



Безопасность комплексной терапии хронической сердечной недостаточности: результаты рандомизированного, перекрестного исследования БАСТИон

Аверин Е.Е.

ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Автор

Аверин Евгений Евгеньевич, д.м.н., профессор кафедры кардиологии ФДПО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия.

Резюме

Цель

Оценка безопасности комплексной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) при включении в нее диуретиков с различным влиянием на выделение калия.

Материал и методы

19 пациентов > 18 лет со стабильной ХСН II и III функциональных классов (по NYHA) были включены в открытое, рандомизированное, перекрестное исследование. Всем пациентам была назначена стандартная терапия ХСН: β-блокатор, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, ингибитор минералокортикоидных рецепторов и диуретик. В течение 1 мес. до рандомизации терапия пациентов была без изменений. С помощью рандомизации пациенты были разделены на 2 группы: первая группа (n=8) начинали диуретическую терапию с фуросемида, а вторая группа (n=11) — с торасемида. Через 1 мес. терапии была произведена оценка терапии, и больные, принимавшие торасемид, стали принимать еще 1 мес. фуросемид, и наоборот, принимающие фуросемид стали принимать торасемид. Все пациенты получали дозировки препаратов, необходимые по клиническому состоянию.

Результаты

Средний возраст пациентов, включенных в исследование — 68,2±9,5 лет. Мужчин было 52,6%. Средняя доза торасемида в исследовании была 24,5±7,4 мг/нед., а фуросемида — 111,6±16,8 мг/нед. Использование средних доз 4-компонентной терапии больных с ХСН, не приводило к возникновению гиперкалиемических состояний. По результатам теста 6-минутной ходьбы было обнаружено улучшение переносимости физической нагрузки при применении торасемида. Торасемид лучше переносился пациентами.

Заключение

Отсутствие развития рефлекторной тахикардии на применение терапии торасемидом позволяет рекомендовать его большинству пациентов с ХСН, особенно с коморбидными патологиями.

Ключевые слова

Торасемид, хроническая сердечная недостаточность, гиперкалиемия, гипокалиемия, тест 6-минутной ходьбы.

Safety of chronic heart failure complex therapy: results of randomized crossover study BASTion

Averin E.E.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Author:

Eugenii E. Averin, M.D. Ph.D., doctor of sciences, professor of the Cardiology Department of Faculty of Postgraduate Education, Pirogov RNRMU, Moscow, Russia

Summary:**Objective**

To estimate the safety of complex therapy of patients with chronic heart failure after adding to treatment diuretics with different influence on potassium excretion.

Materials and methods

19 patients over 18 years with stable chronic heart failure (CHF), II and III NYHA class, were included in randomized crossover study. All patients were administered with standard CHF therapy: β -blocker, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor, mineral-corticoid receptor inhibitor and diuretic. Patients' therapy did not change until one month before randomization. After randomization patients were subdivided into two groups: first group (8 persons) started diuretic therapy with furosemide, second one (11 persons) started diuretic therapy with torasemide. Therapy was estimated after one month and patients who took torasemide started to take furosemide for one more month and vice versa, patients who previously received furosemide changed it to torasemide. All patients received medicines in necessary doses according with their clinical condition.

Results

Average age of patients included in the study was $68,2 \pm 9,5$ years. 52,6% of patients were males. Average dose of torasemide in the study was $24,5 \pm 7,4$ mg per week, and average dose of furosemide was $111,6 \pm 16,8$ mg per week. Used average doses of four-component therapy did not lead to occurrence of hyperkalemic conditions. Results of 6-minute walk tests revealed improved tolerability of physical exercise after torasemide treatment. Torasemide was better tolerated by patients.

Conclusion

Lack of reflex tachycardia in response to torasemide therapy allows to recommend it for the majority of patients with CHF especially to the ones with comorbid pathologies.

Keywords

Torasemide, chronic heart failure, hyperkalemia, hypokalemia, 6-minute walk test

Список сокращений

АМКР — антагонисты минералкортикоидных рецепторов

ВАШ — визуально-аналоговая шкала

ДАД — диастолическое артериальное давление

ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

САД — систолическое артериальное давление

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

ЧСС — частота сердечных сокращений

Введение

При лечении больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) используются обязательные препараты, такие как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ)/ сартаны, β-блокаторы и антагонисты минералкортикоидных рецепторов (АМКР). Как известно, ИАПФ и АМКР могут приводить к задержке калия в организме человека [1, 2]. Опасение развития у пациентов гиперкалиемии увеличивается в связи с тем фактом, что большинство больных > 60 лет, и у них могут быть нарушения функции почек. Тем не менее, существуют исследования [3], свидетельствующие о нечастом развитии гиперкалиемии у пациентов с хронической болезнью почек и использовании в терапии спиронолактона. Результаты исследования RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) [4] показали, что включение в терапию спиронолактона имело преимущество перед терапией без спиронолактона у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной скоростью клубочковой фильтрации.

Стоит отметить, что гипокалиемии встречается чаще, чем гиперкалиемии. В работе [12] было отмечено, что развитие гипокалиемии было в 13,5 раз чаще, чем гиперкалиемии.

Часто для лечения больных с сердечной недостаточностью используются диуретики, такие как торасемид или фуросемид. Одновременное применение ИАПФ/сартанов, АМКР и торасемида может вызывать опасение у врачей по поводу возможного развития гиперкалиемических состояний.

Целью настоящего исследования была оценка безопасности комплексной терапии больных с ХСН при включении в нее диуретиков с различным влиянием на выделение калия.

Материал и методы

В открытое, рандомизированное, перекрестное исследование БАСТион (Оценка Безопасности применения торАсемида в комбинированной Терапии (β-блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, спиронолактон) у пациентов с хронИческой сердечнОй Недостаточностью) были включены 19 пациентов > 18 лет со стабильной ХСН II и III функциональных классов по NYHA. Все пациенты получали стандартную терапию ХСН: β-блокатор, ИАПФ, АМКР и диуретик. Такую терапию без изменений все пациенты получали не менее 1 мес. до рандомизации. С помощью рандомизации пациенты были разделены на 2 группы: первая группа (n=8) начинали диуретическую терапию

с фуросемида, а вторая группа (n=11) — с торасемида. Все пациенты получали дозировки препаратов, необходимые по клиническому состоянию.

Критерии исключения: клинически значимые заболевания печени и почек (уровень креатинина плазмы > 221 ммоль/л и/или повышение аланин- и/или аспартатаминотрансфераз); исходный уровень калия плазмы крови > 5 ммоль/л или < 3,5 ммоль/л; исходный уровень натрия плазмы крови < 135 ммоль/л. Все пациенты подписали информированное согласие участия в исследовании.

Образцы крови брали по утрам натощак в начале исследования и в конце каждого периода исследования. Каждый терапевтический период длился 4 нед. без отмывочного периода между периодами перехода пациентов с одного препарата на другой.

Первичной конечной точкой были изменения плазменной концентрации калия и натрия через 8 нед. терапии по сравнению с исходными. Вторичной конечной точкой было изменение результатов теста 6-минутной ходьбы по сравнению с исходным.

Для оценки восприятия пациентом лечения использовали визуально-аналоговую шкалу (ВАШ) самочувствия. В данной шкале 0 являлся «хорошим самочувствием», а 10 — «очень плохим самочувствием. Хуже быть не может». Тем самым, чем меньше баллов указывал пациент, тем лучше самочувствие соответствовало этому. Каждому пациенту было предложено оценить свое текущее самочувствие по 10-бальной шкале. Оценку от 6 до 10 интерпретировали как низкое самочувствие. Оценка проводилась при включении пациента в исследование и после каждого из этапов исследования.

Для оценки удовлетворенности мочегонной терапией пациентов использовали ВАШ. В этой шкале 0 являлся «полностью удовлетворен», а 10 — «крайне не удовлетворен». Тем самым, чем меньше баллов указывал пациент, тем большее удовлетворение испытывал по отношению к диуретической терапии. Оценку проводили по 10-бальной шкале. Баллы от 6 до 10 интерпретировали как низкую удовлетворенность мочегонной терапией. Оценка проводилась при включении пациента в исследование и после каждого из этапов исследования.

Методы статистического анализа результатов исследования

Компьютерный анализ результатов настоящего исследования проводили с помощью пакета при-

кладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США) — с применением параметрических и непараметрических алгоритмов вариационной статистики, учитывающих шкалы измерений каждого показателя.

Для показателей, измеренных по интервальной шкале, рассчитывали средние значения, стандартные отклонения, ошибки среднего значения, медианы, интерквартильные расстояния и т.п. Для показателей, измеряемых по номинальной («наличие/отсутствие») или ранговой шкале, определяли частоту регистрации разных порядковых оценок показателя в процентах.

При анализе межгрупповых различий для показателей, измеренных по интервальной шкале, рассчитывали значения *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок по соответствующим формулам — в трех различных модификациях, учитывающих особенности статистического распределения конкретных показателей. Значимость внутригрупповой динамики таких показателей за период лечения оценивали по соответствующим критериям для парных измерений.

В случае «бинарных» показателей, достоверность различия частоты выявления некоторого фактора в двух сравниваемых группах больных оценивали также по *t*-критерию, но с учетом *arcsin*-преобразования Фишера.

Попарные корреляционные связи оценивали с помощью коэффициентов линейной корреляции Пирсона и ранговой корреляции Спирмена, а также коэффициентов связи Тау-*b* Кендалла и коэффициентов сопряженности Крамера, статистическая значимость которых оценивалась системой SAS по специальным формулам. Множественные связи между показателями моделировали с помощью уравнений пошаговой многомерной регрессии — как линейных, так и логистических.

Связи между ранговыми и бинарными показателями оценивали с помощью таблиц сопряженности, а значимость таких связей — на основе трех

Таблица 1

Исходные характеристики больных

Параметр	Значение
Количество, человек	19
Пол, человек, м ж	10 9
Возраст, лет	68,3±9,6
Масса тела, кг	84,1±13,0
Индекс массы тела	29,5±4,6
Наличие диабета, человек	10
Инфаркт миокарда в анамнезе, человек	9

различных модификаций Хи-квадрат критерия Пирсона и критерия точной вероятности Фишера.

Результаты

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 68,2±9,5 лет. Мужчин было 52,6%. Средняя доза торасемида в исследовании была 24,5±7,4 мг/нед., а фуросемида 111,6±16,8 мг/нед.

Во время использования фуросемида уровень натрия плазмы крови достоверно снизился со 138,42±2,41 до 133,21±10,43 ммоль/л, т.е. произошло снижение на 5,21±9,32 ммоль/л (*p*<0,05). В то время как использование торасемида привело к снижению уровня натрия плазмы крови со 139,21±2,64 до 136,21±5,46 ммоль/л, т.е. снижение произошло на 3,00±4,73 ммоль/л (*p*<0,05). Статистически достоверной разницы между концентрациями натрия в плазме крови в конце исследования у пациентов, принимавших торасемид и фуросемид, не выявлено. Однако у пациентов, принимавших фуросемид, зафиксировано снижение уровня натрия плазмы крови ниже нормальных значений — 135 ммоль/л.

Во время использования фуросемида уровень калия плазмы крови снизился с 4,51±0,44 до 4,43±0,45 ммоль/л, т.е. на 0,08±0,49 ммоль/л. При использовании торасемида произошло повышение уровня калия плазмы крови с 4,43±0,50 до 4,51±0,43 ммоль/л, т.е. повышение только на 0,08±0,33 ммоль/л.

Таблица 2

Исходные характеристики больных по принимаемым препаратам

Параметр	Группа Торасемида	Группа Фуросемида
Количество, человек	11	8
Пол, человек м ж	6 5	4 4
Возраст, лет	67,4±9,0	69,5±10,8
Уровень натрия, ммоль/л	139,21±2,64	138,42±2,41
Уровень калия, ммоль/л	4,43±0,50	4,51±0,44
Тест 6-минутной ходьбы, м	261,1±49,3	290,8±43,4*

Примечание: * — *p*<0,01 при сравнении групп торасемида и фуросемида.

Скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле MDRD, у пациентов, принимавших торасемид, изменилась с $75,6 \pm 15,2$ до $79,9 \pm 17,1$ мл/мин, т.е. повысилась на $4,3 \pm 11,2$ мл/мин. Скорость клубочковой фильтрации у пациентов, принимавших фуросемид, изменилась с $75,9 \pm 15,2$ до $80,2 \pm 17,1$ мл/мин, т.е. повысилась на $4,3 \pm 11,2$ мл/мин.

По результатам теста 6-минутной ходьбы произошло увеличение расстояния, пройденного пациентами, принимавшими торасемид, на $35,6 \pm 24,9$ м (13,6%) ($p < 0,001$). У пациентов, принимавших фуросемид, отмечено снижение пройденного расстояния на $3,1 \pm 31,0$ м (1,1%).

Достоверной разницы по количеству пациентов прошедших > 300 м, до начала исследования не было. Однако достоверно возросло количество человек, прошедших > 300 м в конце исследования в группе, которая принимала торасемид, что не было отмечено в группе, принимавшей фуросемид.

Важным аспектом терапии является то, как воспринимает лечение пациент. При приеме торасемида было отмечено достоверное улучшение самочувствия пациентов на 21,4% ($p < 0,001$). При приеме фуросемида достоверных изменений не происходило. Более того, при приеме фуросемида отмечалась тенденция к ухудшению самочувствия на 11,3%.

Пониженным самочувствием считали при оценке его пациентом от 6 баллов и выше. При приеме торасемида количество пациентов с пониженным самочувствием снижалось с 36,8% до 5,3% ($p < 0,01$). На фоне приема фуросемида наблюдалась обратная картина, что выражалось в росте пациентов с пониженным самочувствием с 15,8% до 36,8%. До начала терапии у пациентов принимавших торасемид и фуросемид не было достоверной разницы в количестве пациентов с пониженным самочувствием. При оценке после терапии было выявлено, что пациентов, принимавших торасемид, с пониженным самочувствием было достоверно меньше ($p < 0,01$).

Изменения удовлетворенности мочегонной терапией полностью совпадали с динамикой самочувствия у пациентов. При приеме торасемида отмечалось достоверное увеличение удовлетворенностью мочегонной терапией пациентами на 29,6% ($p < 0,01$). При приеме фуросемида достоверных изменений не происходило. Более того, при приеме фуросемида отмечалась тенденция к снижению удовлетворенности мочегонной терапией на 15,1%.

Низкой удовлетворенностью мочегонной терапией считали при ее оценке пациентом от 6 баллов и выше. При приеме торасемида количество пациентов со сниженной удовлетворенностью уменьшалось с 31,6% до 10,5% ($p < 0,05$). На фоне приема фуросемида не было динамики удовлетворенности мочегонной терапией.

В представленном исследовании оценивали влияние терапии на различные клинические параметры. Систолическое артериальное давление (САД) на фоне приема торасемида снижалось на $7,4 \pm 6,9$ мм рт. ст. (5,5%, $p < 0,001$). На фоне приема фуросемида снижение составило $2,6 \pm 9,9$ мм рт. ст. (2,0%). Диастолическое артериальное давление (ДАД) на фоне приема торасемида снижалось на $5,4 \pm 6,6$ мм рт. ст. (6,8%, $p < 0,01$). На фоне приема фуросемида снижение составило $0,2 \pm 9,0$ мм рт. ст. (0,3%).

Интересно отметить тот факт, что частота сердечных сокращений (ЧСС) на фоне приема торасемида снижалась на $3,7 \pm 4,5$ уд./мин (5,3%) ($p < 0,01$). На фоне приема фуросемида произошло увеличение ЧСС на $4,3 \pm 4,9$ уд./мин (6,3%) ($p < 0,01$). Различий в ЧСС в начале терапии между группами пациентов, принимавших торасемид и фуросемид, не было. По окончании терапии разница в ЧСС между группами составляла $6,7 \pm 3,5$ уд./мин ($p < 0,001$).

Обсуждение

По результатам работы гиперкалиемических состояний зарегистрировано не было. Тем самым выявлено, в краткосрочной перспективе порядка 2 мес. от момента начала терапии ХСН развитие гиперкалиемии маловероятно. Однако в недавно опубликованном исследовании в реальной клинической практике было выявлено развитие гиперкалиемических состояний от 0,92–7,93 случаев на каждые 100 человеко-лет [8]. Необходимо учитывать, что средний возраст пациентов в этом исследовании составлял 75 лет. Наибольшая частота гиперкалиемии встречалась у пожилых пациентов с сахарным диабетом и заболеваниями почек. В настоящем исследовании средний возраст больных был меньше.

В другом [9], недавно завершившемся исследовании, было выявлено 4,3% случаев развития гиперкалиемии у пациентов на современной терапии ХСН.

Таким образом, риски развития гиперкалиемии возможны. В связи с этим необходим контроль уровня калия плазмы крови перед началом терапии, через 1 и 3 мес. после начала терапии ХСН.

Добавление диуретиков к комплексной терапии пациентов, страдающих ХСН, преследует своей целью стабилизацию водно-солевого баланса. Предотвращение обострений и госпитализаций во многом зависит именно от стабильности данного показателя.

Полученные данные исследования свидетельствуют о снижении уровня натрия плазмы крови < 135 ммоль/л при использовании фуросемида, что может рассматриваться как неблагоприятный фактор. Учитывая, что торасемид не приводил к снижению этого показателя ниже нормы, то это может рассматриваться как преимущество торасемида над фуросемидом у амбулаторных пациентов с ХСН.

Динамика уровня калия в плазме крови больных на приеме фуросемида и торасемида была разнонаправленная: снижение калия на 0,08 ммоль/л на фуросемиде и повышение на 0,08 ммоль/л на торасемиде. В обоих случаях эти изменения были не достоверны. В исследовании [10] было показано, что потребность в коррекции гипокалиемических состояний была на порядок меньше при применении торасемида по сравнению с фуросемидом.

В связи с вышесказанным, прием фуросемида у амбулаторных больных требует дополнительного контроля электролитов крови, что является не только дополнительной нагрузкой на врача и ЛПУ, но и несет экономический груз на систему здравоохранения.

Электролитные нарушения могут быть причиной нарушений ритма сердца. В работе [11] было показано, что у пациентов с ХСН при использовании торасемида уменьшалось количество желудочковых нарушений ритма сердца по сравнению с пациентами, которые использовали фуросемид. Это, вероятно, было связано с меньшим выведением калия из организма человека торасемидом по сравнению с фуросемидом.

Положительным моментом можно считать тенденцию к увеличению скорости клубочковой фильтрации при применении обоих диуретиков.

Достоверное увеличение пройденного расстояния пациентов в тесте 6 минутной ходьбы было отмечено только у пациентов, принимавших торасемид. Эти данные согласуются с результатами исследования В.Ю. Мареева [5] у госпитальных пациентов с ХСН и результатами исследования ТРИОЛЯ профессора Ф.Т. Агеева у амбулаторных пациентов [6].

Более выраженное снижение САД и ДАД на фоне приема торасемида позволяет задуматься

о назначении торасемида пациентам, которым показан более строгий контроль АД. Например, больным с сопутствующим сахарным диабетом.

Снижение ЧСС на фоне комплексной терапии с применением торасемида свидетельствует об отсутствии активации симпатической нервной системы диуретической терапией торасемидом. Это также было подтверждено в исследовании Harada K. [7]. Таким образом, это может служить дополнительным аргументом для включения торасемида в комплексные терапевтические алгоритмы коморбидных пациентов.

Заключение

Четырех-компонентная терапия больных с ХСН II–III функциональных классов (NYHA), состоящая из β -блокатора, ИАПФ и спиронолактона 25 мг и диуретика, не вызывало значимого роста калия в плазме крови. В нашем исследовании БАСТИон не было зафиксировано ни одного гиперкалиемического состояния.

Результаты теста 6-минутной ходьбы значительно улучшались при применении торасемида, но не изменялись при использовании фуросемида. Торасемид лучше переносился пациентами.

Отсутствие развития рефлекторной тахикардии на применение терапии торасемидом позволяет рекомендовать его большинству пациентов с ХСН, особенно с коморбидными патологиями.

Благодарность

Автор выражает благодарность коллегам, принимавшим активное участие в организации, проведении и обработке результатов исследования БАСТИон: профессору С.Р. Гиляревскому, профессору И.И. Синициной, доценту М.В. Голдшмидт и В.В. Выгодину.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. Shah K., Rao K, Sawyer R, Gottlieb SS. The adequacy of laboratory monitoring in patients treated with spironolactone for congestive heart failure. JACC. 2005;46:845–9.
2. Pitt B, Bakris G, Ruilope LM, et al; EPHEUS Investigators. Serum potassium and clinical outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHEUS). Circulation. 2008;118:1643–50.
3. Pisoni R, Acelajado MC, Cartmill FR, et al. Long-term effects of aldosterone blockade in resistant hypertension associated with chronic kidney disease. J Hum Hypertens. 2012;26:502–6.

4. Vardeny O, Wu DH, 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]. *JACC*. 2012;60:2082–9.
5. Mareev VYu, Vygodin VA, Belenkov YuN. Diuretic therapy is efficacious doses of oral diuretics torasemide (diuvera) and furosemide in treating patients with acute exacerbation of chronic heart failure (CHF-DUEL). *J Heart failure*. 2011;12 (3): 3–10. Russian [Мареєв 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). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2011;12 (3): 3–10].
6. Ageev FT, Jurbina ES, Gilarevsky SR, et al. Comparative efficacy and safety of long-term use of torasemide and furosemide in patients with compensated heart failure. Effects on markers of myocardial fibrosis. *J Heart failure*. 2013;14 (2); 55–62. Russian [Агеев Ф.Т., Жубрина Е.С., Гиляревский С.Р и др. Сравнительная эффективность и безопасность длительного применения торасемида и фуросемида у больных с компенсированной сердечной недостаточностью. Влияние на маркеры фиброза миокарда. *Журнал Сердечная недостаточность*. 2013;14 (2); 55–62].
7. 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 (6): 468–73.
8. Martín-Pérez M, Ruigómez A, Michel A, García Rodríguez L. Impact of hyperkalaemia definition on incidence assessment: implications for epidemiological research based on a large cohort study in newly diagnosed heart failure patients in primary care. *BMC Fam Pract*. 2016 May 4;17 (1): 51.
9. Filippatos G, Anker SD, Böhm M, et al. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J*. 2016 Apr 29. pii: ehw132.
10. Cosin J, Diez J, on behalf of the TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail*. 2002; 4: 507–13.
11. Shugushev HH, Gaeva AA. Effect of furosemide and torasemide on heart rate variability and ventricular arrhythmias in patients with chronic heart failure complicating coronary heart disease: a comparative non-randomized study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2010; 6 (4): 513–7. Russian [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. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2010;6 (4): 513–7].
12. Liamis G., Rodenburg EM, Hofman A, et al. Electrolyte disorders in community subjects: prevalence and risk factors. *The American Journal of Medicine*. 2013; 126: 256–63.