

© Я.Ф.Зверев, В.М.Брюханов, 2002
УДК 616.1-02:615.761

Я. Ф. Зверев, В. М. Брюханов

ДИУРЕТИКИ КАК ФАКТОР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА. СООБЩЕНИЕ I

Ya.F.Zverev, V.M.Bryukhanov

DIURETICS AS A FACTOR OF CARDIOVASCULAR RISK. COMMUNICATION I

Кафедра фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г.Барнаул, Россия

Ключевые слова: Диуретики, сердечный риск, электролитные нарушения, симпатическая и ренин-ангиотензин-альдостероновая системы.

Key words: diuretics, cardiac risk, electrolytic disorders, sympathetic and renin-angiotensine-aldosterone systems.

В конце 70-х – начале 80-х годов появились сообщения, указывающие на возможность нарушений сердечной деятельности в результате применения диуретиков, особенно в процессе лечения артериальной гипертензии и застойной сердечной недостаточности. Серьезность выявленных побочных эффектов, среди которых нарушения сердечного ритма, прогрессирование ишемической болезни сердца и даже внезапная сердечная смерть, заставили впоследствии обратить особое внимание на обоснованность использования диуретиков в некоторых клинических ситуациях, вплоть до пересмотра целесообразности диуретической терапии и поиска альтернативных методов лечения [44]. По этому поводу на протяжении последних лет на страницах научной печати разгорелась ожесточенная дискуссия между представителями двух диаметрально противоположных подходов к целесообразности назначения тиазидовых диуретиков для лечения артериальной гипертензии.

Апологеты «критического подхода», пользуясь современными методами статистического анализа, утверждают, что длительный прием диуретиков существенно увеличивает сердечный риск. Так, у пациентов с высоким артериальным давлением, получавших большие дозы гидрохлортиазида и хлорталидона, неожиданно показатели смертности оказались значительно выше обычных [61, 101]. А при использовании диуретиков для снижения артериального давления у больных сахарным диабетом результаты оказались обескураживающими: летальность от сердечно-сосудистых осложнений значительно возрастила, несмотря на выраженный антигипертензивный

эффект [60, 96]. Анализ, проведенный исследователями Роттердамского университета на огромном материале, показал, что среди 400 000 мужчин и 1 000 000 женщин, леченных в последние годы от гипертензии в Нидерландах, непосредственно от применения диуретиков погибло 96 и 34 человека соответственно [43]. Вероятность же возникновения внезапной смерти вследствие использования диуретиков в 1,5-2 раза превышает риск от применения других антигипертензивных препаратов [44].

Одновременно аналогичная статистика была получена при анализе смертности больных с инфарктом миокарда (ИМ) и сердечной недостаточностью в условиях лечения диуретиками. Наблюдение за такими пациентами показало, что в группе лиц, получавших диуретики, смертность была выше, чем у тех, кто их не принимал [78, 93]. Более того, частота возникновения инфаркта миокарда, как и внезапной сердечной смерти, ставится некоторыми авторами в прямую зависимость от длительности приема диуретиков [45, 70]. А между тем, на значительном клиническом материале (5711 больных) показано, что 35% пациентов в первые сутки после появления признаков инфаркта миокарда получают диуретики [14].

Параллельно появились клинические наблюдения, касающиеся аритмогенных свойств диуретиков. Так, в миокарде у больных эссенциальной гипертензией при их приеме значительно повышалась активность эктопических желудочковых очагов. В результате этого у значительного числа пациентов выявлялись аритмии даже при отсутствии в анамнезе сердечной патологии [47, 48]. Среди нарушений сердечного ритма, спровоци-
15

рованных, как правило, длительным (месяцы, годы) приемом диуретиков, чаще встречаются желудочковые экстрасистолии [37, 52]. Причем возникновение этих аритмий более характерно для использования тиазидовых, а не короткодействующих петлевых диуретиков [98]. Некоторые авторы считают, что аритмогенное действие диуретиков в наибольшей степени проявляется при физической нагрузке, особенно в условиях имеющейся гипертрофии левого желудочка [38, 50]. Кроме желудочковых экстрасистолий описано возникновение вентрикулярной и суправентрикулярной тахикардии, а также случаи нарушения сердечной проводимости [25, 71, 100].

Представители противоположного «лагеря» участников дискуссии не склонны столь драматизировать ситуацию [32, 41, 55]. При этом они пользуются как описаниями отдельных клинических и экспериментальных наблюдений, так и методами современного статистического анализа. Основные возражения возникают против факта увеличения риска ИМ и развития аритмий. Анализ 277 случаев инфаркта миокарда со смертельным исходом у больных гипертонической болезнью не показал наличия какой-либо связи между появлением симптомов острой коронарной недостаточности и применением антигипертензивных препаратов, в том числе и диуретиков [54]. В другом аналогичном исследовании (623 случая ИМ), если и определялся весьма незначительный риск предварительного применения лекарств, то это были, скорее, антикальциевые препараты, но отнюдь не диуретики [83]! Подобный скепсис встречается и в отношении аритмогенных свойств диуретиков. Несмотря на постоянный мониторинг электро-физиологических характеристик миокарда, биохимический и клинический контроль, не удалось выявить ухудшения течения аритмий у больных гипертонической болезнью под влиянием тиазидов [62, 74, 102]. Здесь следует привести замечание одного из самых активных «защитников» диуретиков V.Papademetriou [79]. По его мнению, данные об аритмогенных свойствах мочегонных препаратов базируются на наблюдениях за больными с тяжелой сердечной недостаточностью, до этого леченных препаратами дигиталиса, и некорректно экстраполируются на пациентов с гипертонической болезнью.

Не ставя перед собой цель примирить представителей двух крайних позиций, заметим все же, что в последнее время наметилась возможность определенного консенсуса. Анализ показал, что имеется прямая зависимость между возникновением заболевания и дозой мочегонных препара-

тов. Так, прием тиазидов в дозе 50 мг в день (в гидрохлортиазидном эквиваленте) значительно превышал риск использования дозы 25 мг/день, но был в 2 раза ниже такового от дозы 100 мг/день [91]. Указанный факт стал важным моментом, против которого не имеют возражений обе стороны [15, 36, 63, 69]. Отметим и второй момент, с которым согласно подавляющему большинству исследователей: необходимость сочетания тиазидов с калийсберегающими диуретиками.

И все же, встречающиеся в литературе описания случаев развития коллапса и фибрилляции желудочков с последовавшим вскоре летальным исходом даже после однократного введения диуретика [28] заставляют подходить к рассматриваемой проблеме весьма настороженно.

Анализируя причины, способные обусловить описываемые побочные реакции, не обойтись без рассмотрения двух важных аспектов: нарушений электролитного баланса, а также активации симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем под влиянием диуретиков.

Давно замечено, что ухудшение сердечной деятельности наблюдается, главным образом, при длительном приеме тиазидовых (реже петлевых) и практически не встречается при использовании калийсберегающих диуретиков [30, 45, 67, 98]. Естественной поэтому выглядит оценка роли дефицита электролитов (в первую очередь калия и магния), который возникает при использовании некалийсберегающих (назовем их так) диуретиков.

Хорошо известно, что одним из наиболее серьезных нежелательных действий диуретической терапии является развитие гипокалиемии. Достаточно адресовать читателя к монографии Г.А.Глазера [5], чтобы убедиться, насколько важна для организма потеря этого электролита. Сегодня большинство исследователей считают, что связь между гипокалиемией и нарушениями сердечной деятельности несомненно существует. Очевидным является то, что примерно у 30-50% пациентов, длительно принимающих диуретики (в основном – тиазидового ряда), развивается гипокалиемия с уменьшением плазменного содержания калия до 3,5 ммоль/л и ниже [35, 70, 73]. Из 676 больных с острым ИМ 217 получали диуретики. Из них у 92 зафиксирована гипокалиемия, а летальность на фоне нормо- и гипокалиемии составила соответственно 19 и 25% [31]. При этом оказалось, что в условиях гипокалиемии частота возникновения жизненноопасных аритмий у таких больных возрастает по сравнению с нормокалиемией с 15 до 40% [49]. Установлено также, что гипокалиемия, возникающая на фоне приема

диуретиков, значительно повышает эктопическую активность желудочков сердца у больных с артериальной гипертензией даже без сопутствующих заболеваний сердца. В отдельных же случаях резкое снижение концентрации калия в крови вызывает локальные поражения миокарда, что также приводит к повышению эктопической активности желудочков [47, 48, 59, 65].

Сходная картина наблюдалась в эксперименте, когда длительное введение относительно большой дозы гидрохлортиазида крысам приводило к значительному снижению порога желудочковых фибрилляций у половины животных [57]. С решающей ролью гипокалиемии в развитии сердечных аритмий согласны и другие авторы [53, 77, 88]. У крыс, получавших фуросемид, на фоне развившейся гипокалиемии в большинстве отделов сердца на ЭКГ фиксировалось замедление проводимости, пропорциональное снижению плазменной концентрации K^+ [13]. Именно уменьшение уровня внеклеточного калия, по мнению авторов, обусловило также угнетение возбудимости миокарда. На ЭКГ у людей и животных это проявлялось главным образом в виде удлинения комплекса QT [42]. Поэтому неудивительно, что ряд исследователей считают гипокалиемию, наблюдающуюся при длительном приеме тиазидовых диуретиков, определяющим фактором риска острого инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти [70]. Это позволило даже в свое время высказать важную мысль о том, что проблема предупреждения гипокалиемии (и гипомагниемии) в условиях длительного приема диуретиков является одной из основных проблем современной клинической фармакологии [49].

Следует заметить, что не все клиницисты со-лидарны с такой точкой зрения. При приеме гидрохлортиазида в течение 2 недель у 20 пациентов с эссенциальной гипертензией содержание калия в плазме крови снизилось в среднем с 4,00 до 3,22 ммоль/л (у некоторых – ниже 3 ммоль/л). Однако на частоту одиночных и парных желудочковых экстрасистол как в покое, так и при физической нагрузке, это не повлияло [80, 81]. Подобные результаты были получены и другими исследователями [51, 72]. Справедливости ради укажем, что ни в одной из этих работ прием диуретиков не превышал 2-8 недель, в то время как оппоненты оперируют, как правило, значительно большими сроками наблюдения.

Подводя итоги сказанному, с некоторой долей афористичности можно утверждать, что в условиях длительного применения некалийсберегающих диуретиков нарушения сердечного ритма всегда

возникают на фоне гипокалиемии, но не всегда гипокалиемия является причиной их возникновения. Так что, по-видимому, следует согласиться с утверждением Г.А. Глезера [5] о том, что снижение уровня калия в крови является, скорее, предрасполагающим фактором сердечного риска.

Здесь следует подчеркнуть, что калий является в первую очередь внутриклеточным электролитом и, как считает ряд авторов, его концентрация в плазме крови при применении диуретиков не всегда коррелирует с содержанием в тканях [11, 22, 31]. Показано, например, что из 76 пациентов, длительно принимавших диуретики (от 1 года до 17 лет), лишь у нескольких выявлялись небольшая гипокалиемия и гипомагниемия. Исследование же биоптатов скелетных мышц позволило определить значительное снижение концентрации обоих ионов [29]. Этим, по-видимому, объясняется различное отношение к проблеме возмещения потерь калия в процессе приема диуретиков. Так, было замечено, что у 264 пациентов с острым инфарктом миокарда, которым на протяжении 4 недель давали хлорид калия и сульфат магния, частота реинфаркта и нарушений сердечного ритма, как и уровень летальности, были значительно ниже, чем при применении плацебо [90]. И хотя еще ряд клиницистов [9, 47, 48] отмечают положительную роль препаратов калия в коррекции гипокалиемии, значительная часть все-таки склоняется к целесообразности применения для этой цели калийсберегающих диуретиков [31, 45, 70]. Результаты многоцентрового исследования, длившегося 12 лет и охватившего 840 больных артериальной гипертензией, показали, что при совместном применении гидрохлортиазида с калийсберегающим диуретиком триамтереном наблюдается снижение летальности от сердечно-сосудистых заболеваний на 47%, в том числе от инфаркта миокарда – на 60% [49]. В то же время, в условиях длительного приема тиазидовых диуретиков в сочетании с препаратами калия или обогащенной калием диетой все же не всегда удавалось избежать развития выраженной гипокалиемии и снижения внутриклеточного содержания калия [11, 77]. Нельзя исключить, что этот факт может быть обусловлен прямым воздействием диуретиков на содержание внутриклеточного калия. В литературе имеются экспериментальные свидетельства того, что ряд диуретиков (фуросемид, этакриновая кислота) уменьшают содержание калия в клетках миокарда собак, крыс и лягушек и одновременно увеличивают частоту аритмий [16-18, 89]. В прямых экспериментах на крысах и кошках эти же мочегонные препараты усиливали аритмогенный эффект хлористого кальция, строфантиника и

аконитина, а калийсберегающий диуретик триамтерен, напротив, обладал противоаритмическим действием [1,2]. Важным моментом является то, что во всех приведенных здесь работах потери калия и частота аритмий уменьшались в присутствии амилорида или триамтерена, а сами калийсберегающие диуретики, как правило, проявляли антиаритмические свойства. Здесь следует отметить, что широко обсуждаемый сегодня позитивный эффект калийсберегающих диуретиков в условиях ишемии и реперфузии миокарда обусловлен ингибированием Na^+/H^+ обмена в кардиомиоцитах, что препятствует увеличению внутриклеточной концентрации ионов Na^+ , а затем и Ca^{2+} и за счет этого защищает миокард от нежелательного воздействия кальциевой перегрузки [7, 56].

В последние годы появилось значительное число наблюдений, указывающих на важную роль магния в обеспечении сердечной деятельности, равно как и его дефицита в развитии обсуждаемых побочных эффектов. Известно, что магний, находясь в реципрокных отношениях с калием, является важным внутриклеточным электролитом и выступает в качестве физиологического antagonиста кальция [87]. Этот ион играет значительную роль в энергетике клетки, поддержании целостности клеточной мембранны, обмене калия. Естественно, что изменение нормального протекания указанных процессов приводит к различным нарушениям клеточного гомеостаза. Примечательно, что недостаток магния – явление распространенное, но часто, к сожалению, не учитываемое врачами. А между тем, как теперь выясняено, дефицит магния встречается у 6-11% госпитализируемых пациентов, из которых у 42% больных ассоциируется с гипокалиемией [97]. Установлено, что недостаток магния играет определенную роль в патогенезе многих заболеваний сердечно-сосудистой системы, и некоторые случаи внезапной сердечной смерти, аритмий, коронаропатии, сердечной слабости обусловлены именно дефицитом магния в клетках и внеклеточной жидкости [34, 87]. В то же время оказалось, что у 40% пациентов с гипокалиемией обнаруживается гипомагниемия, и именно у этих людей наиболее часто наблюдают возникновение нарушений сердечного ритма, коррекция которых невозможна без одновременного восполнения потерь калия и магния [49, 63, 97]. И действительно, проведение внутривенной инфузии магния больным с острым инфарктом миокарда уменьшило частоту возникновения аритмий с 47 до 21% [84]. Примечательно, что одновременно у боль-

ных определялась положительная корреляция между приростом концентраций магния и калия ($r = 0,47$).

Некалийсберегающие диуретики, как известно, увеличивают выделение магния из организма, зачастую создавая его внеклеточный и внутриклеточный дефицит. Показано, например, что у 320 пожилых людей, принимавших тиазидовые диуретики, концентрация магния в плазме крови опускалась до 1,87 мг/100 мл против 2,00 мг/100 мл в контроле [67]. При этом выяснилось, что диуретики снижают и внутриклеточное содержание магния [11, 50]. Так, оказалось, что длительный прием диуретиков приводил к снижению концентрации этого иона в скелетных мышцах у 65% больных с сердечной недостаточностью и у 42% с артериальной гипертензией [30].

Не всем исследователям, однако, удалось выявить снижение внутриклеточного и плазменного содержания магния в условиях диуретической терапии [27, 66]. И все же ряд авторов не только придерживается мнения о развитии дефицита магния под влиянием диуретиков, но и видит прямую связь между этим дефицитом и нарушениями сердечной деятельности [26, 69].

Механизм возникновения аритмий в условиях дефицита магния может быть обусловлен угнетением активности мембранный Na,K -АТФазы кардиомиоцитов, для которой, как и для многих других ферментов, магний является кофактором. Это приводит к снижению эффективности Na^+,K^+ -насоса, что, в свою очередь, обуславливает уменьшение внутриклеточного уровня калия и увеличение – кальция [86]. Так что дефицит магния затрудняет коррекцию гипокалиемии, а предупредить или уменьшить развитие нарушений сердечной деятельности зачастую удается лишь в результате одновременного возмещения потерь обоих электролитов. Лучшим способом достижения этого является использование калийсберегающих диуретиков. Установлено, что эти препараты уменьшают возможность развития не только гипокалиемии, но и гипомагниемии [11, 12, 67].

Обсуждая механизмы аритмогенного действия диуретиков, нельзя обойти вопрос о роли симпатической нервной системы в развитии этого побочного эффекта. Хорошо известна способность ряда диуретиков увеличивать симпатическую активность у людей и экспериментальных животных за счет повышения плазменной концентрации катехоламинов [40, 68]. Так, при приеме гидрохлортиазида у пациентов с артериальной гипертензией содержание адреналина в плазме крови возросло к концу второй недели на 48%, а норадреналина (НА) – на 38% при

одновременном снижении концентрации калия [80]. По мнению одних исследователей, потеря жидкости вследствие применения диуретиков приводит к ослаблению систолы, что, в свою очередь, обуславливает компенсаторный выброс катехоламинов [76, 85]. Другие связывают это с симпатомиметическим эффектом диуретиков, усиливающих высвобождение эндогенных катехоламинов [23, 58]. Этим же, кстати, объясняют выявленные в эксперименте положительное инотропное и хронотропное влияния некоторых диуретиков [24, 39, 82].

Активация симпто-адреналовой системы (САС) оказывает неблагоприятное воздействие на миокард, особенно у больных с хронической сердечной недостаточностью. По современным представлениям [8], это воздействие характеризуется следующими моментами:

1. Стимуляция аденилатциклазы на мембранах кардиомиоцитов приводит к внутриклеточному накоплению цАМФ, что обеспечивает переполнение клеток ионами кальция и развитие их контрактуры с последующим некрозом.

2. Совместно с другими локальными нейрогормонами норадреналин активирует факторы роста и увеличивает синтез цитокинов, что сопровождается развитием гипоксии миокарда и гипернацией его участков, что, в конце концов, индуцирует процесс апоптоза.

3. Катехоламины активируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему крови с проявлением эффектов последней в виде задержки жидкости в организме и увеличения нагрузки на сердце.

4. НА оказывает положительное дромотропное действие, что сопровождается повышением частоты сердечных сокращений, увеличением потребности миокарда в кислороде и возрастанием опасности появления аритмий.

Кроме того, известно, что повышение активности САС приводит к потерям организмом ряда электролитов, и в первую очередь калия и магния, что и является основной причиной нарушений сердечного ритма [25, 88]. Более того, имеются сведения о способности катехоламинов и диуретиков взаимно усиливать гипокалиемию. Показано, например, что внутривенная инфузия адреналина людям на фоне диуретиков приводила к снижению плазменной концентрации калия [99].

Как бы то ни было, очевидно, что активацию симпатической нервной системы, возникающую под влиянием некалийсберегающих диуретиков, следует отнести к факторам сердечного риска в условиях диуретической терапии.

Одним из важнейших результатов стимуляции САС является повышение уровня активности ре-

нин-ангиотензин-альдостероновой системы организма (РААС). Хорошо известно также, что активация РААС происходит и в результате применения большинства некалийсберегающих диуретиков. Эта естественная реакция на потерю организмом солей и воды обеспечивает значительное увеличение содержания в крови обоих эффекторных гормонов ангиотензина II (АII) и альдостерона, каждый из которых оказывает существенное прямое и опосредованное влияние как на сердечно-сосудистую систему в целом, так и на сердце в частности. Учитывая это, вопрос активации РААС в контексте обсуждаемой проблемы приобретает важнейшее значение.

Увеличение симпатической активности приводит к стимулированию всего каскада РААС двумя путями. С одной стороны, вазоконстрикторное действие катехоламинов обуславливает гипоперфузию почки через снижение эффективного почечного кровотока, что стимулирует секрецию ренина клетками юкстагломеруллярного аппарата (ЮГА). С другой стороны, тот же результат достигается благодаря прямому активирующему воздействию катехоламинов на бета-адренергические рецепторы клеток ЮГА. Дальнейшее функционирование миокарда во многом определяется именно активностью РААС.

Сегодня известно о многофакторном влиянии АII на сердечно-сосудистую систему. Стимулируя чувствительные АТ₁ рецепторы всех сосудов, в том числе и коронарных, этот гормон, во-первых, резко увеличивает общее периферическое сосудистое сопротивление, во-вторых, ухудшает снабжение миокарда кислородом. Оба эти эффекта способствуют развитию желудочковой дисфункции. Кроме того, выяснилось, что АII выступает не только как гормон циркуляторной системы, но и является одним из компонентов локальной ренин-ангиотензиновой системы (РАС), функционирующей в сердце. Так, в кардиомиоцитах пациентов с терминалной стадией застойной сердечной недостаточности (ЗСН) обнаруживается увеличение количества рецепторов АII [92]. Так что в миокарде эффекты РАС, по-видимому, реализуются через ангиотензиновые АТ₁ рецепторы.

В последние годы установлено: прямое воздействие на миокард АII заключается не только в положительном инотропном эффекте, что само по себе является неблагоприятным фактором, поскольку способствует возникновению кислородного дисбаланса и развитию ишемии миокарда. Оказалось, что кроме этого, гормон обладает стимулирующим воздействием на процесс ремоделирования левого желудочка. Этот

изначально компенсаторный процесс характеризуется прогрессирующим увеличением массы миокарда, дилатацией полостей, нарушением нормальных геометрических характеристик желудочков. Данные изменения часто предшествуют клиническим проявлениям сердечной недостаточности и могут самостоятельно усугублять дисфункцию желудочков, поскольку ведут к нарушению восстановления нормальной структуры с последующей гибелью клеток [10]. Очевидно, накопление фиброзной ткани под влиянием АП является определяющим фактором развития диастолической жесткости желудочков сердца. А диастолическая дисфункция, как установлено, служит ведущей причиной сердечной недостаточности у пациентов с ЗСН [3, 4].

Отметим, наконец, еще один, хорошо известный эффект АП – стимуляцию выработки и высвобождения клетками корковой зоны надпочечников второго эффекторного гормона РААС – альдостерона. Недавно выяснено, что как и АП, альдостерон влияет на сердечную деятельность не только за счет воздействия на почки, приводящего к развитию отеков и повышающего нагрузку на сердце. Оказалось, что альдостерон также обладает выраженным прямым воздействием на миокард. Так, у крыс с реноваскулярной гипертензией и гипертрофией левого желудочка, обусловленных почечной ишемией с последующей 8-недельной инфузией альдостерона на фоне высоконатриевой диеты, в обоих желудочках сердца развивался интерстициально-периваскулярный фиброз и рубцевание миокарда [19]. В дальнейшем в прямых экспериментах с использованием культуры сердечных фибробластов выяснилось, что подобно АП альдостерон стимулирует синтез коллагена [21].

Способность альдостерона усиливать процесс ремоделирования миокарда подтвердилась и в других исследованиях. Выяснилось, например, что под влиянием этого гормона активируется генетически обусловленный синтез коллагеновых волокон в зоне, окружающей коронарные сосуды, а введение альдостерона вызывает у крыс гипертензию, гипертрофию сердца и развитие интерстициального и периваскулярного фиброза миокарда [33, 75, 103].

Так что закономерными выглядят и сведения, согласно которым имеется четкая корреляция между секрецией альдостерона и уровнем смертности пациентов с сердечной недостаточностью [94, 95]. Эти же выводы предопределяют важность, а порой и необходимость применения антагонистов альдостерона в лечении таких больных [6, 20].

Подводя итоги, резюмируем, что длительное применение значительных доз тиазидовых диуретиков может быть расценено как фактор сердечного риска, способный спровоцировать развитие аритмий, инфаркта миокарда и даже внезапной сердечной смерти. В основе неблагоприятного воздействия диуретиков лежат электролитные нарушения в клетках миокарда, обусловленные потерями калия и магния, а также активация симпато-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. При этом важную роль в обеспечении сердечной дисфункции играют не только системные, но и локальные эффекты ангиотензина II и альдостерона. Предупредить отмеченные побочные эффекты тиазидовых диуретиков можно за счет уменьшения их дозы и обязательного комбинирования с калийсберегающими диуретиками.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Воронцов В.В. Диуретики и экспериментальные аритмии // VII Всесоюзн. конф. по физиол. почек и водно-сол. обмена. – Чернигов, 1985. – С. 51.
2. Воронцов В.В. Влияние диуретиков на течение экспериментальных аритмий // Фармакол. и токсикол. – 1986. – Т. 49, № 2. – С. 59-61.
3. Гиляревский С.Р. Новые терапевтические стратегии при застойной сердечной недостаточности // Кардиология. – 1997. – Т. 37, № 10. – С. 88-99.
4. Гиляревский С.Р., Орлов В.А., Гвианджилия Т.В. Коррекция постинфарктного ремоделирования сердца ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // Кардиология. – 1993. – Т. 33, № 12. – С. 37-47.
5. Глазер Г.А. Диуретики. – М.: Интербук, 1993. – 352 с.
6. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Спиронолактон в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности. Современные патогенетические подходы // Клин. фармакол. и терап. – 2000 а. – Т. 9, № 4. – С. 46-52.
7. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Фармакология и клиническое использование экстраренального действия диуретиков. М: Медицинская книга, Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2000 б. – 256 с.
8. Мареев В.Ю. Изменение стратегии лечения хронической сердечной недостаточности. Время β-адреноблокаторов // Кардиология. – 1998. – Т. 38, № 12. – С. 4-11.
9. Сметник Н.П., Ткаченко Н.М., Глазер Г.А. и др. Климатический синдром. – М.: Медицина, 1988. – 286 с.
10. Флоря В.Г. Роль ремоделирования левого желудочка в патогенезе хронической недостаточности кровообращения // Кардиология. – 1997. – Т. 37, № 5. – С. 63-70.
11. Abraham A.S. Diuretics and intracellular cations // Drugs. – 1986. – Vol. 31, № 4. – P. 109-111.
12. Ajayi G. Serum magnesium concentration in premenopausal, menopausal women, during normal and EPH-gestosis pregnancy and the effect of diuretic therapy in EPH-gestosis // Magn. – Bull. – 1988. – Vol. 10, № 3. – P. 72-76.
13. Akita M., Kuwahara M., Tsubone H., Sugano S. ECG changes during furosemide-induced hypokalemia in the rat // J. Electrocardiol. – 1998. – Vol. 31, № 1. – P. 45-49.
14. Aroney G.M., Bett J.H.N., Ayward P.G. Between-country differences in hospital treatment of patients with acute myocardial infarction admitted to LATE // Austral. and N.Z. J. Med. – 1994. – Vol. 24, № 5. – P. 661.
15. Baglin A., Boulard J.C., Hanslik T., Prinseau J. Metabolic adverse reactions to diuretics. Clinical relevance to elderly patients // Drug Saf. – 1995. – Vol. 12, № 3. – P. 161-167.
16. Bhattacharya S.S., Jackson A., Flear C.T.G. Actions of

- ethacrynic acid and amiloride on transmembrane Na/K exchange in frog skeletal and heart muscles // Med. Sci. - 1981. - Vol. 9, № 6. - P. 501-502.
17. Borchgrevink P.C., Jynge P. Prolonged diuretic administration and myocardial tolerance to ischaemia // Pharmacol. Toxicol. - 1987. - Vol. 61, № 4. - P. 254-259.
 18. Borchgrevink P.C., Jynge P. Direct effects of furosemide and amiloride on the perfused and ischaemic heart // Pharmacol. Toxicol. - 1989. - Vol. 64, № 1. - P. 100-106.
 19. Brilla C.G., Weber K.T. Reactive and reparative myocardial fibrosis in arterial hypertension in the rat // Cardiovasc. Res. - 1992. - Vol. 26, № 7. - P. 671-677.
 20. Brilla C.G., Matsubara L.S., Weber K.T. Antifibrotic effects of spironolactone in preventing myocardial fibrosis in systemic arterial hypertension // Am. J. Cardiol. - 1993. - Vol. 71, № 3. - P. 12A-16A.
 21. Brilla C.G., Schenck M., Scheer C., Rupp H. Spironolactone: renaissance of anti-aldosterone therapy in heart failure? // Schweiz. Rundsch. Med. Prax. - 1997. - Vol. 86, № 14. - P. 566-574.
 22. Brucato A., Bonati M., Gaspari F. et al. Tetany and rhabdomyolysis due to surreptitious furosemide - importance of magnesium supplementation // J. Toxicol. Clin. Toxicol. - 1993. - Vol. 31, № 2. - P. 341-344.
 23. Chandramani B.R., Verma S.C. Positive inotropic responses to furosemide on isolated frog heart // Indian J. Exp. Biol. - 1981. - Vol. 19, № 6. - P. 558-560.
 24. Chipperfield A.R., Davis J.P.L., Gittins C.M. et al. The effect of loop diuretics on pacemaker activity in the isolated rat heart // J. Physiol. - 1992. - Vol. 446. - P. 436.
 25. Chvilicek J.P., Hulbert B.J., Hill G.E. Diuretic induced hypokalaemia inducing torsades de pointes // Can. J. Anaesth. - 1995. - Vol. 42, № 12. - P. 1137-1139.
 26. Cocco G., Iselin H.U., Strozzi C. et al. Magnesium depletion in patients on long-term chlorthalidone therapy for essential hypertension // Europ. J. Clin. Pharmacol. - 1987. - Vol. 32, № 4. - P. 335-338.
 27. Cohen L., Kitzes R., Shnaider H. The myth of long-term thiazide-induced magnesium deficiency // Magnesium. - 1985. - Vol. 4, № 4. - P. 176-181.
 28. Dagli A.J., Moos J.S. Sudden death following injection of frusemide. Case report // Indian J. Med. Sci. - 1983. - Vol. 37, № 3. - P. 49-50.
 29. Dorup I. Magnesium and potassium deficiency. Its diagnosis, occurrence and treatment in diuretic therapy and its consequences for growth, protein synthesis and growth factors // Acta Physiol. Scand. - 1994. - Suppl. 618. - P. 1-55.
 30. Dyckner T., Wester P.O. Intracellular magnesium loss after diuretic administration // Drugs. - 1984. - Vol. 28, Suppl. 1. - P. 161-166.
 31. Dyckner T., Wester P.O. Potassium/magnesium depletion in patients with cardiovascular diseases // Am. J. Med. - 1987. - Vol. 82, № 3A. - P. 11-17.
 32. Freis E.D. The efficacy and safety of diuretics in treating hypertension // Ann. Intern. Med. - 1995. - Vol. 122, № 3. - P. 223-226.
 33. Funder J.W. Aldosterone, salt and cardiac fibrosis // Clin. Exp. Hypertens. - 1997. - Vol. 19, № 5-6. - P. 885-899.
 34. Goto K., Yasue H., Okumura K. et al. Magnesium deficiency detected by intravenous loading test in variant angina pectoris // Am. J. Cardiol. - 1990. - Vol. 65, № 11. - P. 709-712.
 35. Grimm R.H. Thiazide diuretics and selective alpha blockers comparison to use in antihypertensive therapy, including possible differences in coronary heart disease risk reduction // Am. J. Med. - 1987. - Vol. 82, № 1A. - P. 20-30.
 36. Grobbee D.E., Hoes A.W. Non-potassium-sparing diuretics and risk of sudden cardiac death // J. Hypertens. - 1995. - Vol. 13, № 12, Pt. 2. - P. 1539-1545.
 37. Guzzini F., Baroffio R., Coppetti D., Gasparini R. Severe ventricular arrhythmia secondary to indapamide-induced hypopotassemia // Clin. Ter. - 1990. - Vol. 135, № 4. - P. 283-287.
 38. Hannoudouche T. Risques cardio-vasculaires des diuretiques dans le traitement de l'hypertension arterielle // Nephrologie. - 1987. - Vol. 8, № 5. - P. 247-252.
 39. Harper A.A., Chipperfield A.R. Chronotropic action of $\text{Na}^+, \text{K}^+, \text{Cl}^-$ cotransport inhibition in the isolated rat heart // Eur. J. Pharmacol. - 1995. - Vol. 286, № 3. - P. 299-305.
 40. Heidbreder E., Schafferhans K., Kirsten R., Heidland A. Effect of diuretics and calcium antagonists on circulatory parameters and plasma catecholamines during mental stress // Eur. J. Clin. Pharmacol. - 1983. - Vol. 25, № 1. - P. 19-22.
 41. Hildebrandt P.R., Tuxen C.D., Kjeldsen S.E. et al. Are newer antihypertensive agents better than the older ones? Results of trials (CAPPP, STOP-2, NORDIZ, INSIGHT and ALLHAT) with newer antihypertensive agents // Ugeskr. Laeger. - 2001. - Vol. 164, № 1. - P. 18-21.
 42. Hirota M., Ohtani H., Hanada E. et al. Effects of hypokalemia on arrhythmogenic risk of quinidine in rats // Life Sci. - 1998. - Vol. 62, № 24. - P. 2159-2169.
 43. Hoes A.W., Grobbee D.E. Diuretics and risk of sudden death in hypertension - evidence and potential implications // Clin. Exp. Hypertens. - 1996. - Vol. 18, № 3-4. - P. 523-535.
 44. Hoes A.W., Grobbee D.E., Peet T.M., Lubsen J. Do non-potassium-sparing diuretics increase the risk of sudden cardiac death in hypertensive patients? Recent evidence // Drugs. - 1994. - Vol. 47, № 5. - P. 711-733.
 45. Hoes A.W., Grobbee D.E., Lubsen J. et al. Diuretics, beta-blockers, and the risk for sudden cardiac death in hypertensive patients // Ann. Intern. Med. - 1995. - Vol. 123, № 7. - P. 481-487.
 46. Hoes A.W., Grobbee D.E., Lubsen J. Sudden cardiac death in patients with hypertension. An association with diuretics and beta-blockers? // Drug. Saf. - 1997. - Vol. 16, № 4. - P. 233-241.
 47. Holland O.B. Diuretic-induced hypokalaemia and ventricular arrhythmias // Drugs. - 1984. - Vol. 28, Suppl. 1. - P. 86-92.
 48. Holland O.B. Potassium loss, ventricular irritability, and risk of sudden death in hypertensive patients // Drugs. - 1986. - Vol. 31, Suppl. № 4. - P. 78-84.
 49. Hollenberg N.K. Cardiovascular therapeutics in the 1980s: «an ounce of prevention...» // Am. J. Med. - 1987. - Vol. 82, № 3A. - P. 1-3.
 50. Hollifield J.W. Magnesium depletion, diuretics, and arrhythmias // Am. J. Med. - 1987. - Vol. 82, № 3A. - P. 30-37.
 51. Hubbell F.A., Weber M.A., Winer R.L., Rose D.E. Biochemical cardiac risk factors during diuretic therapy // Arch. Int. Pharmacodyn. et ther. - 1982. - Vol. 256, № 1. - P. 123-133.
 52. Ikram H., Espiner E.A., Nicholls M.G. Diuretics, potassium and arrhythmias in hypertensive coronary disease // Drugs. - 1986. - Vol. 31, Suppl. № 4. - P. 101-108.
 53. Inoue H. Drug-induced arrhythmias // Nippon Rinsho. - 1996. - Vol. 54, N 8. - P. 2220-2226.
 54. Jick H., Vasilakis C., Derby L.E. Antihypertensive drugs and fatal myocardial infarction in persons with uncomplicated hypertension // Epidemiology. - 1997. - Vol. 8, № 4. - P. 446-448.
 55. Johnson B.F., Saunders R., Hickler R. et al. The effects of thiazide diuretics upon plasma lipoproteins // J. Hypertens. - 1986. - Vol. 4, № 2. - P. 235-239.
 56. Karmazyn M., Sostaric J.V., Gan X.T. The myocardial Na^+/H^+ exchanger: a potential target for the prevention of myocardial ischaemic and reperfusion injury and attenuation of postinfarction heart failure // Drugs. - 2001. - Vol. 61, № 3. - P. 375-389.
 57. Khedun S.M., Maharaj B., Naicker T. The effect of a low dose versus a conventional dose of hydrochlorothiazide on ventricular fibrillation threshold and electrolyte levels in laboratory rats // Braz. J. Med. Biol. Res. - 1996. - Vol. 29, № 10. - P. 1373-1378.
 58. Khoyi M.A., Pousti A., Powic G., Zarrindast M.R. Tachyphylaxis to ethacrynic acid in the isolated atrium of guinea-pig and its relation to noradrenaline // Brit. J. Pharmacol. - 1978. - Vol. 63, № 1. - P. 191-196.
 59. Kihara H., Terai H., Kihara Y. et al. Pheochromocytoma of the left retroperitoneal paraganglion associated with torsade de pointes: a case report // J. Cardiol. - 1997. - Vol. 30, № 1. - P. 37-44.
 60. Knauf H., Verwiebe R., Philipp Th. Diuretika bei diabetischer Nephropathie // Verdauungskrankheiten. - 1996. - Bd. 14, № 4. - S. 146-149.
 61. Kolata G. Heart study produces a surprise result // Science. - 1982. - Vol. 218, № 4567. - P. 31-32.
 62. Kostis J.B., Lacy C.R., Hall W.D. et al. The effect of chlorthalidone on ventricular ectopic activity in patients with isolated systolic hypertension. The SHEP Study Group // Am. J. Cardiol. -

1994. – Vol. 74, № 5. – P. 464-467.
63. Kramer B.K., Endemann D. Cardiac risks of hypokalemia and hypomagnesemia // Ther. Umsch. – 2000. – Vol. 57, № 6. – P. 398-399.
64. Leary W.P., Reyes A.J. Prophylaxis and treatment of magnesium depletion // S. Afr. Med. J. – 1983. – Vol. 64, № 8. – P. 281-282.
65. Lengyel C., Varkonyi T., Fazekas T. Erythromycin-induced «torsade de pointes» ventricular tachycardia // Orv. Hetil. – 1997. – Vol. 138, № 16. – P. 1003-1006.
66. Lumme J.A.J., Jounela A.J. Cardiac arrhythmias in hypertensive outpatients on various diuretics // Am. Clin. Res. – 1986. – Vol. 18, № 4. – P. 186-190.
67. Martin B.J., Milligan K. Diuretic-associated hypomagnesemia in the elderly // Arch. Intern. Med. – 1987. – Vol. 147, № 10. – P. 1768-1771.
68. Masuyama Y., Ueno Y., Suruda H., Mohara O. Changes of plasma and cerebrospinal fluid noradrenaline during frusemide administration and acute renal artery constriction in dogs // Clin. Sci. – 1982. – Vol. 63, Suppl. № 8. – P. 343-345.
69. Monane M., Gurwitz J.H., Bohn R.L. et al. The impact of thiazide diuretics on the initiation of lipid-reducing agents in older people: A population-based analysis // J. Am. Geriatr. Soc. – 1997. – Vol. 45, № 1. – P. 71-75.
70. Morgan T.O. Diuretics and myocardial infarction or sudden death // Drugs. – 1986. – Vol. 31, Suppl. № 4. – P. 132-134.
71. Mouallem M., Friedman E., Shemesh Y. et al. Cardiac conduction defects associated with hyponatremia // Clin. Cardiol. – 1991. – Vol. 14, № 2. – P. 165-168.
72. Myers M.G. Diuretic therapy and ventricular arrhythmias in persons 65 years of age and older // Am. J. Cardiol. – 1990. – Vol. 65, № 9. – P. 599-603.
73. Myers M.G., Parsons P.A. Diuretic therapy and ventricular arrhythmias in the elderly // Clin. Pharmacol. Ther. – 1989. – Vol. 45, № 2. – P. 132.
74. Narayan P., Papademetriou V. Effect of hydrochlorothiazide therapy on cardiac arrhythmias in African-American men with systemic hypertension and moderate to severe left ventricular hypertrophy // Am. J. Cardiol. – 1996. – Vol. 78, № 8. – P. 886-889.
75. Nicoletti A., Hendas D., Hinglais N. et al. Left ventricular fibrosis in renovascular hypertensive rats. Effect of losartan and spironolactone // Hypertension. – 1995. – Vol. 26, № 1. – P. 101-111.
76. Northridge D. Frusemide or nitrates for acute heart failure? // Lancet. – 1996. – № 9002. – P. 667-668.
77. Ochotny R., Mitkowski P. Ventricular arrhythmia in patients treated with diuretics // Pol. Arch. Med. Wewnet. – 1993. – Vol. 90, № 3. – P. 211-217.
78. Pajak A. Myocardial infarction-risk and procedures. Longitudinal observation of a population of 280,000 women and men – Project POL-MONICA Krakow. IY: Prognosis of non-invasive treatment in myocardial infarction within 28 days since its onset // Przegl. lek. – 1996. – Vol. 53, № 11. – P. 779-784.
79. Papademetriou V. Effect of diuretics on cardiac arrhythmias and left ventricular hypertrophy in hypertension // Cardiology. – 1994. – Vol. 84, Suppl. 2. – P. 43-47.
80. Papademetriou V., Notargiacomo A., Freis E.D. Diuretic therapy and exercise in patients with systemic hypertension // J. Hypertens. – 1989 a. – Vol. 7, Suppl. № 2. – P. 248-249.
81. Papademetriou V., Notargiacomo A., Heine D. et al. Effects of diuretic therapy and exercise-related arrhythmias in systemic hypertension // Am. J. Cardiol. – 1989 6. – Vol. 64, № 18. – P. 1152-1156.
82. Pousti A., Lorjani M. Effect of indacrinone on spontaneous contractions of isolated guinea pig atria // J. Med. Cell. Cardiol. – 1989. – Vol. 21, Suppl. № 2. – P. 100.
83. Psaty B.M., Heckbert S.R., Koepsell T.D. et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies // J.A.M.A. – 1995. – Vol. 274, № 8. – P. 620-625.
84. Rasmussen A.S., Swenson M., Mc Nair P. et al. Magnesium infusion reduces the incidence of arrhythmias in acute myocardial infarction. A double-blind placebo-controlled study // Clin. Cardiol. – 1987. – Vol. 10, № 6. – P. 351-356.
85. Reyes A.J., Leary W.P. Diuretic therapy, magnesium deficiency and lipid metabolism // S. Afr. Med. J. – 1983. – Vol. 64, № 10. – P. 355-356.
86. Reyes A.J., Leary W.P. Cardiovascular toxicity of diuretics related to magnesium depletion // Hum. Toxicol. – 1984. – Vol. 3, № 5. – P. 351-371.
87. Schroll A. Die Bedeutung von Magnesium für Herz und Kreislauf-Beiträge zur Therapie // Vitamine, Mineralst., Spurenstoffe. – 1987. – Bd. 2, № 2. – S. 51-62.
88. Schwinger R.H.G., Antoni D.H. Herzinsuffizienz: Elektrolytstörungen (Magnesium, Kalium) und deren Beeinflussung durch Diuretikatherapie. Welchen Wert haben intrazelluläre Elektrolytanalysen? // Therapiewoche. – 1991. – Bd. 41, № 5. – S. 250, 252, 254-256, 259-260.
89. Seller R.H., Banach S., Namey T. et al. Cardiac effect of diuretic drugs // Am. Heart. J. – 1975. – Vol. 89, № 4. – P. 493-500.
90. Singh R.B., Sircar A.R., Rastogi S.S., Gard V. Magnesium and potassium administration in acute myocardial infarction // Magnesium and Trace Elem. – 1990. – Vol. 9, № 4. – P. 198-204.
91. Siscovick D.S., Raghunathan T.E., Psaty B.M. et al. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest // New Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 330, № 26. – P. 1852-1857.
92. Struder R., Reinecke H., Muller B. et al. Increased angiotensin I converting enzyme gene expression in the failing human heart // J. Clin. Invest. – 1994. – Vol. 94. – P. 301-310.
93. Stubbs D.J. Positive synergism between diuretics and methylprednisolone following acute myocardial infarction // J. Int. Med. Res. – 1986. – Vol. 14, Suppl. № 1. – P. 21-24.
94. Swedberg K., Eneroth P., Kjekshus J., Snapinn S. For the CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril and neuroendocrine activation on prognosis in severe congestive failure (Follow Up of the CONSENSUS Trial) // Am. J. Cardiol. – 1990 a. – Vol. 66. – P. 40D-45D.
95. Swedberg K., Eneroth P., Kjekshus J., Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality // Circulation. – 1990 6. – Vol. 82. – P. 1730-1736.
96. Warram J.H., Laffel L.M., Valsania P. et al. Excess mortality associated with diuretic therapy in diabetes mellitus // Arch. Intern. Med. – 1991. – Vol. 151, № 7. – P. 1350-1356.
97. Whang R. Magnesium deficiency causes and clinical implications // Drugs. – 1984. – Vol. 28, Suppl. № 1. – P. 143-150.
98. Whelton P.K., Watson A.J. Diuretic-induced hypokalemia and cardiac arrhythmias // Am. J. Cardiol. – 1986. – Vol. 58, № 2. – P. 5-10.
99. Whyte K., Whitesmith R., Reid J.L. The effect of diuretic therapy on adrenaline-induced hypokalaemia and hypomagnesaemia // Europ. J. Clin. Pharmacol. – 1988. – Vol. 34, № 4. – P. 333-337.
100. Wilson N.J., Adderley R.J., McEnery J.A. Supraventricular tachycardia associated with continuous furosemide infusion // Can. J. Anaesth. – 1991. – Vol. 38, № 4, Pt. 1. – P. 502-505.
101. Wirkstrand J., Warnold I., Olsson G. et al. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension: mortality results from the MAPHY study // J. Hypertens. – 1988. – Vol. 6, Suppl. № 4. – P. 744.
102. Witchitz S., Paillard F., Gryner S., Coste V. Diuretics, potassium depletion and ventricular hyperexcitability // Therapie. – 1993. – Vol. 48, № 3. – P. 249-253.
103. Young M., Head G., Funder J. Determinants of cardiac fibrosis in experimental hypermineralocorticoid states // Am. J. Physiol. – 1995. – Vol. 269, № 4, Pt. 1. – P. E657-E662.

Поступила в редакцию 09.04.2002 г.