

# Выбор препарата для диуретической терапии: взгляд клинического фармаколога

Д.м.н. М.Л. Максимов<sup>1</sup>, к.м.н. А.С. Ермолаева<sup>2</sup>, к.м.н. А.В. Кучаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань

<sup>2</sup> ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

## РЕЗЮМЕ

Диуретики — это лекарственные средства, применяемые для усиления образования мочи, выведения из организма избыточного количества воды и устранения отеков. В обзорной статье представлены клинико-фармакологические подходы к диуретической терапии, данные о применении основных классов диуретиков. Основное внимание в статье сосредоточено на эффективности и профиле безопасности петлевых диуретиков и наиболее современного препарата из данной группы — торасемида, обладающего дополнительными свойствами. Обусловленная способностью блокировать альдостероновые рецепторы возможность торможения миокардиального фиброза под действием торасемида может обеспечивать этому препарату дополнительные преимущества с точки зрения замедления прогрессирования хронической сердечной недостаточности и увеличения выживаемости больных. Эффективность и профиль безопасности торасемида практически не меняются даже при существенном снижении скорости клубочковой фильтрации. Торасемид — вероятная альтернатива фуросемиду в лечении отечно-асцитического синдрома, в т. ч. резистентного к диуретикам, у больных циррозом печени. Торасемид отличается лучшей по сравнению с другими петлевыми диуретиками переносимостью. Торасемид, очевидно, следует рассматривать как наиболее предпочтительный препарат для лечения большинства вариантов отечного синдрома, в т. ч. резистентного к стандартным вариантам диуретической терапии.

**Ключевые слова:** диуретики, торасемид, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, хроническая почечная недостаточность, эффективность, профиль безопасности, отеки, Тригрим®.

**Для цитирования:** Максимов М.Л., Ермолаева А.С., Кучаева А.В. Выбор препарата для диуретической терапии: взгляд клинического фармаколога // РМЖ. 2018. № 1(II). С. 115–119.

## ABSTRACT

Choice of the drug for the diuretic therapy: a view of a clinical pharmacologist

Maksimov M. L.<sup>1</sup>, Ermolaeva A. S.<sup>2</sup>, Kuchaeva A. V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kazan State Medical Academy, branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

<sup>2</sup> Sechenov University, Moscow

Diuretics are the drugs used to enhance diuresis, remove excess amounts of water from the body and eliminate edema. The review presents clinical and pharmacological approaches to diuretic therapy, data on the use of the main classes of diuretics. The article focuses on the efficacy and safety of loop diuretics, and the latest drug from this group — torasemide, which has additional advantages. Due to the ability of torasemide to block aldosterone receptors thus inhibiting myocardial fibrosis, this drug may provide additional benefits in terms of slowing the progression of chronic heart failure and increasing patient survival. The efficacy and safety of torasemide are practically not affected even by a significant decrease in the glomerular filtration rate. Torasemide is a probable alternative to furosemide in the treatment of edematous-ascitic syndrome, including the one resistant to diuretics, in patients with liver cirrhosis. Torasemide is better tolerated than other loop diuretics. Torasemide, obviously, should be considered as the drug of choice for the treatment of most variants of edematous syndrome, including those resistant to standard diuretic therapy.

**Key words:** diuretics, torasemide, chronic heart failure, arterial hypertension, chronic renal failure, efficacy, safety, edemas, Trigrim®.

**For citation:** Maksimov M.L., Ermolaeva A.S., Kuchaeva A.V. Choice of the drug for the diuretic therapy: a view of a clinical pharmacologist // RMJ. 2018. № 1(II). P. 115–119.

## ВВЕДЕНИЕ

Диуретики — это препараты, применяемые для усиления образования мочи, выведения из организма избыточного количества воды и устранения отеков. Действие диуретических средств реализуется в нефроне. В нем происходит процесс мочеобразования — фильтрация первичной мочи из плазмы крови в клубочке нефрона и дальнейший процесс образования вторичной мочи в канальцевом аппарате

нефрона за счет реабсорбции и секреции в мочу различных выделяемых веществ. Снижение скорости реабсорбции всего на 1% приводит к увеличению объема мочи в 2 раза. Поэтому лекарственные средства, обладающие даже незначительным влиянием на процессы обратного всасывания электролитов в канальцах нефрона, способны вызывать существенное изменение диуреза. Диуретики влияют на экскрецию калия, магния, хлора, фосфатов

Таблица 1. Классификация диуретиков [1, 2, 10–12]

Локализация действия	Название	Сила действия	Механизм действия
Клубочковая фильтрация и проксимальный извитой каналец	Производные ксантина	Низкоэффективные	Повышение клубочковой фильтрации и снижение реабсорбции в проксимальном канальце преимущественно ионов Na <sup>+</sup> и Cl <sup>-</sup>
Проксимальный извитой каналец	Ингибиторы карбоангидразы	Низкоэффективные	Ингибиторы карбоангидразы
Начальная часть дистального канальца	Тиазидные диуретики	Среднеэффективные	Ингибиторы Na <sup>+</sup> /Cl <sup>-</sup> транспорта
	Тиазидоподобные диуретики		Ингибиторы Na <sup>+</sup> /Cl <sup>-</sup> транспорта
Толстый сегмент восходящего отдела петли Генле	Петлевые диуретики	Высокоэффективные	Ингибиторы Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> /2Cl <sup>-</sup> транспорта
Конечная часть дистального извитого канальца и собирательные трубочки (калийсберегающие диуретики)	Прямые антагонисты альдостерона	Низкоэффективные	Антагонисты минералокортикоидных рецепторов
	Непрямые антагонисты альдостерона		Ингибиторы почечных эпителиальных Na <sup>+</sup> каналов
Все отделы нефрона	Осмотические диуретики	Высокоэффективные	Осмотические диуретики
Различная	Растительные мочегонные средства	Различная	Различные

и бикарбонатов, что при длительном приеме проявляется возникновением различных побочных эффектов. С другой стороны, патологические процессы, приводящие к временному или постоянному изменению структуры клубочков и канальцев, способны вызывать серьезные изменения водно-электролитного баланса в организме [1–8].

Диуретики используются в комплексной терапии артериальной гипертензии (АГ) и занимают важное место в лечении ХСН. ХСН является одним из наиболее распространенных и прогностически неблагоприятных заболеваний современности, причем ХСН страдают 2–4% всего населения мира. По данным исследования ЭПОХА-ХСН, распространенность ХСН в РФ составляет 7% (7,9 млн человек). Несмотря на значительный прогресс в терапии ХСН за последние десятилетия, смертность от этого заболевания остается крайне высокой, поэтому по-прежнему актуальны поиск новых и оптимизация существующих фармакологических подходов к терапии ХСН с целью достижения ее более высокой эффективности в облегчении клинических симптомов и исходов [1–12].

## Классификация диуретиков

Диуретики различаются по механизму и силе действия, способности влиять на кислотно-щелочное равновесие, скорости наступления и продолжительности действия. Существуют несколько классификаций диуретиков, практически значимой представляется классификация, основанная на локализации и механизме действия (табл. 1) [1, 2, 10–12].

## Принципы рациональной терапии и выбор диуретического препарата

Принципиальными моментами в лечении мочегонными средствами являются:

- назначение слабейшего из эффективных у данного больного диуретиков;
- назначение мочегонных средств в минимальных дозах, позволяющих добиться эффективного диуреза (для активного диуреза прибавка должна составлять 800–1000 мл/сут, для поддерживающей терапии — не более 200 мл/сут);

- при недостаточной эффективности применение комбинаций диуретиков с разным механизмом действия;
- мочегонная терапия осуществляется только в ежедневном режиме. Прерывистые курсы мочегонной терапии приводят к гиперактивации нейрогормональных систем и росту уровня нейрогормонов.

Выбор диуретика зависит от характера и тяжести заболевания. В неотложных ситуациях (например, при отеке легких) используют сильно и быстро действующие петлевые диуретики внутривенно. При выраженном отеке синдроме (например, у пациентов с декомпенсацией ХСН) терапию также начинают с внутривенного введения петлевых диуретиков, с последующим переходом на прием фуросемида или торасемида внутрь. При недостаточной эффективности монотерапии используют комбинации диуретиков с разными механизмами действия. Комбинацию фуросемида или гидрохлортиазида (ГХТ) с калийсберегающими диуретиками используют также для предупреждения нарушений электролитного баланса. Комбинация ГХТ с петлевыми диуретиками должна применяться с осторожностью из-за высокого риска электролитных нарушений. Для длительной терапии (например, при АГ) используют тиазидные и тиазидоподобные диуретики, в отдельных случаях — калийсберегающие диуретики и торасемид. Осмотические диуретики используют для увеличения водного диуреза и предупреждения развития анурии (например, при гемолизе), а также для уменьшения внутричерепного и внутриглазного давления. Ингибиторы карбоангидразы используют при повышенном внутричерепном давлении, глаукоме, эпилепсии, острой высотной болезни, для повышения выведения с мочой фосфатов при тяжелой гиперфосфатемии [1, 11, 12].

В таблице 2 представлены показания к назначению отдельных представителей данного класса препаратов.

## Правила назначения диуретиков при ХСН

- ♦ Терапия начинается только при наличии симптомов недостаточности кровообращения и признаках задержки жидкости.

♦ Назначение диуретиков должно происходить на фоне уже применяемой терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и бета-адреноблокаторами.

♦ Мочегонная терапия осуществляется только в ежедневном режиме. Прерывистые курсы мочегонной терапии приводят к гиперактивации нейрогормональных систем и росту уровня нейрогормонов.

♦ Назначение диуретиков идет «от слабейшего к сильнейшему».

♦ При достижении клинического эффекта (уменьшение клинических проявлений НК, увеличение толерантности к физическим нагрузкам) начинается титрация «на понижение».

Тиазидные диуретики обладают высоким профилем безопасности только в комбинации с ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА) и бета-адреноблокаторами. В современных схемах роль тиазидных диуретиков в лечении ХСН умеренна. Следует особо помнить, что при низкой скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и клинической картине хронической почечной недостаточности (ХПН) тиазидные диуретики неэффективны.

В лечении ХСН преимущество отдается петлевым диуретикам с большим периодом полувыведения ( $T_{1/2}$ ) и плейотропными эффектами. Комбинация диуретиков у пациентов с ХСН возможна только в ситуации, когда нет ХПН, а уровень калия — нормальный или пониженный. Строго обязателен лабораторный контроль уровня калия и креатинина. При уровне калия более 5,0–5,5 ммоль/л доза уменьшается на 50%. При более значимом отклонении от нормы — более 5,5 ммоль/л — проводится коррекция дозы вплоть до отмены препарата. После снижения дозы на 50% повторное увеличение дозы возможно спустя 1 мес. при условии стойкой нормокалиемии. При стабильном состоянии и отсутствии колебаний уровня креатинина контроль уровня калия должен осуществляться 1 раз в 3–6 мес. Необходимо помнить, что сочетание ингибиторов АПФ и калийсберегающих диуретиков всегда должно рассматриваться как приводящее к гиперкалиемии [11–13].

В таблице 3 представлены рекомендуемые начальные и поддерживающие дозы диуретиков, применяемых для лечения ХСН с сохранной и сниженной фракцией выброса (ФВ) [1, 3, 4].

## ПЕТЛЕВЫЕ ДИУРЕТИКИ

Наиболее мощными и одними из наиболее часто применяемых из существующих сегодня мочегонных средств являются петлевые диуретики. Это препараты выбора во всех случаях, когда необходимо значительное увеличение диуреза. Данный класс препаратов используется как при хронических заболеваниях почек, так и при ХСН, в т. ч. декомпенсированной. Петлевые диуретики — единственная группа, применяющаяся при ХПН (СКФ < 40 мл/мин) [14, 15].

Петлевые диуретики могут стать причиной потери значительного количества ионов калия не только за счет блокады специфических транспортных систем, но и в связи с тем, что эти препараты косвенно способствуют увеличению экскреции калия в дистальных каналах. Кроме того, они снижают реабсорбцию ионов магния и кальция. Впрочем, гипокалиемия не развивается, т. к. ионы кальция активно реабсорбируются в дистальном извитом канальце. Что касается ионов магния, то при продолжительном применении петлевых салуретиков может развиваться гипомагниемия [1, 2, 14, 15].

**Таблица 2.** Ключевые показания к назначению диуретиков [1, 2, 12]

Группы диуретиков	Показания
Ацетазоламид	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тенденция к метаболическому алкалозу (в т. ч. спровоцированная петлевыми диуретиками и гидрохлортиазидом)</li> <li>• Некоторые формы глаукомы</li> <li>• Внутрочерепная гипертензия</li> </ul>
Петлевые	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отеки любого происхождения</li> <li>• ХСН</li> <li>• Острая сердечная недостаточность</li> <li>• Хроническая почечная недостаточность (в т. ч. с целью предупреждения гиперкалиемии, в частности, лекарственной)</li> <li>• Гипертонические кризы</li> </ul>
Тиазидные и тиазидоподобные	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ХСН</li> <li>• АГ</li> </ul>
Калийсберегающие	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ХСН (только у спиронолактона и эплеренона; основная цель — улучшение прогноза, но не увеличение диуреза)</li> <li>• Первичный гиперальдостеронизм (только антагонисты альдостерона — спиронолактон и эплеренон)</li> <li>• Резистентная АГ (только спиронолактон и эплеренон в качестве дополнительных антигипертензивных препаратов)</li> <li>• Канальцевые дисфункции с гипокалиемией (триамтерен и амилорид)</li> </ul>

**Таблица 3.** Дозы диуретиков, применяемых для лечения ХСН как с сохранной, так и со сниженной ФВ [1, 3, 4]

Диуретики	Начальная доза (мг/сут)	Поддерживающая доза (мг/сут)
<b>Петлевые</b>		
Фуросемид	20–40	40–240
Торасемид	5–10	10–20
<b>Тиазидные</b>		
Гидрохлортиазид	6,25	12,5–100
Индапамид	2,5	2,5–10
<b>Калийсберегающие</b>		
Спиронолактон	12,5–50	100–200
Эплеренон	12,5–50	100–200
Амилорид	2,5–5	10–20
Триамтерен	25–50	100–200

Большинство препаратов этой группы — сильные диуретики, активные как при приеме внутрь, так и при внутривенном введении.

Фуросемид — один из самых широко применяющихся петлевых диуретиков. Диуретический эффект наступает через 15–30 мин после приема; максимум действия — через 1–2 ч. Длительность действия составляет около 6 ч. Выводится почками (около 60% — в неизменном виде). Принципиально важным правилом применения фуросемида является назначение утром натощак (не менее чем за 40 мин до еды). Следует помнить, что гипоальбуминемия, стойкое снижение СКФ и/или протеинурия обуславливают существенное уменьшение диуретического действия фуросемида, например, у пациентов с нефротическим синдромом и печеночно-клеточной недостаточностью.



При высокой протеинурии (большая часть пула белков, попадающих в первичную мочу, представлена именно альбумином) существенная часть фуросемида в связи с альбумином экскретируется с мочой, не взаимодействуя с апикальным полюсом эпителиоцитов толстого (восходящего) сегмента петли Генле и, следовательно, не оказывая диуретического действия [1, 2, 14, 15].

Способность фуросемида обуславливать значительное увеличение экскреции некоторых электролитов, например, магния, но особенно — калия, может в ряде случаев приводить к нарушениям сердечного ритма и другим сердечно-сосудистым осложнениям. Спровоцированная диуретиками гипокалиемия почти всегда определяет существенное ухудшение прогноза.

Способность большинства петлевых диуретиков увеличивать экскрецию калия далеко не всегда может быть рассмотрена как нежелательная составляющая их действия. У пациентов с ХПН (креатининемия > 2,0 мг/дл) назначение малых доз фуросемида одновременно с ингибиторами АПФ или БРА способствует уменьшению риска гиперкалиемии и тем самым позволяет продолжить применение последних [11, 12, 14, 15].

#### ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТОРАСЕМИДА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Торасемид в меньшей степени, чем фуросемид, вызывает гипокалиемию, при этом он проявляет большую активность, и его действие более продолжительно. Диуретический эффект развивается примерно через 1 ч после приема препарата внутрь, достигая максимума через 3–6 ч, длится от 8 до 10 ч. Снижает систолическое и диастолическое АД. В настоящее время опыт применения торасемида основан на результатах крупных контролируемых исследований [16–18]. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики, обеспечивающие торасемиду некоторые преимущества в эффективности в сравнении с другими диуретиками, представлены в таблице 4.

Дополнительным преимуществом торасемида является его способность блокировать рецепторы альдостерона, тем самым тормозя процессы ремоделирования миокарда, играющего одну из ведущих ролей в прогрессировании ХСН. M. Yamato et al. (2003) продемонстрировали достоверное увеличение концентрации альдостерона в сыворотке крови больных ХСН II–III функционального класса (ФК) (NYHA) под действием торасемида, но не фуросемида. Эти данные могут быть объяснены с позиций механизма отрицательной обратной связи, активирующегося в условиях блокады альдостероновых рецепторов торасемидом. Под действием торасемида было также отмечено достоверное уменьшение конечного диастолического диаметра левого желудочка (ЛЖ) и индекса массы миокарда ЛЖ. Способность торасемида предупреждать нарастание нарушений сократимости миокарда ЛЖ подтверждало также уменьшение плазменной концентрации мозгового натрийуретического пептида [17, 21].

Устранением так называемым геномных, профиброгенных эффектов альдостерона, по-видимому, могут быть обусловлены продемонстрированные в экспериментальных и клинических работах возможности альдостерона в устранении миокардиального фиброза. Под действием торасемида удалось наблюдать:

**Таблица 4.** Особенности фармакокинетики и фармакодинамики торасемида [16–20]

Особенность	Клиническое значение
Четкая дозозависимость эффекта с неизменным распределением препарата в крови	Быстрота развития и прогнозируемость диуретического эффекта. Широкий диапазон терапевтических доз
Длительный (3–5 ч) период полувыведения	Превосходство по продолжительности действия перед другими диуретиками
Возможность взаимокompенсаторной экскреции препарата и его метаболитов с желчью и мочой при преимущественной биотрансформации в печени	Сохранение диуретического эффекта при ХСН и печеночно-клеточной недостаточности при минимальной вероятности нежелательных явлений, обусловленных кумуляцией
Меньшее по сравнению с фуросемидом сродство к альбумину	Сохранение диуретического эффекта при гипоальбуминемии и протеинурии
Минимальное влияние на экскрецию калия	Меньший риск нежелательных явлений, обусловленных гипокалиемией
Период полувыведения и почечный клиренс препарата не меняются в зависимости от приема пищи	Диуретическая эффективность не меняется в зависимости от приема пищи
Возможность торможения миокардиального фиброза (обусловлена способностью блокировать альдостероновые рецепторы)	Дополнительные преимущества с точки зрения замедления прогрессирования ХСН и увеличения выживаемости больных

- на экспериментальной модели аутоиммунного миокардита — уменьшение площади миокардиального фиброза, экспрессии профиброгенного моноцитарного хемоаттрактантного протеина типа 1 (MCP-1), коллагена III типа и альдостерон-синтазы в миокарде ЛЖ;
- у больных ХСН II–IV ФК (NYHA) — уменьшение количества проколлагена типа I и коллагена типа I в миокарде.

Фуросемид указанных изменений не вызывал.

Таким образом, торасемид — первый петлевой диуретик, способный прямо тормозить ремоделирование миокарда за счет уменьшения выраженности его фиброза, достигаемого с помощью блокады рецепторов альдостерона и устранения геномных эффектов последнего. Названные свойства могут обуславливать дополнительное положительное влияние торасемида на прогноз у больных ХСН [17–22].

В постмаркетинговом нерандомизированном исследовании TORIC (TOrasemide In Congestive Heart Failure) сравнивали эффективность и безопасность торасемида (10 мг/сут) и фуросемида (40 мг/сут) или других диуретиков у 1377 больных с ХСН II–III ФК (NYHA). Торасемид по эффективности превосходил фуросемид и другие диуретики. Так, уменьшение ФК по NYHA было отмечено у 45,8 и 37,2% больных двух групп соответственно ( $p=0,00017$ ). Кроме того, торасемид реже вызывал гипокалиемию, чем фуросемид и другие диуретики (12,9% и 17,9% соответственно,  $p=0,013$ ) [23].

Положительное влияние торасемида на прогноз у больных ХСН подтверждалось более чем в 2 раза меньшей величиной смертности по сравнению с группой, получавшей фуросемид и другие диуретики. Меньшая смертность пациентов, получавших торасемид, может быть связана как с его способностью тормозить миокардиальный фиброз, так и с более низкой частотой гипокалиемии [23].

В отличие от фуросемида эффективность торасемида практически не меняется в зависимости от степени снижения СКФ, что позволяет применять его в меньших дозах. При ХПН торасемид [24–26]:

- не менее эффективен, чем фуросемид, в увеличении диуреза, экскреции натрия и снижении повышенного АД;
- биодоступность не меняется при хронической болезни почек III (СКФ 30–60 мл/мин) и IV (СКФ < 30 мл/мин) стадий;
- обеспечивает стабильную экскрецию натрия и хлорид-иона;
- обладает хорошей переносимостью;
- у больных на программном гемодиализе обеспечивает увеличение остаточного диуреза.

Отсутствие риска кумуляции и связанных с ней нежелательных явлений предопределяет применение торасемида при острой почечной недостаточности, в т. ч. у тех пациентов, которым был выполнен острый гемодиализ. Продемонстрировано, что в сопоставлении с фуросемидом торасемид обеспечивает большее увеличение диуреза (сохраняется дозозависимость диуретического эффекта препарата) у пациентов с острой почечной недостаточностью, возникающей после хирургических вмешательств на сердце [27–31].

При отеочно-асцитическом синдроме, обусловленном печеночно-клеточной недостаточностью у больных циррозом печени, торасемид:

- превосходит фуросемид по диуретическому действию (в т. ч. у пациентов с формирующейся резистентностью к фуросемиду);
- у пациентов, получающих спиронолактон, торасемид в меньшей степени, чем фуросемид, вызывает увеличение экскреции кальция, калия и магния.

По сравнению с фуросемидом торасемид характеризуется лучшей переносимостью. При приеме торасемида пациент испытывает меньше ограничений в повседневной деятельности, в т. ч. за счет снижения числа императивных позывов на мочеиспускание и числа мочеиспусканий. Данные свойства торасемида особенно важны для пациентов, находящихся на амбулаторном режиме [17–31].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, торасемид может рассматриваться как препарат выбора у тех больных с отечным синдромом, у которых стандартные схемы применения диуретиков трудно применимы или неэффективны. Определенные преимущества торасемида связывают также с отсутствием изменений его фармакокинетических параметров при гипоальбуминемии, протеинурии и ХПН. Способность торасемида стимулировать диурез характеризуется четкой дозозависимостью и не зависит от приема пищи и времени суток. Кроме того, применение торасемида не сопровождается столь выраженными, как при использовании фуросемида, расстройствами электролитного гомеостаза, прежде всего значительным увеличением экскреции калия, кальция и магния. Обладая свойствами антагониста альдостерона, торасемид может также препятствовать прогрессированию процессов фиброгенеза в миокарде и сосудистой стенке. Торасемид, очевидно, следует рассматривать как наиболее предпочтительный препарат для лечения большинства вариантов отечного синдрома, в т. ч. резистентного к стандартным вариантам диуретической терапии. А появление на отечественном рынке препарата Тригрим («Польфарма» АО, Польша), биоэквивалентного оригинальному торасемиду, делает эту терапию экономически благоприятной для пациента.

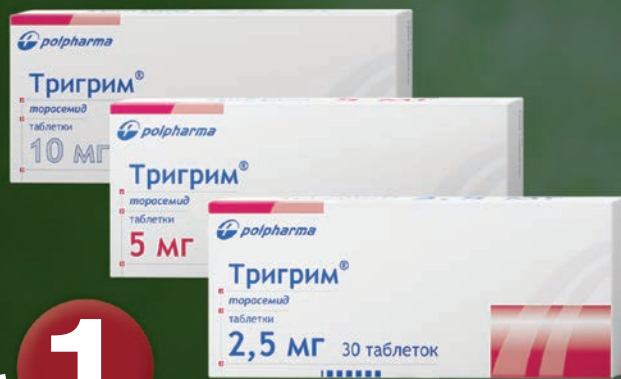
Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Тригрим®

современный диуретик  
торасемид

## Три доказанных преимущества торасемида

- ✓ Снижает сердечно-сосудистую смертность<sup>1</sup>
- ✓ Замедляет развитие фиброза миокарда и сосудов<sup>2</sup>
- ✓ Снижает риск гипокалиемии, метаболически нейтрален<sup>1,2</sup>



**1**  
РАЗ В СУТКИ

ЛСР-004423/09

<sup>1</sup>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.

<sup>2</sup>Lopez B, Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. Journal of the American College of Cardiology Vol. 43, No. 11, 2004:2028–35

Информация для медицинских и фармацевтических работников

 **акрихин**  
Люди заботятся о Людах

АО «АКРИХИН

142 450, Московская область, Ногинский район,  
г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс (495) 702-95-03  
[www.akrihin.ru](http://www.akrihin.ru)