

Петлевые диуретики в практике терапевта

А.А.Кириченко
Кафедра терапии РМАПО, Москва

Диуретики занимают важное место в лечении АГ, сердечной недостаточности, хронической почечной недостаточности. Без них практически невозможно представить повседневную работу терапевта.

Клиническое использование синтетических диуретических препаратов насчитывает чуть более 50 лет. Применение тиазидных диуретиков (хлортиазид) начато в 1956 г., а в 1963 г. впервые был применен петлевой диуретик фуросемид. Последующие годы характеризовались активным применением мочегонных средств и разработкой новых их классов [1, 2].

Диуретики значительно различаются по своим фармакологическим свойствам и применяемым дозам. Их эффективность зависит от того, на какой отдел нефрона они воздействуют.

В клинической практике наиболее широко применяются 3 группы диуретических препаратов.

Петлевые диуретики отличаются очень выраженным действием, которое обусловлено их способностью блокировать реабсорбцию Na, K и Cl из первичного фильтрата в толстом сегменте восходящего участка петли Генле. Вследствие увеличения выделения Na⁺ происходит вторичное (опосредованное осмотически связанной водой) усиленное выведение воды и увеличение секреции K⁺ в дистальной части почечного канальца.

Диуретический эффект **тиазидных диуретиков** слабый. Обратимое блокирование реабсорбции NaCl в начальных отделах дистальных канальцев происходит вследствие связывания тиазидов с местом присоединения Cl на молекуле переносчика.

Калийсберегающие диуретики воздействуют на уровне собирательных трубочек. Амилорид блокирует натриевые каналы, угнетая реабсорбцию натрия и секрецию калия. Спиронолактон блокирует рецепторы альдостерона (минералокортикоидные рецепторы 1-го типа), ослабляя реабсорбцию натрия и секрецию калия.

Наиболее надежным и мощным диуретическим эффектом обладают петлевые диуретики. Основным представителем этого класса – фуросемид. Он вызывает быстро наступающий, сильный и кратковременный диурез. После приема внутрь действие фуросемида начинается через 30–60 мин, максимум через 1–2 ч, продолжительность эффекта – 2–3 ч (при сниженной функции почек – до 8 ч).

В период действия выведение Na⁺ значительно возрастает; однако после его прекращения скорость выведения уменьшается ниже исходного уровня (синдром «рикошета», или «отмены»). Феномен обусловлен резкой активацией ренин-ангиотензинового и других антинатрийуретических нейрогуморальных звеньев регуляции в ответ на массивный диурез; стимулирует аргинин-вазопрессивную и симпатическую системы. Уменьшает уровень предсердного натрийуретического фактора в плазме, вызывает вазоконстрикцию. Вследствие феномена «рикошета» при приеме 1 раз в сутки может не оказать существенного влияния на суточное выведение Na⁺ и АД.

Препарат обычно назначают утром, до еды. Начальная доза в среднем составляет 20–80 мг; при отсутствии диуретического ответа дозу увеличивают на 20–40 мг через каждые 6–8 ч до получения адекватного диуретического ответа.

В 2006 г на российском рынке появился петлевой диуретик пролонгированного действия – торасемид (Диувер, компании PLIVA). [3]

При назначении *per os* торасемид быстро абсорбируется, при этом пик концентрации в плазме достигается в течение 1 ч. Действие торасемида начинается через 1 ч после приема внутрь, пик наступает через 1–2 ч, продолжительность эффекта составляет в среднем 6–8 ч. При назначении препарата в дозе 2,5–100 мг/сут объем выделенной жидкости, а также экскреция натрия и хлоридов возрастают линейно, в зависимости от дозы. Площадь под кривой зависимости концентрации от времени пропорционально возрастает при увеличении дозы при применении доз 2,5–40 мг/сут у здоровых добровольцев или 20–200 мг у больных с ХПН. Биодоступность препарата, по различным данным, составляет 75–100%, время полувыведения – 3–5 ч, что значительно больше соответствующего показателя для фуросемида. Метаболизм торасемида на 75–80% происходит в печени с образованием активных метаболитов и на 20% в почках. Период полувыведения препарата удлинняется у пожилых больных и в незначительной степени при нарушении функции печени.

В сравнении 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 его величина увеличивается линейно, в зависимости от дозы.

Так называемый эффект «рикошета» (rebound effect – смена повышения экскреции натрия его задержкой) более выражен для доз торасемида 10 и 20 мг/сут. Таким образом, «диуретический профиль» торасемида в дозах 2,5 и 5 мг/сут напоминает дигидрохлортиазид, в то время как временное распределение эффекта доз 10 и 20 мг/сут ближе к фуросемиду.

Петлевые диуретики при артериальной гипертензии

Согласно общепринятым рекомендациям экспертов петлевые диуретики в настоящее время не рассматривают в качестве препаратов 1-го ряда для длительного лечения АГ, поскольку фуросемид как средство длительной медикаментозной профилактики менее эффективен, чем тиазидные диуретики. Среди аргументов против применения петлевых диуретиков у больных АГ называют их способность вызывать существенное ухудшение качества жизни за счет увеличения диуреза и частоты мочеиспусканий.

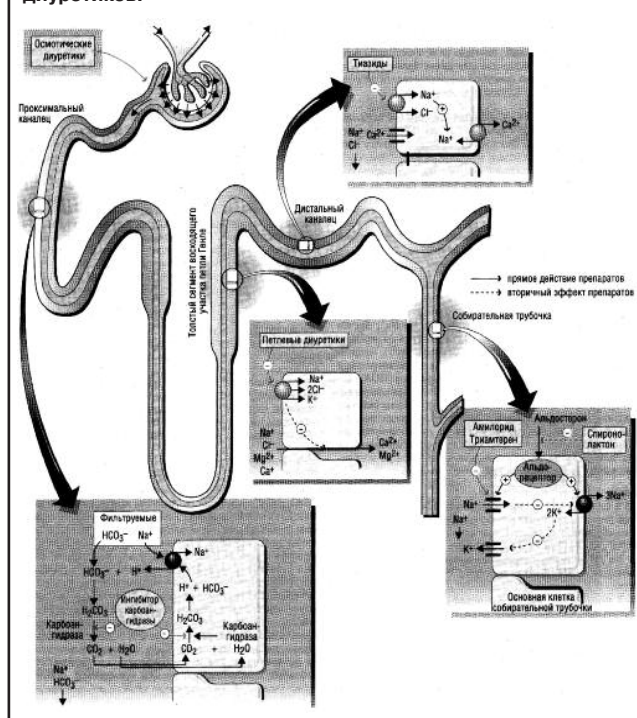
Петлевые диуретики у пациентов с АГ могут рассматриваться в качестве препарата выбора:

- у пациентов с резистентной АГ;
- при АГ, ассоциированной с ХСН;
- при стойком снижении СКФ у больных АГ
- для купирования гипертонических кризов.

С появлением торасемида показания к назначению петлевых диуретиков могут быть существенно расширены. 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 прие-

Рис. 1. Схема строения нефрона и точки приложения диуретиков.



ма. Если в течение этого периода нормализация АД не достигнута – суточная доза торасемида может быть повышена до 5 мг, но превышать ее не стоит, поскольку это едва ли приведет к дальнейшему снижению АД [4–6].

На основании результатов проведенных сравнительных исследований [7–11] можно сделать вывод, что доза торасемида 2,5 мг/сут для лечения АГ оптимальна. У больных мягкой и умеренной АГ эта доза эффективна в 60–70% случаев, что сопоставимо с эффективностью наиболее часто назначаемых антигипертензивных препаратов.

Торасемид «выдержал испытание» в нескольких сравнительных исследованиях. Препаратами сравнения были тиазидные и калий-сберегающие диуретики. Есть все основания полагать, что эффект торасемида развивается более постепенно, чем тиазидных диуретиков; препарат не вызывает столь выраженного пикового снижения АД [5]. Мягкий антигипертензивный эффект торасемида особенно важен для пожилых пациентов, у которых тиазидные диуретики могут вызывать выраженные ортостатические реакции. При лечении АГ препарат можно успешно комбинировать с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и β -адреноблокаторами [12].

При изучении усредненных суточных профилей АД на фоне длительной терапии торасемидом и триамтереном торасемид не изменяет циркадный ритм АД. При АГ торасемид обычно назначают один раз в сутки, при необходимости возможно назначение дважды в сутки [13].

Применение петлевых диуретиков при заболеваниях с отечным синдромом Хроническая сердечная недостаточность

Петлевые диуретики при хронической сердечной недостаточности (ХСН) используют значительно чаще других диуретиков. Действуя на всем протяжении петли Генле, где происходит основная реабсорбция натрия, они оказывают наиболее мощный диуретический эффект и дают клиническое улучшение быстрее любого другого лекарственного средства для лечения ХСН. В кратковременных контролируемых исследованиях диуретическая терапия вела к уменьшению цент-

рального венозного давления (ЦВД), легочного застоя, периферических отеков и массы тела, все из которых 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, вызывающий быстрый, мощный, но непродолжительный диуретический эффект. Обычно препарат назначают внутрь по 20–240 мг/сут. При выраженном отечном синдроме из-за снижения биодоступности препарат вводят внутривенно. При в/в введении эффект наступает через 10–15 мин и продолжается 2–3 ч.

Вместе с тем быстрое уменьшение ОЦК под действием диуретиков может приводить к снижению ЦВД и притока крови к сердцу, минутного объема крови, ухудшению перфузии органов и тканей, что сопровождается активацией симпатической и ренин-ангиотензиновой систем.

Терапия торасемидом имеет ряд преимуществ по сравнению с лечением эталонным петлевым диуретиком фуросемидом: биодоступность торасемида при ХСН снижается лишь незначительно, диуретическое действие более плавное, он реже вызывает феномен «рикошета» и имеет менее выраженное калийуретическое действие [14, 15]. 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 больных с сердечной недостаточностью II–III функционального класса (ФК) [14] 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.

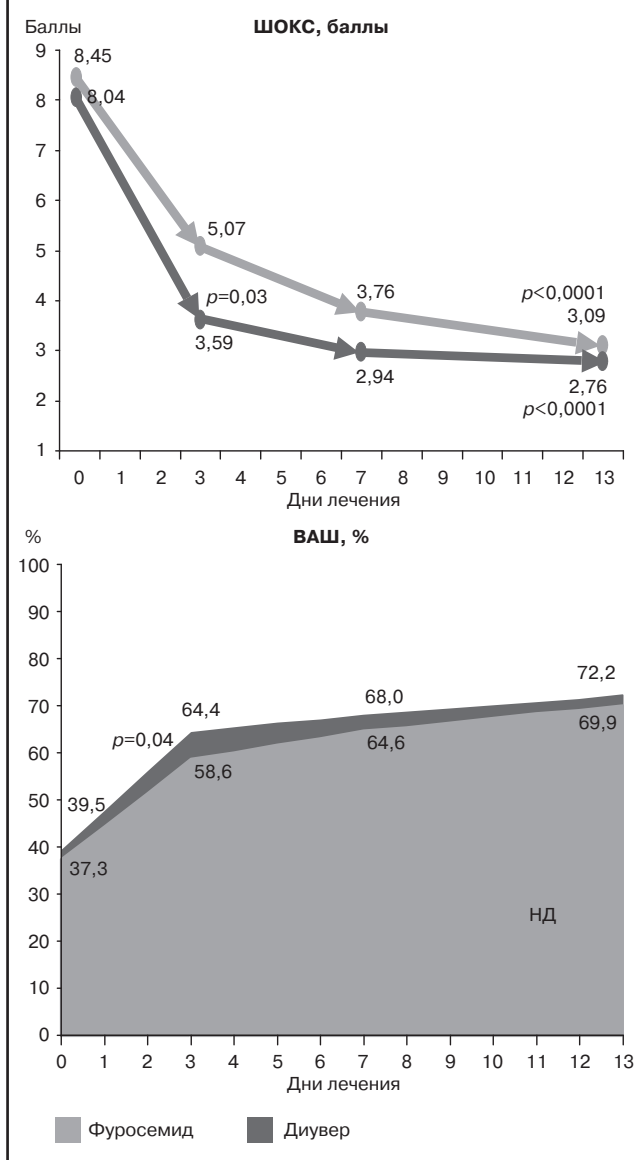
K.Muller и соавт. [16] в проспективном рандомизированном исследовании сопоставили влияние торасемида и фуросемида на качество жизни и частоту госпитализаций у 237 больных с ХСН. Лечение продолжалось 9 мес. Терапия торасемидом обеспечивала более значительное улучшение переносимости физических нагрузок и качества жизни больных, хотя частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности достоверно не различалась между группами.

В открытом исследовании у 234 больных с ХСН были сопоставлены результаты 12-месячной терапии торасемидом или фуросемидом [17]. Улучшение переносимости физических нагрузок наблюдалось у 62% пациентов, лечившихся торасемидом, и 55% пациентов, 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 утомляемости, 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 сердечной недостаточности оказалась ниже, чем у пациентов 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 сердечной недостаточностью (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 больных с сердечной недостаточностью [18]. В обеих странах частота госпитали-

Рис. 2. Динамика клинического состояния в процессе достижения компенсации в течение 14 дней лечения, по мнению врачей (ШОКС) и больных (ВАШ) (исследование ДУЭЛЬ-ХСН).



заций при лечении торасемидом была ниже (3,6 и 1,4% в Швейцарии и Германии соответственно), чем при применении фуросемида (5,4 и 2,0%). Причинами более частых госпитализаций в швейцарском исследовании были пожилой возраст обследованных пациентов и длительность сердечной недостаточности. Применение торасемида позволило снизить общие затраты на лечение больных примерно в 2 раза за счет сокращения среднего числа дней, проведенных ими в стационаре.

Изучению эффективности и безопасности неинтенсивного режима дегидратации торасемидом в сравнении с фуросемидом в лечении больных с декомпенсированной ХСН было посвящено многоцентровое рандомизированное сравнительное исследование ДУЭЛЬ-ХСН [19]. В исследование были включены 470 больных с ХСН II–IV ФК с явлениями декомпенсации (гипергидратации). В исследовании приняли участие 30 клинических центров из 23 городов РФ. В качестве торасемида применялся препарат Диурвер. 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 начиналась терапия фуросемидом с дозы 80,0 мг/сут и возможностью ее

коррекции по мере необходимости и на усмотрение лечащих врачей. В итоге средняя доза фуросемида составила 75,6 мг. Перед выпиской средняя доза торасемида составила 50,4 мг/сут.

На рис. 2 представлена динамика клинического состояния больных в процессе наступления компенсации. Как видно, объективная тяжесть состояния, выраженная в баллах по шкале ШОКС, к концу лечения достоверно снижалась в 2 группах. Однако скорость наступления облегчения была большей в группе лечения торасемидом. Практически аналогично менялось восприятие больными симптомов заболевания по ВАШ. Как и следовало ожидать, в 2 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 больных 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 ($p<0,01$).

Начиная с 1-го же дня лечения, потеря массы тела была большей в группе лечения торасемидом, причем, начиная со 2-х суток лечения, эти различия приобретали достоверный характер. В итоге потеря массы тела около 4 кг, устранение симптомов гидрогидратации 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.

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 больных с ХСН II–III ФК [15]. Торасемид по эффективности превзошел фуросемид и другие диуретики. Так, уменьшение ФК по NYHA было отмечено у 45,8 и 37,2% больных 2 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 пациентов, принимавших торасемид. Таким образом, это крупное исследование продемонстрировало более высокую клиническую эффективность и безопасность торасемида по сравнению с таковыми фуросемида.

Итак, торасемид по эффективности в лечении сердечной недостаточности не уступает фуросемиду. Более того, в некоторых исследованиях он имел преимущество перед последним.

В ряде случаев при тяжелой сердечной недостаточности, сопровождающейся нарушением функции почек и абсорбции фуросемида в желудочно-кишечном тракте, фуросемид целесообразно заменять торасемидом, поскольку его биодоступность в этих случаях, по данным исследования D.Vargo и соавт. [20], не изменяется.

Торасемид включен в Рекомендации по диагностике и лечению ХСН (пересмотр 2009 г.) Европейского общества кардиологов и в Руководство по диагностике и ведению хронической недостаточности кровообращения у взрослых Американской коллегии кардиологов [21, 22].

Применение у пациентов с ХПН

Петлевые диуретики являются средствами выбора в лечении отеков и артериальной гипертензии у больных с острой и хронической почечной недостаточностью.

Препараты этой группы сохраняют эффективность даже при терминальной почечной недостаточности, в то время как диуретическое действие тиазидных диуретиков утрачивается при снижении скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин. Поскольку при ХПН число действующих нефронов уменьшается, для достижения необходимого диуреза используют значительно большие дозы петлевых диуретиков, чем у больных с нормальной функцией почек.

Важное преимущество торасемида заключается в том, что транспорт его к клеткам толстого восходящего сегмента петли Генле во многом осуществляется с током крови. 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 ХБП. Период полувыведения и длительность действия торасемида не изменяются по сравнению с лицами, имеющими нормальную функцию почек, а кумуляции препарата при почечной недостаточности не происходит [23]. Как и другие петлевые диуретики, торасемид при почечной недостаточности 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 необходимом при лечении больных с ХПН, более перспективно, чем назначение высоких доз фуросемида. У пациентов 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 больных с тяжелой хронической почечной недостаточностью, пациентов, 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 [24]. В дозе 100 мг торасемид несколько уступал фуросемиду по влиянию на диурез и экскрецию натрия с мочой, однако в дозе 200 мг давал более выраженный эффект.

При сопоставлении диуретической и антигипертензивной эффективности торасемида и фуросемида у больных с хронической почечной недостаточностью [25] 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 почечной недостаточностью. Следует учитывать, что такие пациенты нуждаются в более высоких дозах петлевых диуретиков (100–200 мг торасемида и более).

Лечение отечного 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 периода полувыведения 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 больных циррозом печени и асцитом [26]. 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 с асцитом [27] 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 отечно-асцитического синдрома у пациентов с декомпенсированным циррозом печени.

Помимо более длительного диуретического эффекта эффективности торасемида при длительном применении у больных АГ на фоне снижения СКФ в проводившихся исследованиях отмечается и ряд других важных свойств, выделяющих данный препарат 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 экпрессии 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 внесклеточное накопление коллагена в миокарде, активируемое избытком альдостерона [28].

Лечение торасемидом больных с ХСН не сопровождается ростом плазменной концентрации норадреналина, в то время как при применении азосемида 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 пациентов с ХСН и/или стойким снижением СКФ гиперактивацию симпатической нервной системы [29].

Торасемид имеет 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 [15]. В этом исследовании были впервые продемонстрированы преимущества торасемида перед фуросемидом с точки зрения влияния на течение и прогноз ХСН.

Минимальный риск возникновения гипокалиемии при назначении торасемида, отсутствие гиперактивации симпатической нервной системы, способность уменьшать выраженность миокардиального ремоделирования во многом позволяют объяснить его положительное влияние на долгосрочный прогноз больных с ХСН.

Таким образом, торасемид является эффективным петлевым диуретиком. Высокая биодоступность и более длительная продолжительность действия делают применение торасемида при ряде патологических состояний более предпочтительным, чем традиционных диуретиков. Торасемид – перспективное средство для лечения АГ как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами. Побочные эффекты торасемида количественно и качественно не отличаются от побочных эффектов других диуретиков. Препарат даже при длительном назначении практически не влияет на уровень кальция крови и метаболизм липидов [12]. Все эти свойства делают его достойным широкого применения в клинической практике.

Литература

1. Преображенский ДВ, Сидоренко БА. Дифференциальная медикаментозная терапия при артериальной гипертензии. *Consilium Medicum*. 2001; 3 (10): 83.
2. Преображенский ДВ, Сидоренко БА, Шатунова ИМ и др. Место диуретиков в лечении АГ. М.: Индап, 2000.
3. Горбунов ВМ, Оганов РГ. «Торасемид – петлевой диуретик с особыми свойствами» Кардиоваскул. терапия и профилактика. 2006; 5 (5).
4. Acbbhammer I, Metz P. Low dose loop diuretics in essential hypertension: Experience with torasemide. *Drugs* 1991; 41(suppl. 3): 80–91.
5. 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. *BasRazion Terapia* 1990; 20: 407–10.
6. Baumgart P, Walger P, von Eiff M et al. Long-term efficacy and tolerance of torasemide in hypertension. In: *Progress in pharmacology and Clinical Pharmacology*. Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart. 1990; 8: 169–81.
7. Spannbrucker N, Acbbhammer I, Metz P et al. Comparative study on the hypertensive efficacy of torasemide and indapamide in patients with essential hypertension. *Drug Res* 1988; 38 (1): 190–3.
8. 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.
9. 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; 279–82.
10. Acbbhammer 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.
11. Boelke T, Acbbhammer I, Meyer-Sabellek WA. Blutdrucksenkung und metabolische Veränderungen bei essentiellen Hypertonikern nach Langzeitgabe unterschiedlicher Diuretika. *Hochdruck* 1990; 9: 40–1.
12. Bolke T, Acbbhammer I. Torasemide: review of its pharmacology and therapeutic use. *Drugs of today* 1994; 8: 1–28.
13. Метелица ВИ. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 3-е изд. М., 2005; с. 15–27.
14. Patterson J, Adams K, Applefeld M et al. Oral torsemide in patients with chronic congestive heart failure: effects on body weight, edema, and electrolyte excretion. *Torsemide Investigators Group. Pharmacotherapy* 1994; 14 (5): 514–21.
15. 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.
16. 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.
17. Murray M, Deer M, Ferguson J et al. Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am J Med* 2001; (111): 513–20.
18. Spannbeimer 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.
19. Мареев ВЮ, Выгодин ВА, Беленков ЮН. Диуретическая терапия эффективными дозами пероральных диуретиков торасемида (диувера) и фуросемида в лечении больных с обострением Хронической Сердечной Недостаточности (ДХСН-ХСН). *Сердечная недостаточность*. 2011; 1 (63): 3–10.
20. Vargo DL, Kramer WG, Black PK et al. Bioavailability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57 (6): 601–9.
21. 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.
22. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of chronic heart Failure in the Adult.
23. Rislis 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.
24. 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.
25. Vasavada N, Saba C, Agarwal R. A double-blind randomized crossover trial of two loop diuretics in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2003; 64 (2): 632–40.
26. Gerbes A, Bertheau-Reitba 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.
27. 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.
28. Фомин ВВ. Свойства антагониста альдостерона у петлевого диуретика: случайность или необходимость? *Справочник поликлинического врача*. 2010; с. 4.
29. Моисеев СВ. Клиническая эффективность и безопасность применения петлевого диуретика торасемида. *Кардиология*. 2006; с. 4.

Индекс лекарственных препаратов:
Торасемид: ДИУВЕР (Тева)

Применение небиволола в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности у больных с кардиопульмональной патологией.

А.Г.Евдокимова, Е.В.Коваленко, В.В.Евдокимов, Н.Ю.Клевцова
Московский государственный медико-стоматологический университет, ГКБ №52, Москва

Распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы среди населения чрезвычайно велика. Конечным этапом данных заболеваний является развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН). По результатам Фремингемского исследования, частота ХСН удваивается каждое десятилетие, а ее наличие в 4 раза увеличивает риск летальных исходов и составляет от 15 до 50% ежегодно.

Неблагоприятная экологическая ситуация, рост распространенности табакокурения в сочетании со старе-

нием популяции приводит к увеличению заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Согласно эпидемиологическим исследованиям сочетание ИБС и ХОБЛ в структуре заболеваемости старших возрастных групп составляет до 62,5%, и число больных продолжает расти [1, 2].

По мнению ряда авторов, сочетание ИБС и ХОБЛ приводит к синдрому взаимного отягощения и требует особых подходов в лечении данной кардиопульмо-