются меньшим влиянием на баланс электролитов, а значит, лучше переносятся пациентами. Кроме того, они обладают рядом дополнительных эффектов, замедляя прогрессирование поражения органов-мишеней и предотвращая развитие серьезных осложнений.

Список литературы

1. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al.; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure // *Hypertension*. 2003. V. 42. № 6. P. 1206–1252.
2. Jaques H.; National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE guideline on hypertension // *Eur. Heart J*. 2013. V. 34. № 6. P. 406–408.
3. Whitworth J.A.; World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension // *J. Hypertens*. 2003. V. 21. № 11. P. 1983–1992.
4. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов // *Кардиоваск. тер. и профилактика*. 2008. № 7(6). Прилож. 2.
5. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension // *Blood Press*. 2014. V. 23. № 1. P. 3–16.
6. Bobrie G., Frank M., Azizi M. et al. Sequential nephron blockade versus sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study // *J. Hypertens*. 2012. V. 30. № 8. P. 1656–1664.
7. de Las Fuentes L., Sung Y.J., Schwander K.L. et al. The role of SNP-loop diuretic interactions in hypertension across ethnic groups in HyperGEN // *Front. Genet*. 2013. V. 4. P. 304.
8. Jeunemaitre X., Chatellier G., Kreft-Jais C. et al. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension // *Am. J. Cardiol*. 1987. V. 60. № 10. P. 820–825.
9. Biddle T.L., Yu P.N. Effect of furosemide on hemodynamics and lung water in acute pulmonary edema secondary to myocardial infarction // *Am. J. Cardiol*. 1979. V. 43. № 1. P. 86–90.

10. Dussol B., Moussi-Frances J., Morange S. et al. A pilot study comparing furosemide and hydrochlorothiazide in patients with hypertension and stage 4 or 5 chronic kidney disease // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2012. V. 14. № 1. P. 32–37.
11. Takenaka T., Uchida K., Kojima E. et al. Amlodipine and loop diuretics as the second anti-hypertensive medication for the treatment of hypertension with chronic kidney diseases // Clin. Exp. Hypertens. 2011. V. 33. № 4. P. 210–215.
12. Isakova T., Anderson C.A., Leonard M.B. et al.; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Diuretics, calciuria and secondary hyperparathyroidism in the Chronic Renal Insufficiency Cohort // Nephrol. Dial. Transplant. 2011. V. 26. № 4. P. 1258–1265.
13. Zamboli P., De Nicola L., Minutolo R. et al. Effect of furosemide on left ventricular mass in non-dialysis chronic kidney disease patients: a randomized controlled trial // Nephrol. Dial. Transplant. 2011. V. 26. № 5. P. 1575–1583.
14. McAdams DeMarco M.A., Maynard J.W., Baer A.N. et al. Diuretic use, increased serum urate levels, and risk of incident gout in a population-based study of adults with hypertension: the Atherosclerosis Risk in Communities cohort study // Arthritis Rheum. 2012. V. 64. № 1. P. 121–129.
15. Enomoto A., Kimura H., Chairoungdua A. et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels // Nature. 2002. V. 417. P. 447–452.
16. McAdams DeMarco M.A., Maynard J.W., Baer A.N. et al. A urate gene-by-diuretic interaction and gout risk in participants with hypertension: results from the ARIC study // Ann. Rheum. Dis. 2013. V. 72. № 5. P. 701–706.
17. Temelkova-Kurkschiev T.S., Kurkschiev D.P., Vladimirova-Kitova L.G. et al. Pulse pressure is a strong predictor of cardiovascular risk: data of the risk factors in impaired glucose tolerance for atherosclerosis and diabetes and the Sofia Metabolic Syndrome studies // Folia Med. (Plovdiv). 2009. V. 51. № 1. P. 34–41.
18. Coca A.; the PULPRES. Effect of torasemide in monotherapy or associated to other antihypertensive drugs on pulse pressure in essential hypertension // Am. J. Hypertens. 2002. V. 15. № S3. P. 113A–114A.
19. Coca A.; ANTORCHA Study Investigator. Long-term blood pressure control and metabolic disorders induced by torasemide in hypertension // Am. J. Hypertens. 2001. V. 14. № S1. P. 116A.
20. Khurshid F., Aqil M., Alam M.S. et al. Monitoring of adverse drug reactions associated with antihypertensive medicines at a university teaching hospital in New Delhi // Daru. 2012. V. 20. № 1. P. 34.
21. Werner U., Werner D., Heinbüchner S. et al. Gender is an important determinant of the disposition of the loop diuretic torasemide // J. Clin. Pharmacol. 2010. V. 50. № 2. P. 160–168.
22. Hua C.X., Hua L., Li N. et al. Efficacy of monotherapy with 15 anti-hypertensive agents in treating essential hypertension assessed by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring // Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. 2007. V. 29. № 6. P. 792–796.
23. Hermida R.C., Ayala D.E., Mojón A. et al. Comparison of the effects on ambulatory blood pressure of awakening versus bedtime administration of torasemide in essential hypertension // Chronobiol. Int. 2008. V. 25. № 6. P. 950–970.
24. Musini V.M., Rezapour P., Wright J.M. et al. Blood pressure lowering efficacy of loop diuretics for primary hypertension // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. № 8. CD003825.
25. Cosin J., Diez J. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study // Eur. J. Heart Fail. 2002. V. 4. № 4. P. 507–513.
26. Uchida T., Yamanaga K., Nishikawa M. et al. Anti-aldosterone effect of torasemide // Eur. J. Pharmacol. 1991. V. 205. № 2. P. 145–150.
27. Yamato M., Sasaki T., Honda K. et al. Effects of torasemide on left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure // Circ. J. 2003. V. 67. № 5. P. 384–390.
28. Uchida T., Yamanaga K., Kido H. et al. Diuretic and vasodilating actions of torasemide // Cardiology. 1994. V. 84. Suppl. 2. P. 14–17.
29. Karagueuzian H.S. Targeting cardiac fibrosis: a new frontier in antiarrhythmic therapy? // Am. J. Cardiovasc. Dis. 2011. V. 1. № 2. P. 101–109.
30. 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. V. 92. № 10. P. 1434–1440.
31. López B., González A., Beaumont J. et al. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. 2007. V. 50. № 9. P. 859–867.
32. Lyseng-Williamson K.A. Torasemide prolonged release // Drugs. 2009. V. 69. № 10. P. 1363–1372.

Новые книги издательства "Атмосфера"

Терминология клинических исследований: Словарь терминов и сокращений. Авторы Мелихов О.Г., Рудаков А.Г.

В словаре приведены основные международные термины (около 1000 единиц) и сокращения (600 единиц), встречающиеся в материалах клинических исследований лекарственных средств, дан их перевод и, где необходимо, пояснения.

Описание проведенных клинических исследований и их результаты являются существенной частью документации, которая передается в Министерство здравоохранения Российской Федерации в составе регистрационного досье – заявки на регистрацию лекарственного средства. Настоящее издание ставит своей целью способствовать правильному переводу и надлежащему толкованию наиболее распространенных терминов и определений. 136 с.

Для переводчиков документации клинических исследований, специалистов в области клинических исследований, врачей-исследователей, специалистов в области регистрации лекарственных средств, всех врачей, интересующихся клиническими исследованиями.

Эту и другие книги издательства вы можете купить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51