ТОРАСЕМИД В ПРОФИЛАКТИКЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ МИТРАЛЬНОЙ РЕГУРГИТАЦИИ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ПОСТИНФАРКТНОМ ПЕРИОДЕ

Абдуллаев А. А., Ибрагимова И. Б., Исламова У. А., Гафурова Р. М., Байтемирова Н. Н.

В обзоре приведены сведения о результатах научных исследований, проведенных для изучения влияния ишемической митральной регургитации (ИМР) на развитие и прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН). Рассмотрены возможности для использования торасемида с целью профилактики увеличения степени митральной регургитации, развития дезадаптивного ремоделирования сердца, уменьшения его электрической нестабильности, проявляющейся различными нарушениями ритма сердца, и предупреждения развития и прогрессирования ХСН. Выявлены преимущества торасемида перед фуросемидом при наличии застойной ХСН на фоне ИМР у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

Российский кардиологический журнал 2018; 23 (5): 97–102
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-97-102>

Ключевые слова: торасемид, ишемическая митральная регургитация, постинфарктный период, хроническая сердечная недостаточность.

ФГБОУ ВО Дагестанский государственный медицинский университет Минздрава России, Махачкала, Россия

Абдуллаев А. А.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики, Ибрагимова И. Б. — ассистент

кафедры поликлинической терапии, Исламова У. А. — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики, Гафурова Р. М. — д.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики, Байтемирова Н. Н. — студентка VI курса лечебного факультета.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
aligadzhia@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АТ II — ангиотензин II, БРА — блокаторы рецепторов АТ II, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМР — ишемическая митральная регургитация, ЛЖ — левый желудочек, МК — митральный клапан, МР — митральная регургитация, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 28.01.2018

Рецензия получена 22.02.2018

Принята к публикации 01.03.2018

TORASEMIDE IN PREVENTION OF MITRAL REGURGITATION AND CHRONIC HEART FAILURE WORSENING IN POSTINFARCTION PERIOD

Abdullaev A. A., Ibragimova I. B., Islamova U. A., Gafurova R. M., Baytemirova N. N.

In the review, the results of scientific research provided, conducted with aim to study influence of ischemic mitral regurgitation (IMR) on the development and progression of chronic heart failure (CHF). The opportunities considered, of torasemide implementation in prevention of the raise of mitral regurgitation grade, development of desadaptive remodelling of the heart, decrease of its electrical instability that presents itself with various cardiac rhythm disorders, and of prevention of development and progression of the CHF. Benefits of torasemide over furosemide are revealed in management of congestive CHF at the background of IMR in postinfarction patients.

Russ J Cardiol 2018; 23 (5): 97–102

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-97-102>

Key words: torasemide, ischemic mitral regurgitation, postinfarction period, chronic heart failure.

Dagestan State Medical University of the Ministry of Health, Makhachkala, Russia.

При ишемической болезни сердца (ИБС) и, в частности, при инфаркте миокарда (ИМ) часто развиваются нарушения сократительной функции миокарда. Механизмы включают в себя потерю участка жизнеспособного миокарда, наличие оглушённого миокарда, наджелудочковые и желудочковые нарушения ритма сердца вследствие поражения проводящих путей или электрической неомогенности миокарда, присоединение клапанной недостаточности. Часто встречается сочетание нарушения систолической и диастолической функций сердца [1]. Ишемическая митральная регургитация (ИМР) может быть обусловлена нарушением структуры и функции клапанного аппарата (фиброзного кольца, папиллярных мышц, хорд) при неизмененных створках самого клапана.

Выраженную перегрузку левого желудочка (ЛЖ) и расширение фиброзного кольца митрального клапана (МК) вызывает постинфарктный кардиосклероз, особенно, в сочетании с артериальной гипертензией (АГ). Расширенное митральное кольцо в сочетании с гипотонией папиллярных мышц способствуют неполному смыканию створок и относительной митральной недостаточности [2].

Наличие ИМР и ее прогрессирование после ИМ связаны с неблагоприятным ремоделированием ЛЖ и размером ИМ и являются фактором риска неблагоприятного прогноза [3-5]. ИМР — это митральная регургитация (МР), развившаяся вследствие ИБС при отсутствии других причин несостоятельности клапана (миксоматозные изменения, ревматическое

поражение, инфекционный эндокардит, врождённая патология) [6]. ИМР возникает вследствие нарушения тянущих сил (растяжение полости ЛЖ и клапанного кольца, нарушение сократимости или диссинхрония) и как следствие неполного закрытия створок при структурно неизменённых створках клапана и хордах [7, 8]. Диссинергия сокращения миокарда после ИМ, а не нарушение глобальной сократимости, является основным причинным фактором развития ИМР [9]. Размер, локализация и глубина поражения миокарда определяют тяжесть регургитации и выраженность клинических проявлений. Кроме того, наличие функциональной МР после перенесённого ИМ провоцирует структурные изменения самого МК, тем самым усугубляя степень ИМР [10]. В основе развития ИМР лежит несколько различных механизмов: ремоделирование и дисфункция ЛЖ, дилатация или дисфункция опорного кольца МК, диссинхрония сокращения ЛЖ [11]. При сокращении ЛЖ зона постинфарктного рубца сокращается слабо или не сокращается и тянет за собой поддерживающие элементы МК, в результате чего створки клапана смыкаются неплотно.

ИМР является динамическим состоянием, и выраженность её зависит от артериального давления, физических нагрузок, проводимой терапии [12]. Эхокардиографическими (ЭхоКГ) предикторами развития МР после перенесённого ИМ являлись площадь митрального кольца, площадь между створками МК и фиброзным кольцом в систолу (tenting area), глубина коаптации (прогибания краёв створок) в систолу и размер левого предсердия, из них только tenting area 4 см^2 являлась независимым предиктором увеличения тяжести МР после ИМ и формирования умеренной или тяжёлой МР через 20 мес. после ИМ [13].

Исследование Deja MA, et al. (2014) было посвящено рассмотрению механизмов формирования ИМР после перенесённого ИМ передней локализации. В исследование включено 36 пациентов с передним ИМ и фракцией выброса (ФВ) ЛЖ менее 35%, из них у 18 была умеренная или тяжёлая МР [14]. Авторы показали, что после перенесённого переднего ИМ в ряде случаев имеет место растяжение задних отделов со смещением задней папиллярной мышцы и натяжением хорд МК, что подтверждают результаты Yosefy C, et al. (2011) [15].

Кузнецов В.А. и др. (2015) выявили, что у мужчин в основе развития митральной регургитации (МР) чаще лежит локальное постинфарктное ремоделирование миокарда с натяжением хорд МК, в то время как для женщин более характерно глобальное ремоделирование с дилатацией митрального кольца [16]. В экспериментальном исследовании на модели заднебокового ИМ и хронической ИМР у овец при проведении магнитно-резонансной томографии было подтверждено, что наличие МР ассоциировано

с более выраженным ремоделированием миокарда. Так, конечный диастолический объём и конечный систолический объём, а также индекс сферичности ЛЖ коррелировали как с площадью зоны инфаркта ($p=0,0156$, $p=0,0307$, и $p<0,0001$, соответственно), так и с объёмом струи МР ($p<0,0001$, $p=0,0086$, и $p=0,0007$, соответственно) [17].

В исследование Bursi F, et al. (2005) включены пациенты, перенесшие ИМ. Спустя в среднем $4,7 \pm 3,3$ года наблюдения зарегистрировано 109 случаев хронической сердечной недостаточности (ХСН) и 335 смертей. Наличие умеренной или тяжёлой МР было ассоциировано со значительным увеличением риска развития ХСН (ОР — 3,44, 95% ДИ — 1,74-6,82, $p<0,001$) и смерти (ОР — 1,55, 95% ДИ — 1,08-2,22, $p=0,019$) независимо от возраста, пола и ФВ при поступлении [18].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) является главной эндокринной/паракринной системой, участвующей в разнообразных сердечно-сосудистых процессах [19]. Роль РААС в патогенезе АГ, гипертрофии миокарда, атеросклероза и ХСН широко известна. Так, на ранних стадиях ХСН активация РААС носит компенсаторный характер, однако дальнейшее увеличение преднагрузки и постнагрузки приводят к декомпенсации состояния.

Одним из механизмов развития электрической нестабильности сердца является окислительный стресс: ангиотензин II (АТ II) активирует эндотелиальную и миокардиальную НАДФН-оксидазу и стимулирует воспаление [20, 21]. Другим потенциальным проаритмогенным эффектом РААС является влияние на пассивные электрические свойства миокарда. Они включают в себя внутри- и внеклеточное сопротивление, электрическую ёмкость мембран и определяются структурными особенностями клеток (размер, форма, расположение кардиомиоцитов и фибробластов, объём внутриклеточного и внеклеточного компонентов, количество и расположение щелевых контактов) [22].

По данным Bahouth F, et al. (2010), наличие МР ассоциировано с ремоделированием и развитием электрической нестабильности миокарда предсердий, что проявляется увеличением риска фибрилляции предсердий (ФП) в постинфарктном периоде [23]. В исследование было включено 1920 пациентов с ИМ, из которых исключались лица с эпизодами ФП в анамнезе. Из них у 744 пациентов (38,8%) зарегистрирована лёгкая МР, и у 150 (7,8%) — умеренная или тяжёлая МР. Вновь возникшая ФП имела место у 51 (5,0%), 83 (11,2%) и 28 пациентов (18,7%) среди всех без МР, с лёгкой МР и умеренной/тяжёлой МР, соответственно ($p<0,001$). По данным многофакторного логистического регрессионного анализа, и лёгкая МР (ОР — 1,6; 95% ДИ — 1,1-2,3, $p=0,02$), и умеренная/тяжёлая МР (ОР — 2,1; 95% ДИ — 1,2-3,6,

$p=0,007$) оказались факторами риска развития ФП у пациентов с перенесенным ИМ. При этом, лёгкая МР обладала предсказательной значимостью только у пациентов с ФВ менее 45%.

ФП также может стать причиной возникновения ИМР. Тахисистолическая форма ФП влияет на МК путем изменения механики фиброзного кольца. При этом, остро теряется его свойство к пространственному сокращению и хронически происходит его расширение. Ряд исследований показал, что у пациентов с изолированной ФП отмечается широкая вариабельность тяжести недостаточности МК — от нулевой и минимальной недостаточности до тяжелой на фоне дилатации кольца [24].

Помимо лечения, рекомендованного пациентам с ИБС и ИМ в подострый и хронический периоды (антиагреганты, бета-адреноблокаторы, статины) [25], при наличии у пациента сниженной ФВ и МР необходимо назначение ряда других препаратов. Лекарственные средства для лечения ХСН и сниженной ФВ ЛЖ, доказавшие способность к снижению смертности и заболеваемости, можно разделить на две основные группы в зависимости от степени доказанности: препараты, применяемые у всех больных (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), бета-адреноблокаторы, ивабрадин, антагонисты минералокортикоидных рецепторов) и препараты, применяемые в особых клинических ситуациях (диуретики, сердечные гликозиды, антикоагулянты, омега-3-триглицериды) [26, 27].

Альдостерон способствует развитию фиброза миокарда, гипокалиемии и гипомagneмии, активации симпатoadrenalовой системы и подавлению активности парасимпатической нервной системы, нарушению функции барорецепторов. Описаны внепочечные эффекты альдостерона, заключающиеся в стимулировании развития фиброза артериальной стенки и миокарда [28]. Пространственная негомогенность миокарда или появление зон скопления коллагена и фибробластов (развитие фиброза) может приводить к изменению пассивных электрических свойств миокарда и электрической негомогенности миокарда [29, 30].

В клиническом исследовании Zannad F, et al. (2011) убедительно продемонстрировали, что добавление к стандартному лечению ХСН (бета-адреноблокаторы, иАПФ, БРА) антагонистов альдостерона способствует дополнительному снижению общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ и симптомами ХСН [31]. Другие авторы считают, что благоприятные эффекты этого класса препаратов опосредованы именно замедлением прогрессирования фиброза миокарда [28].

Применение диуретиков при ХСН исторически началось одним из самых первых (после инотропных

агентов) и оказалось настолько успешным, что этот класс причислен к необходимым лекарственным средствам в лечении ХСН. Неэтичность отмены диуретиков у пациентов с ХСН для изучения их эффективности явилась причиной минимальной их доказательной базы. Петлевые диуретики, включающие в себя фуросемид, торасемид и другие агенты, являются необходимыми для симптоматического лечения ХСН [32].

Торасемид и фуросемид обладают различными фармакокинетическими свойствами: первый имеет более длительное время полувыведения, длительное время действия и большую биодоступность [33]. В то же время, некоторые данные свидетельствуют в пользу наличия у торасемида иных фармакодинамических свойств, помимо эффектов петлевого диуретика. Данные о возможном взаимодействии торасемида с минералокортикоидными рецепторами получены в исследовании Harada K, et al. (2009), результаты которого показали, что уровень норадреналина плазмы повышался при использовании петлевого диуретика азосемида и оставался неизменным на фоне лечения торасемидом, в то время как уровень альдостерона плазмы уменьшался на фоне приёма торасемида [34].

Диуретический профиль торасемида эквивалентен профилю комбинации петлевого диуретика фуросемида и антагониста альдостерона спиронолактона [35]. Точный механизм действия торасемида до конца не изучен, продолжаются исследования, посвящённые этой проблеме. Работая с клеточной линией H9C2 (зародышевые кардиомиоциты желудочков крысы), исследователи Gravez B, et al. (2013) показали, что торасемид не проявляет свойств, характерных для спиронолактона [33]. Он не модифицировал транслокацию минералокортикоидных рецепторов в ядро и не влиял на активацию внутриклеточных каскадов и экспрессию генов, регулируемых альдостероном (Sgk-1, PAI-1, Orosomucoid-1, Rgs-2, Serpina-3, Tenascin-X) при связывании альдостерона с рецептором. Следует отметить, что спиронолактон не является классическим конкурентным антагонистом минералокортикоидных рецепторов, а, связываясь с рецептором, изменяет его конформацию и нарушает процессы ко-активации [36, 37]. Антифибротические эффекты торасемида у пациентов с ХСН могут быть объяснены его способностью влиять на различные этапы синтеза коллагена (подавление активности протеиназы коллагена I типа, уменьшение экспрессии лизил-оксидазы, замедление “сшивания” коллагена) [38, 39].

Добавление к лечению иАПФ торасемида препятствует подавлению симпатических воздействий на сердце и его ремоделированию [40]. Шугушев Х. Х. и др. (2010) сопоставили эффекты петлевых диуретиков фуросемида и торасемида на параметры вари-

бельности ритма сердца, а также оценили частоту развития нарушений ритма сердца у данных пациентов. В исследование включено 107 пациентов с застойной ХСН (III-IV функционального класса (ФК)). На фоне проведения диуретической терапии на 10-й день отмечены сходные изменения клинических показателей (уменьшение застойных явлений, улучшение ФК). В то же время, у пациентов, получавших фуросемид, отмечено уменьшение значений временных показателей, характеризующих общую вариабельность ритма сердца и активность парасимпатической нервной системы. Напротив, на фоне лечения торасемидом отмечено увеличение указанных показателей. При анализе частоты нарушений ритма сердца также выявлены неблагоприятные эффекты фуросемида: зарегистрировано увеличение количества одиночных наджелудочковых и желудочковых экстрасистол и, что более важно, увеличение частоты желудочковых нарушений ритма высоких градаций: количество политопных желудочковых экстрасистол возросло с $58,7 \pm 10,6$ /сут. до $453,5 \pm 23,5$ /сут., парных — с $45,2 \pm 5,1$ /сут. до $98,8 \pm 15,4$ /сут. Лечение торасемидом, напротив, было ассоциировано с уменьшением количества одиночных монотопных желудочковых экстрасистол (с $1763,6 \pm 238,56$ /сут., до $638,1 \pm 22,5$ /сут.), политопных желудочковых экстрасистол (с $624,5 \pm 12,4$ /сут. до $186,3 \pm 7,2$ /сут.), а также парных желудочковых экстрасистол (с $114,1 \pm 23,0$ /сут. до $36,0 \pm 5,3$ /сут.) [41].

Большинство исследований, показавших эффективность торасемида во вторичной профилактике ХСН, выполнены с применением не пролонгированной формы торасемида. В то же время, разработка пролонгированной формы торасемида в большей степени отвечает задачам лечения ХСН, а именно замедлению прогрессирования заболевания и уменьшению риска внезапной сердечной смерти. Преимущества лечения торасемидом пролонгированного высвобождения заключаются в более плавном мочегонном эффекте, что, несомненно, важно в плане переносимости лечения и особенно актуально для больных ХСН, большей частоты достижения целевых значений артериального давления у пациентов с АГ, а также замедления ремоделирования миокарда (уменьшение конечного систолического объема и индекса массы миокарда ЛЖ) [42, 43].

Целью исследования TORAFIC послужило изучение эффектов лечения пролонгированной формой торасемида в отношении ремоделирования миокарда у пациентов с ХСН. В исследование включено 155 больных ХСН II-IV ФК, рандомизированных в группы, получавшие помимо стандартной терапии ХСН лечение пролонгированной формой торасемида 10-40 мг/сут. (n=77) или фуросемидом 40-160 мг/сут. (n=78) в течение восьми месяцев. Следует отметить большую долю пациентов с умеренными клиниче-

скими проявлениями ХСН (II ФК) в обеих группах (96,1% группы торасемида и 89,7% группы фуросемида), а также большую долю пациентов с ХСН на фоне сохраненной сократительной функции сердца (ФВ более 40%). В качестве маркера фиброза миокарда была выбрана сывороточная концентрация N-концевого фрагмента проколлагена I типа. Кроме этого, оценивали выраженность клинических симптомов ХСН, изменения ЭКГ и ЭхоКГ, артериального давления, концентрацию N-концевого фрагмента натрийуретического пептида, а также клинические исходы и частоту осложнений лечения. На момент окончания исследования не было выявлено различий в содержании N-концевого фрагмента проколлагена I типа в обеих группах (97,7 мкг/л в группе торасемида пролонгированного действия против 98,6 мкг/л в группе фуросемида, $p=0,73$). Значимых межгрупповых различий других изучаемых параметров также получено не было [44, 45].

Торасемид отличается также минимальной ототоксичностью и отсутствием «феномена рикошета». Результаты российского многоцентрового рандомизированного исследования ДУЭЛЬ-ХСН (Диуретическая терапия эффективными дозами пероральных диуретиков торасемида (диувера) и фуросемида в лечении больных с обострением ХСН) показали, что лечение торасемидом было ассоциировано с большей скоростью достижения компенсации состояния при ХСН II-IV ФК и большей безопасностью (частота развития гипокалиемии была ниже на фоне лечения торасемидом) [46]. Другие авторы отмечают также удовлетворительную переносимость лечения пролонгированной формой торасемида в сравнении с фуросемидом, частота зарегистрированных побочных эффектов в группах составила 57,4% и 58,4%, соответственно, серьезных побочных эффектов и смерти зарегистрировано не было. К частым побочным эффектам (частота более 5%) относились синкопальные состояния (5,2%) у получавших торасемид пациентов и бронхит (5,1%) у получавших фуросемид пациентов. Побочные эффекты, ассоциированные с проводимым лечением, зарегистрированы у восьми получавших торасемид пациентов (по одному случаю развития сахарного диабета, гиперурикемии, гипокалиемии, головокружения, обморока, боли в животе, астении и артериальной гипотонии) и у пятерых получавших фуросемид пациентов (по одному случаю нарушения равновесия, головокружения, артрита, учащенного мочеиспускания и императивных позывов к мочеиспусканию; два случая артериальной гипотонии) [47].

Таким образом, экспертами признана необходимость хирургической коррекции выраженной симптоматической митральной регургитации даже при относительной недостаточности митрального клапана, в т.ч. с применением малоинвазивных методик

и ресинхронизирующей терапии [26, 27]. В то же время продолжают споры о необходимости хирургической коррекции умеренной МР. Обязательным является назначение оптимальной медикаментозной терапии при ИМР в соответствии с рекомендациями по лечению ХСН [7]. При этом представители медицинского сообщества отмечают необходимость перемещения акцента применения петлевых диуретиков при ХСН с фуросемида на торасемид [47]. Обладая достаточно длительным периодом полувыведения, торасемид оказывает более продолжительное натрийуретическое и диуретическое, а также антигипертензивное действие по сравнению с дру-

гими петлевыми диуретиками. Это свойство крайне важно, поскольку с ним связано уменьшение риска рикошетной гиперактивации нейрогормональной системы [43].

У бессимптомных пациентов с хронической ИМР нет общепринятой медикаментозной терапии, что побуждает к проведению научных исследований в разработке этого вопроса. Изучение эффективности и безопасности торасемида у отдельных категорий пациентов, в частности у пациентов с перенесённым ИМ и развитием ИМР и ХСН, будет способствовать расширению области применения этого препарата и снижению заболеваемости и смертности.

Литература

- 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2017; 00: 1-66. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
- Chernyavskiy AM, Ruzmatov TM, Efendiev VU, et al. Mechanisms of ischemic mitral insufficiency. *Serdtshe* 2015; 14 (2): 85-9. (In Russ.) Чернявский А. М., Рузатов Т. М., Эфендиев В. У. и др. Механизмы формирования ишемической митральной недостаточности. *Сердце* 2015; 14 (2): 85-9. DOI: 10.18087/rhj.2015.2.1998.
- Grigioni F, Branzi A. Management of asymptomatic mitral regurgitation. *Heart* 2010; 96 (23): 1938-45. DOI: 10.1136/hrt.2009.184309.
- Kwon DH, Kusunose K, Obuchowski NA, et al. Predictors and prognostic impact of progressive ischemic mitral regurgitation in patients with advanced ischemic cardiomyopathy: a multi-modality study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016; 9: e004577. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.115.004577.
- Larina VN, Alekhin MN, Bart BYa. The syndrome of mitral regurgitation in patients with chronic heart failure. *Cardiologia* 2009; 49 (11): 77-80. (In Russ.) Ларина В. Н., Алевин М. Н., Барт Б. Я. Синдром функциональной митральной регургитации у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология* 2009; 49 (11): 77-80.
- Najm HK, Arifi AA, Omron AS, et al. Moderate ischemic mitral regurgitation: Is there a case for early intervention? *J of the Saudi Heart Association* 2010; 22: 115-9.
- 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017; 38 (36)-(21): 2739-91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391.
- Silbiger JJ. Anatomy, mechanics, and pathophysiology of the mitral annulus. *Am. Heart J.* 2012; 164(2): 163-76. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.05.014.
- Lima S, Ferreira A, Andrade MJ, et al. Inferior and inferior-lateral location of left ventricular dyssynergy after myocardial infarction begets ischemic mitral regurgitation. *Rev Port Cardiol* 2009; 28 (11): 1191-200.
- Zhelnov VV, Andreeva NV, Shcheglova IM, et al. Mitral valve remodeling in patients with acute myocardial infarction and ischemic mitral regurgitation. *Cardiologia* 2010; 50 (11): 12-6. (In Russ.) Желнов В. В., Андреева Н. В., Щеглова Ю. М. и др. Ремоделирование митрального клапана у больных острым инфарктом миокарда с ишемической митральной регургитацией. *Кардиология* 2010; 50 (11): 12-6.
- Milano CA, Daneshmand MA, Rankin JS, et al. Survival prognosis and surgical management of ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 735-44. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.05.017.
- Javier I, Perez L, Carlos J, et al. Mitral regurgitation and non-ST-segment elevation acute myocardial infarction: long-term prognosis. *Rev Esp Cardiol.* 2009; 62 (11): 1267-75. DOI: 10.1016/S1885-5857(09)73354-7.
- Meris A, Amigoni M, Verma A, et al. Mechanisms and predictors of mitral regurgitation after high-risk myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 25 (5): 535-42. DOI: 10.1016/J.Echo.2012.01.006.
- Deja MA, Janusiewicz P, Gruszczynska K, et al. Mechanisms of functional mitral regurgitation in cardiomyopathy secondary to anterior infarction. *Eur J of Cardio-thorac Surg* 2014; 45 (6): 1089-96. DOI: 10.1093/ejcts/ezt660.
- Yosefy C, Beerli R, Guerrero JL, et al. Mitral regurgitation after anteroapical myocardial infarction: new mechanistic insights. *Circulation* 2011; 123 (14): 1529-36. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.977843.
- Kuznetsov VA, Yaroslavskaya EI, Krinochkin DV, et al. Chronic mitral regurgitation in postmyocardial infarction patients: gender differences. *Cardiologia.* 2015; 55 (2): 60-4. (In Russ.) Кузнецов В. А., Ярославская Е. И., Криночкин Д. В. и др. Хроническая митральная регургитация у больных постинфарктным кардиоломозом: гендерные различия. *Кардиология* 2015; 55 (2): 60-4. DOI: 10.18565/cardi.2015.2.60-64.
- Soleimani M, Khazalpour M, Cheng G, et al. Moderate mitral regurgitation accelerates left ventricular remodeling after posterolateral myocardial infarction. *Ann Thorac Surg* 2011; 92(5): 1614-20. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.05.117.
- Bursi F, Enriquez-Sarano M, Nkomo VT, et al. Heart failure and death after myocardial infarction in the community: the emerging role of mitral regurgitation. *Circulation* 2005; 111 (3): 295-301. DOI: 10.1161/01.CIR.0000151097.30779.04.
- Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, et al. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet* 2007; 369: 1208-19. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60242-6.
- Volpe M. Should all patients at high cardiovascular risk receive renin-angiotensin system blockers? *QJM* 2012; 105 (1): 11-27. DOI: 10.1093/qjmed/hcr190.
- Paul J, John S, Jos F, et al. Modulation of reactive oxygen species and collagen synthesis by angiotensin II in cardiac fibroblasts. *The Open Hypertension J* 2011; 4: 1-17. DOI: 10.2174 / 1876526201104010001.
- Dhein S, Seidel T, Salameh A, et al. Remodeling of cardiac passive electrical properties and susceptibility to ventricular and atrial arrhythmias. *Frontiers in Physiol* 2014; 5: 424. DOI: 10.3389/fphys.2014.00424.
- Bahouth F, Mutlak D, Furman M, et al. Relationship of functional mitral regurgitation to new-onset atrial fibrillation in acute myocardial infarction. *Heart* 2010; 96 (9): 683-8. DOI: 10.1136/hrt.2009.183822.
- Bokeria LA, Klimchuk MY. Mitral regurgitation in patients with atrial fibrillation. Current state of the problem, approaches to diagnosis and complex surgical treatment. *Annaly arhythmologii* 2015; 12 (4): 201-13. (In Russ.) Бокерия Л. А., Климух М. Я. Недостаточность митрального клапана у пациентов с фибрилляцией предсердий. Современное состояние проблемы, подход к диагностике и комплексному хирургическому лечению. *Анналы аритмологии* 2015; 12 (4): 201-13. DOI: 10.15275/annaritm.2015.4.2.
- 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2017; 00: 1-66. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
- 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). *Russ J Cardiol* 2017; 1 (141): 7-81. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.
- Diagnostics and treatment of chronic heart failure. National guidelines. *Serdchnajz nedostatochnost* 2013; 14 (7): 379-472. (In Russ.) Национальные рекомендации ОССН, ПКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвёртый пересмотр). *Сердечная недостаточность* 2013; 14 (7): 379-472.
- Messaoudi S, Azibani F, Delcayre C, et al. Aldosterone, mineralocorticoid receptor, and heart failure. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 350: 266-72. DOI: 10.1016/j.mce.2011.06.038.
- Drapkina OM, Emelyanov IM. Fibrosis and atrial fibrillation — mechanisms and treatment. *Arterial Hypertension* 2013; 19 (6): 487-94. (In Russ.) Драпкина О. М., Емельянов А. В. Фиброз и фибрилляция предсердий — механизмы и лечение. *Артериальная гипертензия* 2013; 19 (6): 487-94. DOI: 10.18705/1607-419X-2013-19-6-487-494.
- Weber KT, Sun Y, Bhattacharya SK, et al. Myofibroblast mediated mechanisms of pathological remodeling of the heart. *Nat Rev Cardiol* 2013; 10 (1): 15-26. DOI: 10.1038/nrcardio.2012.158.
- Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *New N Engl J Med* 2011; 364 (1): 11-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1009492.
- Kurlykina NV, Seredenina EM, Orlova YaA. Modern aspects of the application of loop diuretics in heart failure. *Terapevticheskiy arkhiv* 2017; 89 (9): 115-9. (In Russ.) Курлыкина Н. В., Середенина Е. М., Орлова Я. А. Терапевтический архив 2017; 89 (9): 115-9. DOI: 10.17116/terarkh2017899115-119.

33. Gravez B, Tarjus A, Jimenez-Canino R, et al. The diuretic torasemide does not prevent aldosterone-mediated mineralocorticoid receptor activation in cardiomyocytes. *PLOS ONE* 2013; 8 (9): 1-8. DOI: 10.1371/journal.pone.0073737.
34. Harada K, Izawa H, Nishizawa T, et al. Beneficial effects of torasemide on systolic wall stress and sympathetic nervous activity in asymptomatic or mildly symptomatic patients with heart failure: comparison with azosemide. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009; 53: 468-73. DOI: 10.1097/FJC.0b013e3181a717f7.
35. Kido H, Ohtaki Y. Torasemide (LUPRAC): a review of its pharmacological and clinical profile. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 2001; 118 (2): 97-105.
36. Mihailidou AS, Loan Le TY, Mardini M, et al. Glucocorticoids activate cardiac mineralocorticoid receptors during experimental myocardial infarction. *Hypertension* 2009; 54 (6): 1306-12. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.136242.
37. Stier CT. Mineralocorticoid receptors in myocardial infarction. *Hypertension* 2009; 54: 1211-2. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.140384.
38. López B, Querejeta R, González A, et al. Impact of treatment on myocardial lysyl oxidase expression and collagen cross-linking in patients with heart failure. *Hypertension* 2009; 53 (2): 236-42. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.125278.
39. Ageev FT, Zhubrina ES, Gilyarevskiy SR, et al. Comparative effectiveness and safety of long-term use of torasemide in patients with compensated heart failure. Influence on myocardial fibrosis markers. *Serdechnaya nedostatochnost*. 2013; 14 (2): 55-62. (In Russ.) Ageev Ф. Т., Жубрина Е. С., Гиляревский С. Р. и др. Сравнительная эффективность и безопасность длительного применения торасемида у больных с компенсированной сердечной недостаточностью. Влияние на маркеры фиброза миокарда. *Сердечная недостаточность*. 2013; 14 (2): 55-62. DOI: 10.18087/rhfj.2013.2.1801i.
40. Kobalava JD, Kiyakbaev GK. Ways to optimize diuretics therapy for long-term chronic congestive heart failure is a place torasemide extended release. *Cardiologiya* 2014; 4: 69-77. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Киякбаев Г. К. Пути оптимизации диуретической терапии при застойной хронической сердечной недостаточности — место торасемида пролонгированного высвобождения. *Кардиология* 2014; 4: 69-77. DOI: 10.18565/cardio.2014.4.69-77.
41. Shugushev HH, Gaeva AA. Effect of furosemide and torasemide on heart rate variability and ventricular rhythm disorders in patients with chronic heart failure complicating ischemic heart disease: comparative nonrandomized study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2010; 6 (4): 513-7. (In Russ.) Шугушев Х. Х., Гаева А. А. Влияние фуросемида и торасемида на вариабельность сердечного ритма и желудочковые аритмии у больных с хронической сердечной недостаточностью, осложнившей течение ишемической болезни сердца: сравнительное нерандомизированное исследование. *РФК* 2010; 6 (4): 513-7. DOI: 10.20996/1819-6446-2010-6-4-513-517.
42. Evdokimova AG. Features of application of torasemide in the practice of the therapist. *Spravochnik polyclinicheskogo vracha* 2017; 4: 26-31. (In Russ.) Евдокимова А. Г. Особенности применения торасемида в практике терапевта. *Справочник поликлинического врача* 2017; 4: 26-31.
43. Zhirov IV, Goryunova TV, Osmolovskaya UF, et al. Prolonged-Release torasemide in patients with chronic heart failure. *Effective pharmacotherapy* 2014; 25: 18-23. (In Russ.) Жиров И. В., Горюнова Т. В., Осмоловская Ю. Ф. и др. Торасемид пролонгированного высвобождения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Эффективная фармакотерапия* 2014; 25: 18-23.
44. Diez J, Coca A, de Teresa E, et al. TORAFIC study protocol: torasemide prolonged release versus furosemide in patients with chronic heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7 (8): 897-904. DOI: 10.1586/erc.09.74.
45. The TORAFIC Investigators Group. Effects of prolonged-release torasemide versus furosemide on myocardial fibrosis in hypertensive patients with chronic heart failure: a randomized, blinded-end point, active-controlled study. *Clin Ther* 2011; 33 (9): 1204-13. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.08.006.
46. Mareev VYu, Vygodin VA, Belenkov YuN. Diuretic therapy with effective doses of oral diuretics torasemide (Diuver) and furosemide in the treatment of patients with exacerbation of chronic heart failure (DUEL-CHF). *Heart Failure* 2011; 1: 3-10. (In Russ.) Мареев В. Ю., Выгодин В. А., Беленков Ю. Н. Диуретическая терапия эффективными дозами пероральных диуретиков торасемида (диувера) и фуросемида в лечении больных с обострением хронической сердечной недостаточности (ДУЭЛЬ-ХСН). *Сердечная недостаточность* 2011; 12 (3): 3-10.
47. Irkin OI. Application of loop diuretics: could be the first-line drug torasemide? *Zdorovye Ukraini* 2013; 5: 61. (In Russ.) Иркин О. И. Применение петлевых диуретиков: может ли торасемид быть препаратом первой линии? *Здоровье Украины* 2013; 5: 61.