

## Современные клинико-фармакологические подходы к применению петлевых диуретиков у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Нупайсат Магомедовна Гафурова<sup>1\*</sup>, Евгения Валерьевна Ших<sup>1</sup>,  
Ольга Дмитриевна Остроумова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

<sup>2</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Россия, 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является растущей проблемой общественного здравоохранения с предполагаемой распространенностью 38 млн пациентов в мире. Задержка жидкости в организме и формирование отечного синдрома – типичные проявления сердечной недостаточности. Диуретики являются основой терапии сердечной недостаточности и применяются для уменьшения симптомов сердечной недостаточности и повышения толерантности к физической нагрузке. Также назначение диуретиков следует рассматривать для предупреждения риска госпитализации пациентов с ХСН. Петлевые диуретики остаются препаратами выбора для лечения пациентов с сердечной недостаточностью и используются почти в 80% случаев. Хотя диуретики являются одним из самых назначаемых классов лекарственных средств, в настоящее время окончательно не сформулированы рекомендации по схеме их титрации при длительном использовании, также не проводилось крупных проспективных рандомизированных контролируемых исследований по влиянию диуретиков на заболеваемость и смертность. Кокрановский мета-анализ показал, что у пациентов с ХСН петлевые и тиазидные диуретики могут снизить риск смерти и прогрессирования сердечной недостаточности по сравнению с плацебо, а также повысить физическую активность. Ввиду возможных электролитных нарушений, дальнейшей нейрогормональной активации, ухудшения почечной функции и симптоматической гипотензии рекомендуется использовать петлевую диуретическую терапию в наименьшей дозе, которая достаточна для поддержания эуволемии. Резистентность к диуретикам связана с неблагоприятным прогнозом и повышенным риском повторных госпитализаций. В фармакокинетики петлевых диуретиков существуют значительные различия. По сравнению с фуросемидом торасемид имеет высокую биодоступность, не зависящую от приема пищи и обладает более длительным периодом полувыведения и продолжительностью действия, кроме того, преимуществами торасемида являются его дополнительные антифибротические и нейрогормональные эффекты. Оптимизация диуретической терапии у пациентов с сердечной недостаточностью остается сложной задачей и требует дальнейших исследований, а также индивидуального подхода к пациентам, учитывая отсутствие убедительной доказательной базы.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, петлевые диуретики, торасемид.

**Для цитирования:** Гафурова Н.М., Ших Е.В., Остроумова О.Д. Современные клинико-фармакологические подходы к применению петлевых диуретиков у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(4):595-600. DOI:10.20996/1819-6446-2020-03-04

### Current Clinical and Pharmacological Approaches to the Prescription of Loop Diuretics in Patients with Chronic Heart Failure

Nupaysat M. Gafurova<sup>1\*</sup>, Evgenia V. Shikh<sup>1</sup>, Olga D. Ostroumova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995 Russia

Heart failure (HF) is a growing public health problem with an estimated prevalence of 38 million patients worldwide. Congestion and formation of edema – are typical symptoms of heart failure. Diuretics are the mainstay of therapy in heart failure and are used to relieve congestion and improve exercise tolerance. Also, the administration of diuretics should be considered to reduce the risk of HF hospitalization. Loop diuretics are used by nearly 80% of all chronic HF patients and remain the drugs of choice. Although diuretics are one of the most prescribed classes of drugs, recommendations for their titration scheme for long-term use have not yet been finalized, nor have there been major prospective randomized controlled studies on the effect of diuretics on morbidity and mortality. A Cochrane meta-analysis has shown that in patients with chronic HF, loop and thiazide diuretics might reduce the risk of death and worsening of HF in comparison to placebo and could lead to improved exercise capacity. Guideline recommends the use lowest possible dose of diuretics due to probable electrolyte disturbances, further neurohormonal activation, accelerated kidney function decline, and symptomatic hypotension. Diuretic resistance is associated with an unfavorable prognosis and an increased risk of readmission. There are significant pharmacokinetic differences between the loop diuretics. Compared with furosemide, torasemide has a high bioavailability irrespective of food intake, and carries a longer half-life and duration of effect; also, the benefits of torasemide are its additional anti-fibrotic and neurohormonal effects. Optimization of diuretic therapy in patients with HF remains a challenge and requires further research, as well as an individual approach to patients, since there is no convincing evidence base.

**Keywords:** heart failure, loop diuretics, torasemide.

**For citation:** Gafurova N.M., Shikh E.V., Ostroumova O.D. Current Clinical and Pharmacological Approaches to the Prescription of Loop Diuretics in Patients with Chronic Heart Failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(4):595-600. DOI:10.20996/1819-6446-2020-03-04

Received/Поступила: 10.02.2020  
Accepted/Принята в печать: 17.02.2020

\* Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):  
nupa@mail.ru

## **Введение**

Сердечная недостаточность является одним из наиболее частых осложнений целого ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы и представляет глобальную проблему с предполагаемой распространенностью 38 млн пациентов в мире [1]. Несмотря на достижения в терапии за последние несколько десятилетий, сердечная недостаточность остается серьезным бременем для общественного здравоохранения, а прогноз при сердечной недостаточности хуже, чем у большинства видов рака [2]. По анализу трех эпидемиологических исследований (ЭПОХА-ХСН, ЭПОХА-Госпиталь-ХСН и ЭПОХА-Декомпенсация-ХСН) за 16 лет в РФ распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) возросла с 4,9% в 1998 г. до 10,2% в 2014 г. [3].

Принципы медикаментозной терапии в XXI веке строятся преимущественно на основе доказательной медицины. В клинических рекомендациях [4] фармакотерапия при сердечной недостаточности главным образом зависит от фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) – одного из ключевых показателей гемодинамики, имеющего большое прогностическое значение. По данной классификации различают пациентов: с сердечной недостаточностью с низкой ФВ (СНнФВ) – <40%, с промежуточной ФВ (СНпФВ) – от 40 до 49%, и с сохраненной ФВ (СНсФВ) – ≥50% [4]. В отношении пациентов с СНнФВ существует множество доказательств эффективности медикаментозных препаратов. Специальных исследований по лечению пациентов с СНпФВ не проводилось, однако мета-анализ и суб-анализы ранее выполненных исследований показали способность ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и бета-адреноблокаторов снижать смертность и число повторных госпитализаций и у пациентов с СНпФВ, поэтому для лечения этой категории пациентов рекомендуется использовать принципы фармакологической терапии, положительно зарекомендовавшие себя у больных СНнФВ. Для пациентов с СНсФВ имеется минимальное количество доказательных данных, и простая экстраполяция результатов по лечению больных преимущественно с систолической дисфункцией ЛЖ на группу больных преимущественно с диастолической сердечной недостаточностью весьма сомнительна. Ведущим направлением терапии для этих пациентов является выявление и коррекция всех факторов и заболеваний, способствующих развитию диастолической сердечной недостаточности (контроль артериального давления, полноценное лечение ишемической болезни сердца, коррекция гликемии, нормализация массы тела, умеренные аэробные физические нагрузки) [4].

Существует мнение, что будущее фармакотерапии пациентов с СНсФВ – в комбинации препаратов, воз-

действующих на нейрогормональные расстройства (ингибиторы лептина, альдостерона, неприлизина и натрий-глюкозного котранспортера 2 типа), что приведет к снижению заболеваемости и смертности. Терапия же пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса будет сосредоточена преимущественно на лекарственных средствах, индуцирующих аутофагию, что повлечет за собой минимизацию окислительного стресса, воспаления и повреждения клеток, обеспечивая адаптивную перестройку структуры и функции кардиомиоцитов [5].

## **Диуретическая терапия в лечении ХСН**

Типичным проявлением сердечной недостаточности, начиная со II ФК, является задержка жидкости в организме и формирование отечного синдрома. Согласно руководствам Европейского общества кардиологов 2016 г. [6] диуретики рекомендуются для уменьшения симптомов сердечной недостаточности и повышения толерантности к физической нагрузке у пациентов с признаками застоя. Также назначение диуретиков следует рассматривать для снижения риска госпитализации пациентов с ХСН [7,8]. В актуальных рекомендациях [4] приведен алгоритм назначения диуретиков у пациентов со сниженной ФВ в зависимости от степени выраженности симптомов:

- А. I ФК – не лечить мочегонными (0 препаратов);
- Б. II ФК (без клинических признаков застоя) – малые дозы торасемида (2,5-5 мг) (1 препарат);
- В. II ФК (с признаками застоя) – петлевые или тиазидные диуретики+антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) (2 препарата);
- Г. III ФК (поддерживающее лечение) – петлевые диуретики (лучше торасемид) ежедневно в дозах, достаточных для поддержания сбалансированного диуреза+АМКР (25-50 мг/сут)+ингибиторы карбоангидразы (ИКАГ – ацетазоламид по 250 мг 3 р/сут в течение 3-4 дней 1 раз в 2 нед) (3 препарата);
- Д. III ФК (декомпенсация) – петлевые диуретики (лучше торасемид)+тиазидные+спиронолактон в дозах 100-300 мг/сут+ИКАГ (4 препарата);
- Е. IV ФК – петлевые диуретики (торасемид однократно или фуросемид 2 р/сут или в/в капельно в высоких дозах)+тиазидные+АМКР+ИКАГ+при необходимости механическое удаление жидкости (5 препаратов/ воздействий).

В отношении пациентов с сохраненной ФВ диуретики также могут быть назначены в случае задержки жидкости, но использовать их следует с осторожностью, чтобы не вызвать чрезмерного снижения преднагрузки на ЛЖ и падения сердечного выброса [4].

## **Выбор оптимальной диуретической терапии и вопросы диуретической резистентности**

Хотя диуретики являются одним из самых назначаемых классов лекарственных средств, в настоящее время окончательно не сформулированы рекомендации по схеме их титрации при длительном использовании, также не проводилось крупных проспективных рандомизированных контролируемых исследований по влиянию диуретиков на заболеваемость и смертность. В некоторых обсервационных исследованиях выявлена ассоциация между использованием петлевых диуретиков и повышением смертности [9]. В противоположность этим данным Кокрановский мета-анализ [8] показал, что у пациентов с ХСН петлевые и тиазидные диуретики могут снизить риск смерти и прогрессирования сердечной недостаточности по сравнению с плацебо, а также повысить физическую активность.

В 2019 г. европейские эксперты из the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology опубликовали специальный консенсусный документ: *The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology* [10], в котором отражена их согласованная позиция по принципам диуретической терапии при ХСН и выборе диуретика в различных клинических ситуациях.

Целью диуретической терапии при декомпенсации пациентов с сердечной недостаточностью, как со сниженной, так и сохранной фракцией выброса, является достижение эуволемии посредством удаления избытков натрия (и сопровождающей его воды) [11]. Измерение содержания натрия в моче в последнее время рассматривается в качестве индикатора мочегонного ответа [12]. В недавно проведенном исследовании высокое содержание натрия в моче после введения фуросемида у пациентов с прогрессирующей сердечной недостаточностью было связано с более низкой частотой госпитализаций через 30 дней [13]. Вероятно, сниженный натрийурез и более неблагоприятный прогноз ассоциированы с диуретической резистентностью.

Диуретическая резистентность имеет мультифакторный механизм. При застойной сердечной недостаточности возникает отечность стенки кишки, вследствие чего снижается кровоток в слизистой оболочке, также ухудшается моторика кишечника из-за повышения симпатической активности. Все это приводит к замедлению достижения пиковой концентрации лекарственного препарата [14]. У пациентов с почечной недостаточностью другие органические кислоты, такие как азот мочевины, могут конкурировать с петлевыми диуретиками за перенос транспортерами органических анионов, при этом меньшее количество лекарствен-

ного средства достигает точки приложения действия. Это приводит к неспособности достичь концентрации диуретического порога, необходимого для эффективности препарата. Изменения в натриевом обмене в ответ на действие петлевых диуретиков также способствуют диуретической резистентности. В периоды снижения концентрации лекарственного средства между повторными дозами диуретика наблюдается восстановление реабсорбции натрия, которое было названо «пост-диуретическим эффектом» [15]. Также описан «феномен торможения» после длительного использования диуретиков из-за почечной адаптации. Гипертрофия клеток в дистальных извитых канальцах, вдали от места действия петлевых диуретиков, приводит к повышению эффективности реабсорбции натрия и уменьшает действие петлевых диуретиков [16]. Помимо вышеперечисленного, другие лекарственные средства могут способствовать устойчивости к диуретику, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [17].

Ввиду возможных электролитных нарушений, дальнейшей нейрогормональной активации, ухудшения почечной функции и симптоматической гипотензии рекомендуется использовать петлевую диуретическую терапию в наименьшей дозе, которая достаточна для поддержания эуволемии [18].

Наиболее оптимальной в настоящее время считается многопараметрическая оценка наличия перегрузки объемом с использованием клиники в покое и во время физической нагрузки, а также биомаркеров, дополненных данными инструментальных методов исследования (табл. 1) [10].

## **Особенности фармакокинетики петлевых диуретиков**

Петлевые диуретики остаются препаратами выбора для лечения пациентов с сердечной недостаточностью [19] и используются почти в 80% случаев [20]. Фуросемид, торасемид и буметанид – лекарственные препараты, относящиеся к петлевым диуретикам. После абсорбции большая их часть связывается с белками в сосудистом русле, в связи с чем транспорт лекарственного препарата в нефрон осуществляется посредством органических анионных транспортеров [21]. Затем петлевые диуретики перемещаются в восходящую часть петли Генле и ингибируют  $\text{Na}^+ / 2\text{Cl}^- / \text{K}^+$ -котранспортер, блокируя реабсорбцию натрия и хлоридов, что приводит к натрийурезу. Сигмоидальная кривая доза-эффект демонстрирует, что для получения диуретического эффекта концентрация препарата должна достичь диуретического порога, в дальнейшем диурез больше этого порогового значения достигается, скорее, увеличением частоты введения лекарственного препарата, а не увеличением концентрации.

**Table 1. Multiparameter assessment of the presence of volume overload [adapted from 10]**  
**Таблица 1. Многопараметрическая оценка наличия перегрузки объемом [адаптировано из 10]**

Признак	Эвулемия		Застой		
	Нет		Слабое	Среднее	Сильное
Ортопноэ	Нет		Слабое	Среднее	Сильное
Давление в яремной вене, см	<8 и нет ПЯР	<8	8-10 или ПЯР+	11-15	>16
Гепатомегалия	Нет		+1	+2	+3/+4
Тест 6-минутной ходьбы, м	>400	300-400	200-300	100-200	<100
BNP, пг/мл	<100		100-299	300-500	>500
NT-proBNP, пг/мл	<400		400-1500	1500-3000	>3000
Рентгенография грудной клетки	Без изменений		Кардиомегалия	Венозное полнокровие, небольшой плевральный выпот	Интерстициальный или альвеолярный отек
УЗИ НПВ: 1. Максимальный диаметр >2,2 см 2. Коллабирование <50%	Ни один признак		Один из двух признаков		Оба
УЗИ органов грудной клетки	<15 Б-линий при сканировании 28 межреберных промежутков		15-30 Б-линий при сканировании 28 межреберных промежутков		>30 Б-линий при сканировании 28 межреберных промежутков

ПЯР – печеночно-яремный рефлюкс, BNP – натрийуретический пептид типа В, NT-proBNP – N-терминальный участок мозгового натрийуретического пептида, УЗИ НПВ – ультразвуковое исследование нижней полой вены

В фармакокинетике петлевых диуретиков существуют значительные различия (табл. 2). Торасемид и буметанид имеют биодоступность 80-100% при пероральном применении, в то время как у фуросемида этот показатель имеет широкую вариабельность – 10-100% [22]. Прием пищи также может влиять на фармакокинетику: уменьшая максимальную концентрацию петлевых диуретиков вдвое и увеличивая время достижения максимальной концентрации в сыворотке на 30-60 мин [23]. Прием пищи больше ухудшает абсорбцию фуросемида и буметанида, в то время как биодоступность торасемида практически не изменяется. При пероральном назначении  $T_{1/2}$  фуросемида – 2 ч, буметанида – 1 ч, торасемид имеет самый длинный период полувыведения – 3,5 ч [24]. Период полувыведения торасемида при почечной недостаточности не изменяется, так как он метаболизируется на 80% в печени.

Петлевые диуретики связываются с белками плазмы крови более чем на 90% [10] и должны секретироваться в проксимальный извитой каналец через несколько органических анионных транспортеров. Поэтому необходима адекватная их дозировка, обеспечивающая достаточную концентрацию диуретика в плазме (поскольку почечная перфузия часто бывает сниженной при сердечной недостаточности, что приводит к уменьшению секреции петлевых диуретиков) [10]. Кроме того, снижение содержания белка в плазме крови также может привести к уменьшению секреции петлевых диуретиков [10,25].

### Клинико-фармакологические особенности торасемида

При пероральном применении торасемид всасывается в желудочно-кишечном тракте с ограниченным эффектом «первого прохождения» через печень. Максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) в плазме крови достигается в течение 1 ч (при применении вместе с едой  $\approx 1,5$  ч) после приема внутрь. Более 99% торасемида связывается с белками плазмы крови. Объем распределения ( $Vd$ ) у здоровых добровольцев и у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью или хронической сердечной недостаточностью – от 12 до 15 л., у пациентов с циррозом печени  $Vd$  увеличивается вдвое. Около 80% торасемида метаболизируется в печени CYP2C9 и, в незначительной степени, CYP2C8 и CYP2C18 с образованием трех метаболитов (основной метаболит М5 – неактивный, М3 имеет 1/10 активности торасемида, М1 – активность эквивалента торасемиду) [27]. Большая часть торасемида элиминируется с калом, 20% выводится почками в неизменном виде [28,29]. Данные особенности элиминации торасемида практически не влияют на фармакокинетику при нарушении функции почек, что компенсируется увеличением печеночного клиренса. У пациентов с циррозом печени наблюдается увеличение биодоступности почти на 80%, вероятно, из-за снижения пресистемного метаболизма, что приводит к увеличению объема распределения, периода полувыведения и почечного клиренса – доля торасемида в моче возрастает на 70%. Однако значительной раз-

Table 2. Comparative characteristics of the loop diuretics [adapted from 4,26]

Таблица 2. Сравнительная характеристика свойств петлевых диуретиков [адаптировано из 4,26]

Параметр	Фуросемид	Торасемид	Буметанид
Сравнительная внутривенная активность, мг	40	20	1
Отношение пероральной к внутривенной дозе	1:2	1:1	1:1
Биодоступность, %	10-100	80-100	80-100
Период полувыведения, ч	1,5-2,0	3-4	1,0-1,5
Продолжительность действия, ч	6-8	6-16	4-6
Начальная доза, мг	20-40	2,5-10	0,5-1
Обычная доза при хронической сердечной недостаточности, мг	40-240	10-20	1-5
Максимальная суточная доза, мг	600	200	10

ницы в натрийурезе не наблюдается, возможно из-за компенсаторных изменений в фармакокинетике торасемида: предположительно, из-за меньшей связи с белками торасемид дольше и в большем количестве выделяется в мочу [30].

Также преимуществами торасемида над другими диуретиками являются его дополнительные антифибротические и нейрогормональные эффекты.

Согласно результатам исследования *in vitro* торасемид снижает симпатическую активность и ингибирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, уменьшая секрецию альдостерона из клеток надпочечников и блокируя синтез и связывание с рецепторами [31]. Благодаря антиальдостероновому действию торасемид в меньшей степени, чем фуросемид вызывает гипокалиемию [20]. Кроме того, торасемид снижает синтез коллагена миокарда, тем самым уменьшая фиброз и улучшая диастолические свойств миокарда [32].

В сравнительных исследованиях с фуросемидом торасемид продемонстрировал более высокую клиническую эффективность и переносимость [33], а также способность уменьшать число повторных госпитализаций [34]. По данным последнего мета-анализа, включающего 14 исследований и 8127 пациентов, применение торасемида в отличие от фуросемида было ассоциировано с улучшением функционального класса сердечной недостаточности и уменьшением повторных госпитализаций [35].

Учитывая то, что петлевые диуретики используются почти у 80% пациентов с ХСН, актуальной является разработка объективных критериев, определяющих выбор диуретика. Американский Национальный Институт Сердца, Легких и Крови (US National Heart, Lung, and Blood Institute) недавно утвердил финансирование исследования TRANSFORM-HF – проспективного сравнительного исследования эффективности торасемида в сравнении с фуросемидом при лечении ХСН у 6000 пациентов [20].

Очень важно в клинической практике помнить о том, что диуретики, в частности, торасемид, как наиболее эффективный из них, должны назначаться в адекватных дозах и на длительный срок. Терапевтическая доза торасемида при лечении отечного синдрома различной этиологии, в том числе, при хронической сердечной недостаточности составляет 5 мг один раз в день, при необходимости дозу следует постепенно увеличить до 20–40 мг один раз в день, в отдельных случаях требуется еще большее повышение дозы (до 200 мг в день) [36]. Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется. Следует помнить о том, что торасемид рекомендуется принимать после завтрака, запивая небольшим количеством воды [36]. Препарат назначают на длительный период или до момента исчезновения отеков [36].

Таким образом, торасемид считается одним из самых эффективных петлевых диуретиков на сегодняшний день у больных с застойными явлениями при ХСН, и является диуретическим средством первого выбора при лечении пациентов с сердечной недостаточностью различной степени тяжести. Почти 15 лет назад на российском рынке появился Диувер (торасемид, фирма Тева, Израиль), за многие годы своего применения он зарекомендовал себя как высокоэффективный и безопасный препарат. Широкое использование препарата Диувер в клинической практике существенно расширяет возможности диуретической терапии, в том числе, у пациентов с ХСН, позволяет добиваться значительного улучшения качества жизни этих больных благодаря быстрому и выраженному диуретическому эффекту, а также более низкой частоте развития нежелательных реакций по сравнению с диуретиками первых поколений.

**Конфликт интересов.** Публикация статьи поддержана компанией Тева, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

**Disclosures.** The publication of the article is supported by Teva, but it did not affect own opinion of the authors.

## References / Литература

1. Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture. *Lancet*. 2015; 385(9970):812-24. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61889-4.
2. Roger V.L. Epidemiology of heart failure. *Circ Res*. 2013;113(6):646-59. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.113.300268.
3. Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7-13 (In Russ.) [Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7-13]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
4. Mareev V.Y., Fomin I.V., Ageev F.T., et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8-158 (In Russ.) [Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации ОССН, РКО, РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8-158]. DOI:10.18087/cardio.2475.
5. Packer M. The Future Treatment of Heart Failure? *Eur Heart J*. 2018;39(1):5-7. DOI:10.1093/eurheartj/ehx745.
6. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128.
7. Faris R., Flather M., Purcell H., et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol*. 2002;82(2):149-58. DOI:10.1016/s0167-5273(01)00600-3.
8. Faris R., Flather M.D., Purcell H., et al. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;25(1):CD003838. DOI:10.1002/14651858.CD003838.pub2.
9. Damman K., Kjekshus J., Wikstrand J., et al. Loop diuretics, renal function and clinical outcome in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(3):328-36. DOI:10.1002/ejhf.462.
10. Mullens W., Damman K., Harjola V.P., et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(2):137-155. DOI:10.1002/ejhf.1369.
11. Ferreira J.P., Girerd N., Bettencourt M.P., et al. Lack of diuretic efficiency (but not low diuresis) early in an acutely decompensated heart failure episode is associated with increased 180-day mortality. *Cardiorenal Med*. 2017;7(2):137-49. DOI:10.1159/000455903.
12. Testani J.M., Hanberg J.S., Cheng S., et al. Rapid and Highly Accurate Prediction of Poor Loop Diuretic Natriuretic Response in Patients with Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2016;9(1):e002370. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002370.
13. Brinkley D.M., Burpee L.J., Chaudhry S.P. et al. Spot urine sodium as triage for effective diuretic infusion in an ambulatory heart failure unit. *J Card Fail*. 2018;24(6):349-54. DOI:10.1016/j.cardfail.2018.01.009.
14. Vasko M.R., Cartwright D.B., Knoche J.P., et al. Furosemide absorption altered in decompensated congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1985;102(3):314-8. DOI:10.7326/0003-4819-102-3-314.
15. Kaissling B., Stanton B.A. Adaptation of distal tubule and collecting duct to increased sodium delivery. *Am J Physiol*. 1988;255(6 Pt 2):F1256-68. DOI:10.1152/ajprenal.1988.255.6.F1256.
16. Maaten J.M., Dunning A.M., Valente M.A., et al. Diuretic response in acute heart failure - an analysis from ASCEND-HF. *Am Heart J*. 2015;170(2):313-21. DOI:10.1016/j.ahj.2015.05.003.
17. Huerta C., Varas-Lorenzo C., Castellsague J., Garcia Rodriguez L.A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of first hospital admission for heart failure in the general population. *Heart*. 2006;92(11):1610-5. DOI:10.1136/hrt.2005.082388.
18. Galve E., Mallol A., Catalan R. et al. Clinical and neurohumoral consequences of diuretic withdrawal in patients with chronic, stabilized heart failure and systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(5):892-8. DOI:10.1016/j.ejheart.2004.09.006.
19. Neuberger G.W., Miller A.B., O'Connor C.M., et al. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J*. 2002;144(1):31-8. DOI:10.1067/mhj.2002.123144.
20. Greene S.J., Mentz R.J. Potential advantages of torsemide in patients with heart failure: more than just a "water pill"? *Eur J Heart Fail*. 2018;20(3):471-473. DOI:10.1002/ejhf.1024.
21. Wilcox C.S. New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(3):798-805.
22. Felker G.M., Mentz R.J. Diuretics and ultrafiltration in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(24):2145-53. DOI:10.1016/j.jacc.2011.10.910.
23. Bard R.L., Bleske B.E., Nicklas J.M. Food: an unrecognized source of loop diuretic resistance. *Pharmacotherapy*. 2004;24(5):630-7. DOI:10.1592/phco.24.5.630.34736.
24. Vargo D.L., Kramer W.G., Black P.K., et al. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther*. 1995;57(6):601-9. DOI:10.1016/0009-9236(95)90222-8.
25. Brater D.C. Pharmacokinetics of loop diuretics in congestive heart failure. *Br Heart J*. 1994;72(2 Suppl):S40-3. DOI: 10.1136/hrt.72.2\_suppl.s40.
26. Pham D., Grodin J.L. Dilemmas in the Dosing of Heart Failure Drugs: Titrating Diuretics in Chronic Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017;3(2):108-12. DOI:10.15420/cfr.2017.10.1.
27. Barroso M.B., Alonso R.M., Jimenez R.M. Simultaneous determination of torsemide and its major metabolite M5 in human urine by high-performance liquid chromatography-electrochemical detection. *J Chromatogr Sci*. 2001;39(11):491-6. DOI:10.1093/chromsci/39.11.491.
28. Knauf H., Mutschler E. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of torsemide. *Clin Pharmacokinet*. 1998;34(1):1-24. DOI:10.2165/00030888-199834010-00001.
29. Neugebauer G., Besenfelder E., von Möllendorff E. Pharmacokinetics and metabolism of torsemide in man. *Arzneimittelforschung*. 1988;38(1A):164-6.
30. Schwartz S., Brater D.C., Pound D., et al. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide in patients with cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther*. 1993;54(1):90-7. DOI:10.1038/clpt.1993.116.
31. Buggie J., Mentz R.J., Pitt B., et al. A reappraisal of loop diuretic choice in heart failure patients. *Am Heart J*. 2015;169(3):323-33. DOI:10.1016/j.ahj.2014.12.009.
32. Kasama S., Toyama T., Hatori T., et al. Effects of torsemide on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *Heart*. 2006;92(10):1434-40. DOI:10.1136/hrt.2005.079764.
33. Müller K., Gamba G., Jaquet F., Hess B. Torsemide 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. DOI:10.1016/s1388-9842(03)00150-8.
34. Stroupe K.T., Forthofer M.M., Brater D.C., Murray M.D. Healthcare Costs of Patients with Heart Failure Treated with Torsemide or Furosemide. *Pharmacoeconomics*. 2000;17(5):429-40. DOI:10.2165/00019053-200017050-00002.
35. Miles J.A., Hanumanth B.K., Patel K., et al. Torsemide versus furosemide and intermediate-term outcomes in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2019;20(6):379-388. DOI:10.2459/JCM.0000000000000794.
36. Instructions for the medical use of the drug Diuver [cited by Feb 02, 2020]. Available from: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=95845b30-2b90-47c8-8285-9567628ad81b&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=95845b30-2b90-47c8-8285-9567628ad81b&t=) (In Russ.) [Инструкция по медицинскому применению препарата Диувур [цитировано 14.02.2020]. Доступно на: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=95845b30-2b90-47c8-8285-9567628ad81b&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=95845b30-2b90-47c8-8285-9567628ad81b&t=)].

### About the Authors:

**Nupaysat M. Gafurova** – MD, Postgraduate Student, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Sechenov University

**Evgenia V. Shikh** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Director of Institute of Professional Education, Sechenov University

**Olga D. Ostroumova** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Sechenov University

### Сведения об авторах:

**Гафурова Нупайсат Магомедовна** – аспирант, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет

**Ших Евгения Валерьевна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, директор Института профессионального образования, Сеченовский Университет

**Остроумова Ольга Дмитриевна** – д.м.н., профессор, зав.кафедрой терапии и полиморбидной патологии, РМАНПО; профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский университет