

Ю.С. Рудык, д.м.н., профессор, А.В. Болотских, ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Торасемид с пролонгированным высвобождением — современный диуретик с антиальдостероновым действием в лечении пациентов с сердечной недостаточностью

Лечение сердечной недостаточности (СН) — проблема, касающаяся сотен миллионов людей. Задержка жидкости в организме и формирование отечного синдрома является типичным и наиболее известным проявлением СН. Поэтому дегидратационная терапия представляет собой одну из важнейших составляющих успешного лечения больных с СН, и диуретики остаются наиболее часто назначаемыми препаратами в лечении этого синдрома. При опросе врачей первичного звена в 15 странах Европы было установлено, что для лечения СН в первую очередь используются диуретики, затем ингибиторы АПФ (ИАПФ)/блокаторы АТ₁-рецепторов, сердечные гликозиды и бета-адреноблокаторы (БАБ) [1].

Вместе с тем с точки зрения доказательной медицины диуретики — самые неисследованные препараты для терапии больных с СН. Крупные плацебо-контролируемые исследования по применению диуретиков практически не проводились (за исключением антагонистов альдостерона), поэтому все положения основываются на заключении экспертов. По их мнению, учитывая громадный практический опыт лечения мочегонными средствами, диуретики причислены к основным и необходимым лекарственным средствам для лечения СН. В то же время, несмотря на большую клиническую опыт, использование мочегонных средств до настоящего времени является весьма трудной задачей в повседневной практике врача.

Безусловно, всем больным с СН следует назначать ИАПФ и БАБ, однако при нарастании застойной СН адекватная диуретическая терапия имеет ключевое значение. В руководстве по диагностике и лечению СН Европейского общества кардиологов содержатся следующие рекомендации по применению диуретиков [2]: при наличии задержки жидкости, сопровождающейся застоем крови в легких или периферическими отеками, диуретики являются необходимым компонентом симптоматического лечения СН, их применение приводит к быстрому уменьшению одышки и увеличению толерантности к физической нагрузке (класс рекомендаций I, уровень доказательств А). Диуретики следует всегда назначать в комбинации с ИАПФ и БАБ (I, C). Таким образом, независимо от варианта СН (с сохраненной или сниженной функцией левого желудочка (ЛЖ) при наличии клинических признаков застоя эксперты рекомендуют назначать диуретики всем больным с СН II-IV функционального класса (ФК). Следует отметить, что диуретики не замедляют прогрессирование СН и не улучшают прогноз больных, поэтому «впрок» мочегонными препаратами не лечат.

В соответствии с российскими рекомендациями [3] лечение мочегонными начинается с применения слабейшего из препаратов, эффективных у данного конкретного больного. При этом предпочтение отдается малым дозам торасемида (2,5-5 мг) или тиазидным диуретикам (гидрохлортиазиду), и лишь при их недостаточной эффективности следует переходить к назначению более мощных петлевых диуретиков (фуросемида, этакриновой кислоте, буметанида, торасемида в более высоких дозах). В то же время американские эксперты считают, что тиазидные диуретики могут быть

препаратами первого ряда лишь у больных с сопутствующей артериальной гипертензией при слабовыраженной задержке жидкости, поскольку они оказывают более выраженное антигипертензивное действие. Это обусловлено тем, что тиазиды приводят к увеличению натрийуреза лишь на 5-10% от профильтрованного Na⁺ и уменьшают выведение свободной воды, а также теряют эффективность при снижении функции почек (клиренс креатинина ниже 40 мл/мин). Следовательно, петлевые диуретики остаются препаратами первого ряда у большинства больных с СН. Наиболее популярным диуретиком при лечении СН, несмотря на отсутствие доказанных данных, подтверждающих преимущество, является фуросемид. Он занимает 26-е место из 200 наиболее часто назначаемых препаратов в США в 2010 году [4].

Ситуация с использованием петлевых диуретиков при лечении СН значительно образом изменилась с появлением в клинической практике торасемида. Торасемид оказался препаратом с лучшей переносимостью и лучшими фармакокинетическими характеристиками по сравнению с фуросемидом. В отличие от фуросемида торасемид блокирует эффекты альдостерона и не влияет на функцию проксимальных почечных канальцев и, соответственно, в меньшей степени усиливает экскрецию калия, что препятствует развитию гипокалиемии, которая является одним из главных побочных эффектов петлевых и тиазидных диуретиков. Основной путь элиминации торасемида — метаболизм в печени через цитохром P450, чем объясняется отсутствие изменений его фармакокинетических свойств у пациентов с СН и хронической почечной недостаточностью (ХПН) [5]. Наличие двух путей выведения — почечного и печеночного — снижает риск кумуляции торасемида в случае нарушения функции почек, а при циррозе печени повышается его выделение почками. В то же время концентрация фуросемида в плазме крови, у которого нет альтернативного пути элиминации кроме почечной экскреции, при ХПН может в значительной степени повышаться [6]. Хорошо известно, что диуретическое, в том числе натрий- и калийуретическое, действие фуросемида при ХПН сохраняется, но для его реализации требуется применение высоких доз препарата. В отличие от фуросемида, эффективность торасемида при стойком ухудшении фильтрационной функции почек меняется менее заметно, при назначении пациентам с ХПН вызывает уменьшение выраженности периферических отеков [7].

Данные многочисленных исследований показывают, что биодоступность торасемида не зависит от приема пищи и почти в 2 раза выше, чем у фуросемида, что гарантирует более предсказуемую всасываемость и, соответственно, «надежность» диуретического действия торасемида. Период полувыведения (T_{1/2}) торасемида составляет около 3-5 ч, в то время для фуросемида он обычно не превышает 1,5 ч. Считается, что период полувыведения является одним из доминирующих показателей профиля безопасности петлевых диуретиков — чем он длиннее, тем менее токсичным является мочегонное средство. При назначении петлевых диуретиков короткого действия отмечается пикообразный 4-6-часовой натрийурез, что может приводить к быстрому и необратимому повреждению канальцев почек [8, 9], особенно при использовании высоких «ударных» доз препаратов. Одновременное увеличение доставки натрия в дистальные отделы нефрона, где петлевые диуретики уже не действуют, приводит к их натриевой перегрузке, на которую они изначально не рассчитаны и, как следствие, к структурному повреждению с развитием гипертрофии и гиперплазии дистальных отделов нефрона. Кроме того, после завершения действия диуретиков с коротким периодом полувыведения реабсорбция натрия резко возрастает, т.е. наступает антинатрийуретический период, который лежит в основе феномена повышенной постдиуретической реабсорбции, или «рикошета», когда в течение суток преобладающее повышение экскреции натрия из организма сменяется его задержкой. Поэтому с клинической точки зрения натрийурез должен оцениваться в течение 24 ч после приема мочегонного препарата [10]. В пилотном исследовании A.J. Reyes [11] изучал 30 вариантов дозирования диуретиков. Большинство изученных дозировок петлевых диуретиков (например, фуросемид 40 мг и торасемид 5 и 10 мг) по суммарному 24-часовому натрийурезу оказались менее эффективными, чем большинство диуретиков, воздействующих на начальные отделы дистальных канальцев (например, гидрохлортиазид 25 и 50 мг, ксипамид 10, 20 и 40 мг). Одинаковым эффектом обладали гидрохлортиазид 25 мг и фуросемид 80 мг. Наличие антинатрийуретического периода между 6-м и 24-м часом при применении петлевых диуретиков делает большинство дозировок этих препаратов даже менее эффективными, чем тиазидные диуретики. Фуросемид 80 мг и торасемид 20 мг оказались единственными петлевыми диуретиками, которые повысили 24-часовой натрийурез более чем на 60%.



Ю.С. Рудык

Было показано, что натрийурез после однократного приема петлевого диуретика длился лишь несколько часов, а через 5-6 ч экскреция натрия с мочой приближалась к уровню, сопоставимому с плацебо. То есть, с 6-го по 24-й час даже торасемид не эффективен, а кумулятивный его натрийурез сопоставим с гидрохлортиазидом именно за счет наличия антинатрийуретического периода. Решением этой проблемы стало применение пролонгированной формы торасемида, известной в Украине под торговым названием Бритомар. За счет увеличения периода полувыведения Бритомара стало возможным избежать феномена повышенной постдиуретической реабсорбции натрия.

При назначении торасемида в дозе 2,5-100 мг/сут объем выделенной жидкости, а также экскреция натрия и хлоридов возрастают линейно в зависимости от дозы. «Диуретический профиль» торасемида в дозах 2,5 и 5 мг/сут напоминает таковой гидрохлортиазид, а в то время как временное распределение эффекта доз 10 и 20 мг/сут ближе к фуросемиду [11]. Однако уникальность действия торасемида в том, что экскреция калия при увеличении дозы торасемида практически не изменяется. В дозе 10 мг/сут торасемид вызывает такую же экскрецию натрия, как фуросемид в дозе 40 мг/сут, в значительно меньшей степени влияя на экскрецию калия. Таким образом, фармакологические свойства фуросемида и торасемида в значительной мере различаются, несмотря на одинаковую точку их приложения — петля Генле. В целом, с клинической точки зрения, фармакокинетический профиль торасемида лучше, чем у фуросемида.

В первых же сравнительных исследованиях торасемид продемонстрировал свое клиническое преимущество над фуросемидом у пациентов с СН. Длительный прием (6-12 мес) торасемида сопровождался, в отличие от фуросемида, снижением массы тела больного, уменьшением ФК СН по классификации NYHA и улучшением качества жизни по данным опросника Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (Миннесотский опросник «Жизнь с сердечной недостаточностью»), а также достоверным увеличением показателей теста с 6-минутной ходьбой. Было также установлено достоверное снижение частоты и уменьшение продолжительности госпитализаций вследствие декомпенсации СН или любых сердечно-сосудистых причин на фоне лечения торасемидом [12-14]. В исследовании TORIC (TORasemide In Congestive Heart Failure) [15] сравнивали эффективность и безопасность торасемида 10 мг/сут и других диуретиков (чаще всего другим диуретиком был фуросемид в дозе 40 мг/сут) у 1377 больных с СН II-III ФК. Результаты исследования показали, что прием торасемида сопровождался уменьшением ФК СН по NYHA у 45,8% против 37,2% у больных, получавших другие диуретики (p=0,00017). Наиболее важным оказалось то, что в группе торасемида

Продолжение на стр. 32.

Ю.С. Рудик, д.м.н., профессор, А.В. Болотских,
ГУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», г. Харків

Торасемід з пролонгованим висвобождением — сучасний діуретик з антиальдостероновим дією в ліченні пацієнтів з серцевою недостатністю

Продолжение. Начало на стр. 31.

в большей степени снизилась летальность (2,2 против 4,5% в группе сравнения, $p < 0,05$). Особо следует отметить снижение более чем на 65% частоты внезапной смерти. Не исключено, что это отчасти связано с более редким развитием на фоне терапии торасемидом гипокалиемии, частота которой в конце исследования составила 12,9 против 17,9% в сравниваемых группах больных ($p = 0,013$). Таким образом, по данным исследования TORIC, торасемид оказался более эффективным и безопасным препаратом по сравнению с другими диуретиками.

По данным ретроспективного анализа эффективности лечения СН в Швейцарии (222 больных) и Германии (1000 больных) с применением торасемида и фуросемида в течение 12 мес, на фоне терапии торасемидом не только частота госпитализаций оказалась ниже, но и почти в 2 раза снизилась затраты на лечение благодаря уменьшению времени пребывания больных в стационаре. В крупном рандомизированном исследовании PEACH [16] сравнивали влияние торасемида и фуросемида на клинические исходы и качество жизни больных с СН II-III ФК. Продолжительность лечения составила 6 мес. Различия в эффективности двух препаратов в отношении ФК, частоты госпитализаций и смертности не обнаружены. Несмотря на большую стоимость лечения торасемидом, оно было экономически не менее эффективным, чем лечение фуросемидом. Причиной этого была высокая стоимость госпитализаций и визитов к врачу больных, принимавших фуросемид. Кроме того, торасемид оказывал более благоприятное влияние на качество жизни больных. В 12-месячном исследовании, проведенном Miguey M., приняли участие 234 больных с доказанной СН [17]. Установлено, что частота госпитализаций по поводу ухудшения течения СН была в 2 раза ниже в группе пациентов, принимавших торасемид, по сравнению с группой фуросемида (17 против 39%, $p < 0,01$). В российском многоцентровом рандомизированном сравнительном исследовании ДУЭЛЬ-ХСН с участием 470 пациентов с декомпенсированной ХСН II-IV ФК показано, что торасемид в сравнении с фуросемидом быстрее приводил к компенсации больных, в большей степени стимулировал натрийурез и реже вызывал гипокалиемию [18].

Радикальным отличием торасемида от других петлевых диуретиков, без сомнения, является наличие у него свойств антагониста альдостероновых рецепторов [19]. С одной стороны, антагонизм с альдостероновыми рецепторами, имеющийся у торасемида, снижает риск индукции торасемидом почечных потерь калия и последующей гипокалиемией, свойственной другим петлевым и тиазидным диуретикам, что ухудшает не только качество жизни, но и долгосрочный прогноз больных [20]. С другой стороны, торасемид торасемидом стимулирует периферических альдостероновых рецепторов позволяет рассчитывать на устранение долгосрочных, геномных эффектов альдостерона с предупреждением или, по крайней мере, замедлением активации процессов дезадаптивной гипертрофии и фиброза в тканях-мишенях (миокарде, сосудистой стенке, почках) [21, 22]. Особое значение при

лечении СН имеет способность торасемида уменьшать ремоделирование ЛЖ, что, как полагают, связано с его с антиальдостероновым действием. Японские исследователи показали, что в группе торасемида наблюдалось значительное снижение конечного систолического и диастолического размеров, а также массы миокарда ЛЖ [23]. Эти изменения сопровождались снижением уровня мозгового натрийуретического пептида, являющегося своеобразным критерием тяжести СН, а также улучшением параметров наполнения по данным доплер-эхокардиографии. Особое внимание привлекают антифибротические свойства торасемида. Известно, что миокардиальный фиброз является одним из основных факторов в развитии дисфункции ЛЖ у пациентов с СН [24]. Показана способность торасемида уменьшать фиброзирование миокарда, а также тормозить избыточный синтез коллагена у пациентов с СН [25]. Эти же авторы продемонстрировали, что торасемид, в отличие от фуросемида, угнетает фермент, связанный с внеклеточным синтезом молекул коллагена I типа [22].

В ряде исследований было обнаружено влияние генетических факторов, связанных с эффективностью и безопасностью торасемида [27-30]. В частности, было продемонстрировано выраженное снижение элиминации торасемида у женщин по сравнению с мужчинами, что, по-видимому, связано с полиморфизмом гена транспортера органических анионов, который переносит лекарственные средства в печени. Захват торасемида, который является субстратом этого транспортера, значительно снижается при наличии одного из полиморфных его вариантов. Выявленные половые различия могут быть причиной того, что у женщин обнаруживается большее по сравнению с лицами мужского пола количество побочных эффектов при лечении торасемидом. Этот факт должен приниматься во внимание при оценке профиля безопасности проводимого лечения с применением торасемида [31]. Существуют данные о влиянии различных генотипов цитохрома P450 на фармакокинетику торасемида [32].

Основной стратегической задачей при использовании диуретической терапии и больных с СН является минимизация ее потенциального негативного влияния на механизмы прогрессирования СН и внезапной аритмогенной смерти. С этой целью была разработана вышеупомянутая форма торасемида с медленным высвобождением (Бритомар). Фармакологические свойства пролонгированного торасемида в целом совпадают с таковыми у торасемида с быстрым высвобождением, так как действующее вещество остается тем же. Однако из пролонгированной формы действующее вещество высвобождается постепенно, что не приводит к развитию пика действия препарата. С клинической точки зрения пролонгированная форма торасемида имеет более благоприятный фармакокинетический профиль по сравнению с обычной формой препарата. При исследовании биоэквивалентности торасемида PR (пролонгированного) и торасемида IR (с обычным высвобождением), проведенном на здоровых добровольцах, были продемонстрированы фармакокинетические и клинические преимущества пролонгированной формы торасемида [33, 34]:

- одинаковая биодоступность обеих форм торасемида;
- более низкая скорость абсорбции пролонгированного торасемида;
- меньшая вариабельность концентрации торасемида PR в плазме крови;
- большая натрийуретическая активность пролонгированного торасемида;
- менее выраженная интенсивность эпизодов острых позывов к мочеиспусканию.

По результатам другого пилотного исследования, в сравнении с торасемидом IR на фоне приема Бритомара наблюдался плавный, а не пикообразный натрийурез, что препятствует прогрессирующему повреждению тубулоинтерстициальной ткани почек и нарастанию ХПН, не приводит к последующей ретенции натрия, а поэтому ведет к улучшению показателей центральной гемодинамики — снижению ЦАД и индекса аугментации [10]. За счет такого изменения фармакокинетического и фармакодинамического профилей при использовании Бритомара нет феномена повышенной постдиуретической реабсорбции натрия. Отсутствие резкого выделения мочи не приводит к быстрому снижению объема циркулирующей крови и, следовательно, к раскачиванию нейрогормонального профиля, т.е. не происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadренальной систем, стимуляция синтеза ангиотензина II и норадреналина, которые приводят к снижению скорости клубочковой фильтрации и ухудшению почечного кровотока. Тот факт, что торасемид продемонстрировал способность лучше влиять на прогноз больных с СН, обоснованно делает этот современный мочегонный препарат средством выбора, в особенности при длительном лечении клинически выраженной декомпенсации.

Появление торасемида замедленного высвобождения крайне важно для клинической практики, поскольку при сходном системном распределении у данного препарата достоверно более медленное всасывание и меньшее колебание концентрации в плазме крови, более выраженный и равномерный натрийуретический эффект, что улучшает его переносимость и позволяет преодолевать основные недостатки активной диуретической терапии, связанные с ограничением повседневной жизнедеятельности пациентов. Для создания торасемида PR были проведены специальные исследования *in vitro* для разработки оптимального состава препарата [35]. Пролонгированное действие достигнуто путем добавления в состав натурального гидрофильного полимера гуаровой камеди, которая в последнее время широко используется для контроля высвобождения вещества из твердой фазы.

Эти аспекты определяют приверженность пациентов с СН к проводимому лечению, без которой невозможно рассчитывать на успешную борьбу с таким грозным синдромом, как СН.

Литература

1. Cleland J.G., Cohen-Solal A., Cosin Aguilar J. et al. Management of heart failure in primary care (the improvement of Heart Failure Program): an international survey // Lancet. — 2002. — Vol. 360. — P. 1631–1639.
2. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // Eur. Heart J. — 2012. — Vol. 33. — P. 1787–1847.
3. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) // Журнал Сердечная Недостаточность. — 2010. — Т. 11, № 1. — С. 3–62.
4. Top 200 Drugs in the U.S. Market by Dispensed Prescription, 2010 / Pharmacy Times.
5. Bleske B.E., Welage L.S., Kramer W.G. et al. Pharmacokinetics of torsemide in patients with decompensated and compensated congestive heart failure // J. Clin. Pharmacol. — 1998. — Vol. 38. — P. 708–714.
6. Ishido H., Senzaki H. Torasemide for the treatment of heart failure // Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets. — 2008. — Vol. 8. — P. 127–132.
7. Russo D., Gazzotti R.M., Testa A. Torasemide, a new loop diuretic, in patients with chronic renal failure // Nephron. — 1990. — Vol. 55. — P. 141–145.

8. Elzinga L.W., Rosen S. et al. Dissociation of glomerular filtration rate from tubulointerstitial fibrosis in experimental chronic cyclosporine nephropathy: role of sodium intake // J. Am. Soc. Nephrol. — 1993. — Vol. 4(2). — P. 214–221.
9. Reyes A.J. Effects of diuretics on renal excretory function // Eur. Heart J. — 1992. — Vol. 13 (Suppl G). — P. 15–21.
10. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г. Проблема выбора диуретика в практике кардиолога // Калейдоскоп кардиологических проблем. — 2012. — № 4. — С. 1–3.
11. Reysers A.J. Effects of diuretics on outputs and flows of urine and urinary sodium in healthy subjects // Drugs. — 1991. — Vol. 41. — P. 35–39.
12. Spannheimer A., Muller K., Falkenstein P. et al. Long-term diuretic treatment in heart failure: Are there differences between furosemide and torasemide? // Praxis (Bern 1994). — 2002. — Vol. 91. — P. 1467–1475.
13. Murray M.D., Deer M.M., Ferguson J.A. et al. Open-label randomized trial of torasemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure // Am. J. Med. — 2001. — Vol. 111. — P. 513–520.
14. Kumar A., Aronow W.S., Vadnerkar A. et al. Effects of Increased Dose of Diuretics on Symptoms, Weight, 6-Minute Walk Distance, and Echocardiographic Measurements of Left Ventricular Systolic and Diastolic Function in 51 Patients With Symptomatic Heart Failure Caused by Reduced Left Ventricular Ejection Fraction Treated With Beta Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers // Am. J. Ther. — 2009. [Epub ahead of print].
15. Cosin J., Diez J. TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study // Eur. J. Heart Fail. — 2002. — Vol. 4. — P. 507–513.
16. Noe L.L., Vreeland M.G., Pezzella S.M. et al. A pharmacoeconomic assessment of torasemide and furosemide in the treatment of patients with congestive heart failure // Clin. Ther. — 1999. — Vol. 21. — P. 854–856.
17. Murray M.D., Deer M.M., Ferguson J.A. et al. Open-label randomized trial of torasemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure // Am. J. Med. — 2001. — Vol. 111. — P. 513–520.
18. Мареев В.Ю., Выгодина 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. — Т. 1, № 63. — С. 3–10.
19. Goodfriend T.L., Ball D.L., Oelkers W. et al. Torsemide inhibits aldosterone secretion *in vitro* // Life Sci. — 1998. — Vol. 63. — P. 45–50.
20. France L.V., Pahor M., Di Bari M. et al. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program // Hypertension. — 2000. — Vol. 35. — P. 1025–1030.
21. Lopez B., Gonzalez A., Hermida N. et al. Myocardial fibrosis in chronic kidney disease: potential benefits of torasemide // Kidney Int. Suppl. — 2008. — Vol. 111. — P. S19–S23.
22. Lopez B.J. et al. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. — 2007. — Vol. 50 (9). — P. 859–867.
23. Yamato M., Sasaki T., Honda K. et al. Effects of torasemide on left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure // Circ. J. — 2003. — Vol. 67. — P. 384–390.
24. Thanikachalam P.V., Watanabe K., Thandavarayan R.A. Torasemide, a novel loop diuretic, reduces the progression of heart failure in rats with dilated cardiomyopathy // J. Cardiac. Fail. — 2007. — Vol. 13: Abstr. 013.
25. Lopez B.J. et al. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure // Am. Coll. Cardiol. — 2004. — Vol. 43. — P. 2028–2035.
26. 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 // Clinical Therapeutics. — 2011. — Vol. 33, Issue 9. — P. 1204–1213.
27. Vormfelde S.V., Schirmer M., Hagos Y. et al. Torasemide renal clearance and genetic variation in luminal and basolateral organic anion transporters // Br. J. Clin. Pharmacol. — 2006. — Vol. 62. — P. 323–325.
28. Vormfelde S.V., Schirmer M., Toliat M.R. et al. Genetic variation at the CYP2C locus and its association with torasemide biotransformation // Pharmacogenomics J. — 2007. — Vol. 7. — P. 200–211.
29. Vormfelde S.V., Seht D., Toliat M.R., et al. Genetic variation in the renal sodium transporters NKCC2, NCC, and ENaC in relation to the effects of loop diuretic drugs // Clin. Pharmacol. Ther. — 2007. — Vol. 82. — P. 300–309.
30. Vormfelde S.V., Toliat M.R., Schirmer M. et al. The polymorphisms Asn130Asp and Val174Ala in OATP1B1 and the CYP2C9 allele *3 independently affect torasemide pharmacokinetics and pharmacodynamics // Clin. Pharmacol. Ther. — 2008. — Vol. 83. — P. 815–817.
31. Werner U., Werner D., Heimbuchner S. et al. Gender is an important determinant of the disposition of the loop diuretic torasemide // J. Clin. Pharmacol. — 2010. — Vol. 50. — P. 160–168.
32. Werner D., Werner U., Meybaum A., et al. Determinants of steady-state torasemide pharmacokinetics: impact of pharmacogenetic factors, gender and angiotensin II receptor blockers // Clin. Pharmacokinetic. — 2008. — Vol. 47. — P. 323–332.
33. Barbanoj M.J., Ballester M.R. et al. A bioavailability/bioequivalence and pharmacokinetic study of two oral doses of torasemide (5 and 10 mg): prolonged-release versus the conventional formulation // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 2009. — Vol. 36. — P. 469–477.
34. Barbanoja M.J., Ballester M.R. et al. Comparison of repeated-dose pharmacokinetics of prolonged-release and immediate-release torasemide formulations in healthy young volunteers // Fundamental & Clinical Pharmacology. — 2009. — Vol. 23. — P. 115–125.
35. Kale V.V., Lohiya G.K. Optimization of compressed guar gum based matrix system: influence of formulation on change of drug(s) release rate // International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. — 2010. — Vol. 3, Issue 1.