

Діуретик для лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією і серцевою недостатністю*



- ❧ Ефективне зниження АТ у пацієнтів з м'якою і помірною АГ¹
- ❧ Забезпечує плавний, рівномірний і виражений натрійурез²
- ❧ Сприятливий метаболічний та електролітний профіль³⁻⁶
- ❧ Діуретик, що покращує якість життя пацієнта з СН⁷

АТ — артеріальний тиск, АГ — артеріальна гіпертензія, СН — серцева недостатність. 1. Clinical Effects of Torasemide Prolonged Release in Mild-to-Moderate Hypertension: A Randomized Noninferiority Trial Versus Torasemide Cardiovascular Therapeutics 2008; 26(2): 91–100. 2. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г. Взаимосвязь периода полувыведения петлевого диуретика, выраженности натрийуреза и показателей центральной гемодинамики у больных ХСН // Сердечная недостаточность, Том 13, №4 (72), 2012. 3. Baumgart P. Torasemide in Comparison with Thiazides in the Treatment of Hypertension. Cardiovascular Drugs and Therapy 1993; 7: 63–68. 4. Achhammer I., Metz P. Low Dose Loop Diuretics in Essential Hypertension. Experience with Torasemide. Drugs 1991;41(Suppl.3): 80–91. 5. Spannbrucker N., Achhammer I., Metz P., Glocke M. Comparative Study on the Antihypertensive Efficacy of Torasemide and Indapamide in Patient with Essential Hypertension. Arzneim. Forsch. / Drug Res 38 (I), Nr. 1-a(1988), 190–3. 6. Reyes A.J., Leary W.P. Response of serum potassium concentration to the diuretic torasemide: Formal assessment, Am J Hypertension 2002;15:38A, Abstr. p-13. 7. Muller K. et al. Torasemide vs Furosemide in primary care patient with chronic heart failure NYHA II to IV — efficacy and quality of life. Eur J Heart Fail 2003; 5:793–801. * Інструкція для медичного застосування препарату Брітомар.

Діяча речовина. Torasemide. **Лікарська форма.** Таблетки пролонгованої дії. **Фармакотерапевтична група.** Сечогінні препарати. Високоселективні діуретики. Код АТС C03C A04. **Показання.** Лікування набряків, спричинених застійною серцевою недостатністю, захворюваннями нирок або печінки. Лікування есенціальної гіпертензії у вигляді монотерапії або у комплексній терапії з іншими гіпотензивними засобами. **Побічні реакції.** Збільшення частоти сечовиділення, поліурія, нічна поліурія, діарея, запаморочення, головний біль, сонливість. **Фармакологічні властивості.** Гальмує реабсорбцію іонів натрію та хлору у висхідній частині петлі Генле. Таблетки пролонгованої дії забезпечують поступове виділення активної речовини, що знижує коливання її концентрації в крові на відміну від препаратів з негайною дією. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. п. МОЗ України:** №UA/10403/01/01, UA/10403/01/02. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Виробник: «Феррер Інтернаціональ, С.А.», Іспанія

ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909, факс (044) 390 2929; www.takeda.ua

Дисфункція нирок при хронічній серцевій недостатності

Л.Г. Воронков, Г.Є. Дудник

ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

Дисфункція нирок (ДН) – один із найбільш значущих коморбідних станів при хронічній серцевій недостатності (ХСН). Стверджувати це дають змогу як наявні дані про значну поширеність ДН серед цієї категорії пацієнтів, так і результати досліджень, що свідчать про негативний вплив ДН на клінічний прогноз пацієнтів із ХСН [1].

Ренальна дисфункція при ХСН має поліетіологічний характер, оскільки може бути наслідком передіснуючої супутньої патології – артеріальної гіпертензії (АГ), цукрового діабету (ЦД), нефрологічних захворювань, гемодинамічних і нейрогуморальних порушень, зумовлених власне ХСН (кардіоренальний синдром), або ж бути результатом поєднання зазначених вище причин. Водночас варто пам'ятати, що в пацієнтів із ХСН ДН може бути не тільки хронічною, а й у певних клінічних ситуаціях мати гострий перебіг. Чітке уявлення про можливі причинно-наслідкові зв'язки між серцево-судинною патологією та ДН дає сучасна класифікація кардіоренальних і ренокардіальних синдромів (табл. 1).

Основні патофізіологічні чинники ДН при ХСН подано в таблиці 2. Зважаючи на те, що переважна більшість цієї категорії пацієнтів має АГ як передіснуючий стан, а майже в половини з них спостерігається ЦД (за нашими даними, у 85 та 47% випадків

відповідно), йдеться про багато в чому спільний механізм прогресуючого ураження нирок у переважної більшості пацієнтів із ХСН, ключовими ланками якого є активація ренін-ангіотензинової системи (РАС), оксидантний стрес, імунозапальна активація та ендотеліальна дисфункція з наслідками у вигляді поступового розвитку незворотних структурно-функціональних змін нирок [1, 3]. Суто гемодинамічними чинниками ДН, притаманними пацієнтам із декомпensoваною ХСН, є застійні явища у великому колі кровообігу, а також у термінальній фазі циркуляторних порушень – зниження загального ниркового кровотоку на тлі критичного зменшення серцевого викиду [3, 4].

При ХСН ниркова дисфункція звичайно діагностується за величиною розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), яка в цьому випадку становить <60 мл/хв/1,73 м². Показано, що такі пацієнти мають суттєво гірший прогноз виживання порівняно з особами, у яких показник ШКФ є вищим (рис. 1) [5, 6]. Більше того, комбінований ризик смерті чи настання кардіоваскулярних ускладнень є пропорційними до ступеня зниження ШКФ: порівняно з величиною останньої 45–59 мл/хв/1,73 м² зазначений ризик зростає у 3 рази при ШКФ у межах 30–44 мл/хв/1,73 м² і приблизно у 6 разів – при ШКФ 15–29 мл/хв/1,73 м² [7].

Таблиця 1. Класифікація кардіоренальних та ренокардіальних синдромів [2]

Тип 1	Гострий кардіоренальний синдром	Гостре ушкодження нирок, вторинне стосовно гострої СН
Тип 2	Хронічний кардіоренальний синдром	ХСН є причиною прогресуючої ХХН
Тип 3	Гострий ренокардіальний синдром	Гостре ушкодження нирок або гострий гломерулонефрит з кардіальними ускладненнями
Тип 4	Хронічний ренокардіальний синдром	ХХН як причина серцево-судинних ускладнень
Тип 5	Вторинний кардіоренальний синдром	СН або ХХН, зумовлені спільною причиною*

Примітки. СН – серцева недостатність; ХХН – хронічна хвороба нирок.
*Наприклад, АГ, системний амілоїдоз тощо. – Прим. автора.

Рівень креатиніну крові для визначення ступеня порушення ДН наразі не використовують, але його зміни в динаміці можуть мати велике значення для ведення пацієнтів як з гостро декомпенсованою, так і з хронічною СН.

У практичній роботі для розрахунку ШКФ, який у сучасних умовах здійснюють за допомогою відповідного інтернет-калькулятора на підставі трьох показників – рівня креатиніну, віку та статі – застосовують формули EPI CKD для MDRD [8, 9]. Кліренс креатиніну – КК (показник дуже близький за величиною до ШКФ) розраховують за відомою формулою Кокрофта-Голта [10].

Утім, використовувати цю формулу (а отже, і показник КК) у пацієнтів із СН небажано, оскільки в ній враховано поряд з іншими параметрами й масу тіла, що автоматично завищує показник ниркової функції пропорційно до ступеня гіперволемії [11].

Виділення на основі розрахунку ШКФ пацієнтів із ДН та оцінка її показника є важливими не тільки з точки зору визначення їхнього прогнозу, а й позицій зниження ризику застосування фармакологічних засобів (протипоказання до застосування чи зменшення добових доз відповідно до ступеня зниження ШКФ – наприклад, дигоксину, прямих пероральних антикоагулянтів, більшості пероральних антидіабетичних засобів, багатьох антибіотиків тощо).

Згідно з результатами різних досліджень кількість пацієнтів із ХСН із рівнем ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² коливається від 32 до 66% [6, 12, 13], за нашими даними – 40,3%.

Мікроальбумінурія (МАУ) – кількість білка в сечі в межах 30–299 мг/добу – є додатковим (необов'язковим), але інформативним маркером ушкодження

Таблиця 2. Типові клінічні передумови та патофізіологічні чинники, залучені у формування ниркової дисфункції з ХСН	
Клінічні передумови	Патофізіологічні чинники
Передіснуюча / супутня АГ	Підвищення внутрішньоклубочкового тиску Активация PAC ↓ • хронічна постгломерулярна артеріальна вазоконстрикція, ушкодження клубочків • прозапальна активация, оксидантний стрес • ендотеліальна дисфункція • гломерулосклероз, проліферація мезангіуму
Супутній ЦД	Інсулінорезистентність/гіперглікемія Активация PAC, SAC ↓ • ендотеліальна дисфункція • прозапальна активация; оксидантний стрес • мікроциркулярне ушкодження • порушення автономної регуляції нирок • гломерулосклероз, проліферація мезангіума
Насосна недостатність серця	Венозний застій Активация PAC, SAC ↓ • погіршений венозний відтік, постгломерулярна артеріолоконстрикція • ушкодження каналців та клубочків • прозапальна активация, оксидантний стрес • ендотеліальна дисфункція • порушення автономної регуляції нирок
Примітка. SAC – симпатоадреналова система.	

нирок. Ступінь МАУ прямо корелює з ризиком наступних серцево-судинних «подій» як у пацієнтів з АГ та ЦД, так і при ХСН [14–16], а її наявність характеризується зростанням ризику госпіталізацій із приводу декомпенсації кровообігу [16, 17]. Серед обстежених нами 104 пацієнтів, стан більшості яких відповідав критеріям тяжкої СН, МАУ виявлено в 100 (96%) випадках.

Із метою з'ясування клінічних факторів, поєднаних із наявністю клінічно значущої ДН при ХСН, ми порівнювали групи пацієнтів із величинами ШКФ <60 та ≥60 мл/хв/1,73 м², розрахованими за формулою

СКД-EPI. Виявилось, що пацієнти з ДН – це особи старшого віку, серед яких достовірно більшу частку становили жінки, вони частіше мали тяжку (III–IV функціональний клас – ФК за NYHA) ХСН, діагнози АГ та ЦД, а також фібриляцію передсердь. Примітно, що такі хворі характеризувалися достовірно вищими рівнями інтерлейкіну-6 (маркер прозапальної активации) та сечової кислоти (дотичний маркер оксидантного стресу) в плазмі крові (табл. 3).

Водночас наявність ДН не залежала від величин фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), частоти серцевих скорочень (ЧСС), показника систолічного артеріального тиску (САТ), рівня гемоглобіну (табл. 2).

Із практичної точки зору важливим вбачається клінічне поняття погіршення ниркової функції – ПНФ (worsening renal function), застосування якого стосовно пацієнтів із СН було запропоновано зовсім недавно [18], проте наразі воно вже знайшло своє відображення у чинних рекомендаціях із СН Європейського кардіологічного товариства. У цьому

документі зазначено, що про ПНФ ідеться в разі зростання рівня креатиніну при динамічному спостереженні на менш ніж на 26,5 мкмоль/л (0,3 мг/д) і/або в разі його збільшення на $\geq 25\%$ або зниження ШКФ на $\geq 20\%$ [19]. Згідно з даними останнього метааналізу ПНФ загалом поєднується зі зростанням ризику смерті [12]. Утім, останнім часом стало очевидним, що в різних клінічних ситуаціях зростання рівня креатиніну відповідно до вищезазначеного критерію може мати різне прогностичне значення. Так, спо-

стереження за пацієнтами з гостро декомпенсованою СН показало, що тільки ПНФ, яке асоціюється з одночасним погіршенням клінічного стану пацієнта (рефрактерна гіперволемія), пов'язане з наступним поганим прогнозом [20]. І навпаки, зазначений зв'язок між ПНФ і клінічним прогнозом відсутній у разі, коли зростання креатиніну супроводжується стабілізацією клінічного стану пацієнта у вигляді ліквідації гіперволемії із супутнім збільшенням показника гематокриту та певним зниженням АТ (преренальна азотемія. — Прим. автора) [21–23]. Більше того, пацієнти з гостро декомпенсованою СН та доброю відповіддю на діуретики, серед яких нерідко спостерігається паралельне зростання рівня креатиніну, характеризуються найбільш сприятливим подальшим прогнозом [20]. Для такого клінічного сценарію нещодавно було запропоновано термін «псевдо-ПНФ» (pseudo-WRF) [24].

Схожа ситуація, але вже стосовно зростання рівня креатиніну на тлі титрування доз інгібіторів РАС або мінералокортикоїдних рецепторів (АМР), може спостерігатися в амбулаторних пацієнтів із ХСН. Згідно з даними кількох ретроспективних аналізів масштабних випробувань інгібіторів ангіотензинперетво-

Таблиця 3. Клініко-інструментальні показники пацієнтів із ХСН та зниженою ФВ ЛШ (<40%) залежно від наявності ДН			
Показники	ШКФ <60 мл/хв/ 1,73 м ² (n=42)	ШКФ >60 мл/хв/ 1,73 м ² (n=62)	P
Вік, років	66 (61-70)*	58 (45-65)	0,0001
Чоловіки, n (%)	30 (71,4)	59 (95,0)	0,0007
Гіпертонічна хвороба, n (%)	36 (85,7)	37 (59,6)	0,004
Фібриляція передсердь, n (%)	25 (59,5)	25 (40,3)	0,054
ЦД, n (%)	18 (42,8)	9 (14,5)	0,0012
III-IV ФК за NYHA, n (%)	34 (80,9)	35 (56,4)	0,009
ФВ ЛШ, %	25,5 (21-32)	27,5 (20-35)	0,443
САТ, мм рт. ст.	110 (100-120)	110 (100-120)	0,286
ЧСС, за хв.	75,5 (70-80)	72 (66-82)	0,357
Гемоглобін, мг/л	139 (125-151)	145 (134-154)	0,171
Сечова кислота, мкмоль/л	504 (442- 642)	415 (306-505)	0,0003
IL-6, пг/мл	5,17 (2,05; 11,7)	2,96 (1,07; 6,67)	0,0142
Примітка. *Інтерквартильний розмах.			

рювального ферменту, сартанів та АМР при ХСН так зване ПНФ у початковий період їх прийому не асоціюється з гіршим прогнозом [24–27]. Звісно, ці дані в жодному разі не відмінюють необхідності моніторингу рівнів креатиніну та К⁺ плазми в пацієнтів із ХСН на тлі застосування зазначених засобів у визначені рекомендаціями терміни [28], що насамперед визначається потенційною небезпекою ускладнень, пов'язаних із виникненням гіперкаліємії.

Серед ятрогенних впливів, здатних спричинити гостре

ПНФ та знижувати діуретичну відповідь при ХСН, найбільшу загрозу становить застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Механізм їх шкідливої дії у цих пацієнтів полягає в блокуванні синтезу вазодилаторних простагландинів, які опосередковують підтримання ниркового кровотоку, а також у прямому пригніченні реабсорбції натрію в каналцях [29]. У пацієнтів із ХСН, схильних до гіперволемії, прийом НПЗП навіть упродовж нетривалого періоду здатний викликати рефрактерність до діуретиків і може супроводжуватися тяжкими клінічними наслідками [30]. У чинних Європейських рекомендаціях із лікування СН застосування цих засобів, у тому числі коксибів, не рекомендоване; наголошено, що лікар має обов'язково повідомити про це пацієнтові [19].

Серед інших, окрім інгібіторів РАС та АМР, прогномодулюючих засобів івабрадин не змінює ниркову функцію та однаково ефективно впливає на прогноз пацієнтів із ДН та без такої [31]. Якщо традиційні селективні бета-блокатори суттєво не впливають на функцію нирок, то представники цього класу препаратів із вазодилатуючими властивостями (карведилол, небіволлол) здатні покращувати нирковий

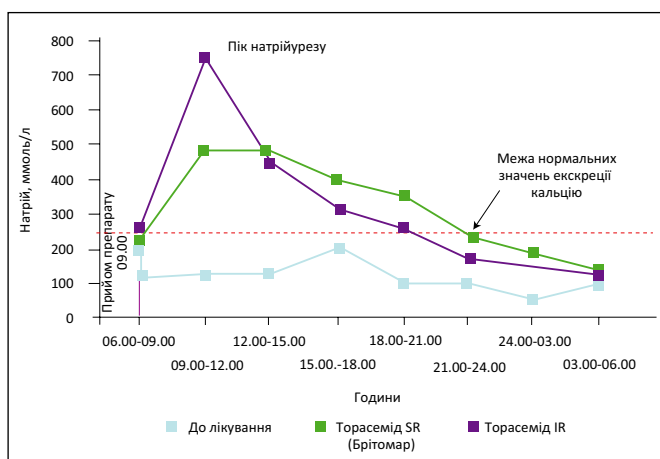


Рис. 1. Динаміка добового натрійурезу після прийому торасеміду з негайним і пролонгованим вивільненням [39]

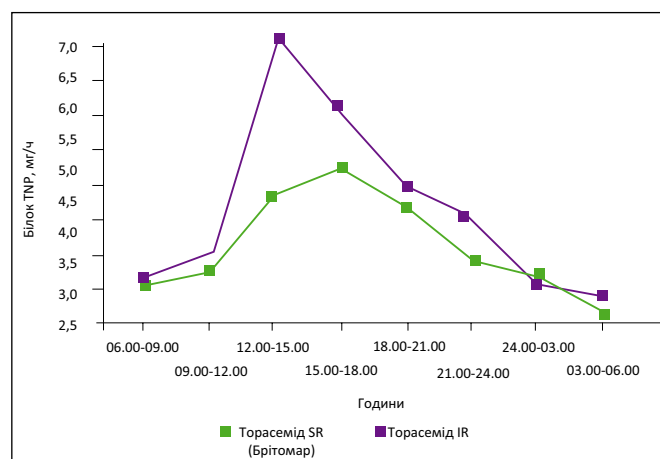


Рис. 2. Крива екскреції білка TNP у групах торасеміду негайного й пролонгованого вивільнення [39]

кровоток [32, 33], що може бути потенційно корисним для пацієнтів із ДН.

Останніми роками в медичній літературі з'явилися дані щодо потенційного негативного впливу швидкого масивного натрійурезу на каналцевий апарат нирок. Навіть невеликі зміни з боку останнього розглядаються як маркер раннього ниркового ушкодження [34], котре в разі подальшого прогресування супроводжується загибеллю каналців («атубулярні нефрони») та розвитком інтерстиційного фіброзу, що поєднується зі зниженням азотовидільної функції [35]. Встановлено, що призначення петльового діуретику зі швидким настанням дії та коротким періодом напіввиведення характеризується згаданим вище «пікоподібним» натрійурезом [36]. При швидкому й масивному виведенні натрію зазначені мікроушкодження мають незворотний характер [34, 37]. За пікоподібним натрійурезом, як правило, спостерігається «рикошетний» період компенсаторної затримки Na^+ , що, як відомо, може зумовити необхідність повторного введення препарату чи збільшення його дози [38].

Вищенаведена картина характерна для прийому не тільки фуросеміду, а й рутинної швидкодіючої форми торасеміду, на тлі якого спостерігається аналогічна «пікоподібна» конфігурація кривої натрійуретичної відповіді (рис. 1). Натомість прийом торасеміду уповільненого вивільнення (Брітомар) характеризується значно меншою крутизною наростання та нижчою амплітудою кривої натрійурезу, яка не має форми піка (рис. 2). При цьому сумарні за добу натрійурез і діурез є аналогічними в обох групах пацієнтів [39]. Ключовим фактом є те, що екскреція нирками білка TNP (уромодулін), який вважається раннім маркером

ушкодження каналців, після прийому звичайної форми торасеміду є істотно вищою, а криві екскреції уромодуліну дуже близькі за своєю конфігурацією до згаданих вище кривих натрійурезу в обох групах: пікоподібна високоамплітудна — у групі прийому звичайної форми торасеміду й куполоподібна, з помірною амплітудою — на тлі прийому торасеміду уповільненої дії (рис. 2) [39]. Наведені дані ілюструють новий аспект проблеми ДН при ХСН: необхідність мінімізації мікроушкодження нирок при застосуванні петльових діуретиків, чому, з огляду на попередні результати, може сприяти застосування лікарської форми торасеміду з уповільненим вивільненням.

Отже, ДН являє собою вельми актуальний та непростий аспект клінічної проблеми ХСН, який нерідко залишається на «периферії» уваги практичних лікарів. Покращення їхньої інформованості в цьому питанні — запорука покращення якості надання допомоги цій категорії пацієнтів.

Література

- Green D., Kalra P.A. Renal dysfunction. In: Oxford textbook of Heart Failure. Ed.: Mg Donagh T.A., Gardner R.S., Clark A., Dargie H.J. — Oxford Univ. Press, 2011. — P. 304-312.
- Ronco C., Haapio M., House A.A., et al. Cardiorenal syndrome // J. Am. Coll. Cardiol. — 2008. — Vol. 52. — P. 1527-39.
- Damman K., Testani J.M. The kidney in heart failure: an update // Europ. Heart J. — 2015. — Vol. 36. — P. 1437-1444.
- Ljungman S., Laragh J.H., Cody R.J. Role of the kidney in congestive heart failure. Relationship of cardiac index to kidney function // Drugs. — 1990. — Vol. 39. — P. 10-21.
- Perez A.V., Otawa K., Zimmermann A.V., et al. The impact of impaired renal function on mortality in patients with acutely decompensated chronic heart failure // Europ. Heart J. — 2010. — Vol. 12. — P. 122-128.
- Smith G.L., Lichtman J.H., Bracken M.B., et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis // J. Am. Coll. Cardiol. — 2006. — Vol. 47 (10). — P. 1987-1996.
- Go A.S., Chertow G.M., Fan D., et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization // New Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 351. — P. 1296-305.

8. Levey A.S. A new question to estimate glomerular filtration rate // *Ann. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 15. — P. 604-612.
9. Levey A., Boch J., Lewis J.G., et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation: Modification of Diet in Renal Disease Study Group // *Ann. Intern. Med.* — 1999. — Vol. 130. — P. 461-470.
10. Нефрологія / Под ред. І.Е. Тареевой. — М.: Медицина, 2000. — С. 145-188.
11. Smilde T.D., van Veldhuisen D.J., Navis G., et al. Drawbacks and prognostic value of formulas estimating renal function in patients with chronic heart failure and systolic dysfunction // *Circulation.* — 2006. — Vol. 114. — P. 1572-1580.
12. Damman K., Valente M.A., Voors A.A., et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis // *Eur. Heart J.* — 2014. — Vol. 35. — P. 455-469.
13. Tonelli M., Wiebe N., Culleton B., et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2006. — Vol. 17. — P. 2034-2047.
14. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy // *Heart Outcomes Prevention Evaluation Study investigators // Lancet.* — 2000. — Vol. 355. — P. 253-259.
15. Jackson C.E., Solomon S.D., Gerstein H.C., et al. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance // *Lancet.* — 2009. — Vol. 374. — P. 543-550.
16. Gerstein H.C., Mann J., Yi Q., et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals // *JAMA.* — 2001. — Vol. 286. — P. 421-426.
17. Van de Wal R.M.A., Asselberg F.W., Plokker H.W.T. High prevalence of microalbuminuria in chronic heart failure patients // *J. Card. Fail.* — 2005. — Vol. 11. — P. 602-606.
18. Smith G.L., Lichtman J.H., Bracker M.B., et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 47. — P. 1987-1996.
19. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure — Web Addenda // *Europ. Heart J.* doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
20. Valente M.A., Voors A.A., Damman K., et al. Diuretic response in acute heart failure: clinical characteristics and prognostic significance // *Eur. Heart J.* — 2014. — Vol. 35. — P. 1284-1293.
21. Testani J.M., Brisco M.A., Chen J., et al. Timing of hemoconcentration during treatment of acute decompensated heart failure and subsequent survival: importance of sustained decongestion // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2013. — Vol. 62. — P. 516-524.
22. Metra M., Davison B., Bettari L., Sun H., et al. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function // *Circ. Heart Failure.* — 2012. — Vol. 5. — P. 54-62.
23. Testani J.M., Coca S.G., McCauley B.D., et al. Impact of changes in blood pressure during the treatment of acute decompensated heart failure on renal and clinical outcomes // *Eur. J. Heart Failure.* — 2011. — Vol. 13. — P. 877-884.
24. Testani J.M., Kimmel S.E., Dries D.L., et al. Prognostic importance of early worsening renal function after initiation of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with cardiac dysfunction // *Circ. Heart Failure.* — 2011. — Vol. 4. — P. 685-691.
25. Lesogor A., Cohn J.N., Latini R., et al. Interaction between baseline and early worsening of renal function and efficacy of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in patients with heart failure: insights from the Val-HeFT study // *Eur. J. Heart Failure.* — 2013. — Vol. 15. — P. 1236-1244.
26. Vardeny O., Wu D.H., Desai A., et al. Influence of baseline and worsening renal function on efficacy of spironolactone in patients with severe heart failure: insights from RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2012. — Vol. 60. — P. 2082-2089.
27. Clark H., Krum H., Hopper I. Worsening renal function during renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor and long-term outcomes in patients with left ventricular systolic dysfunction // *Eur. J. Heart Failure.* — 2014. — Vol. 16. — P. 41-48.
28. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) / Воронков Л.Г., Амосова К.М., Дзяк Г.В. та ін. — Серцева недостатність. Спеціальний випуск, 2017 (дод. 1). — 67 с.
29. Grosser T., Fries S., FitzGerald G.A. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities // *J. Clin. Invest.* — 2006. — Vol. 116. — P. 4-15.
30. Gislason G.H., Rasmussen J.N., Abildstrom S.Z., et al. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure // *Arch. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 169. — P. 141-9.
31. Voors A., Veldhuisen D.J., Robertson M., et al. The effect of heart rate reduction with ivabradine on renal function in patients with chronic heart failure: an analysis from SHIFT // *Eur. J. Heart Failure.* — 2014. — Vol. 16. — P. 426-34.
32. Abraham W., Tsvetkova T., Lowes B., et al. Carvedilol improves renal hemodynamic in patients with chronic heart failure // *J. Card. Fail.* — 1998. — Vol. 98, Suppl. 1. — P. 378-379.
33. Greven J., Gabriels G. Effect of nebivolol, a novel β_1 — selective adrenoceptor antagonist with vasodilating properties, on kidney function // *Arzneim Forsch / Drug Res.* — 2000. — Vol. 50. — P. 973-979.
34. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г. Новые параметры в оценке эффективности мочегонной терапии у больных с ХСН // *Росс. мед. журнал.* — 2012. — № 4. — С. 144-146.
35. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Т. Тубулоинтерстициальный аппарат почки и его поражение при артериальной гипертензии // *Клин. нефрология.* — 2011. — № 1. — С. 52-57.
36. Roson M.J., Cavallero S. Acute sodium overload produces renal tubulointerstitial inflammation in normal rats // *Kidney Int.* — 2006. — V. 70. — P. 1439-1447.
37. Elzinga L.W., Rosen S. Dissociation of glomerular filtration rate from tubulointerstitial fibrosis in experimental chronic nephropathy: role of sodium intake // *J. Amer. Sci. Nephrol.* — 1993. — V. 4 (2). — P. 214-221.
38. Воронков Л.Г. Поддерживающая диуретическая терапия у пациентов с ХСН: вопросы и ответы // *Серцева недостатк.* — 2016. — № 2. — С. 44-51.
39. Арутюнов Г.П., Драгунов Д.О., Соколова А.В. Оценка влияния петлевых диуретиков с разными периодами полувыведения на ретенцию натрия // *Клиническая нефрология.* — 2013. — № 5. — С. 43-44. ■

**Стаття друкується за сприяння
ТОВ «Такеда Україна».**

UA/XMP/0817/0062