

© Я.Ф. Зверев, В.М. Брюханов, 2000
УДК 615.254.1.06:616.379-008.64

Я.Ф. Зверев, В.М. Брюханов

ДИАБЕТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ДИУРЕТИКОВ

Ya.F.Zverev, V.M.Bryukhanov

DIABETOGENIC ACTION OF DIURETICS

Кафедра фармакологии Алтайского медицинского университета, г. Барнаул, Россия

Ключевые слова: диуретики, диабетогенное действие, мембранный транспорт глюкозы, внутриклеточный метаболизм.

Key words: diuretics, diabetogenic action, membrane glucose transport, intracellular metabolism.

Через 2 года после появления первого диуретика тиазидного ряда хлортиазида [111] появились клинические сведения о развитии так называемой тиазидной гипергликемии [55, 61, 162]. А вскоре М.А. Goldner и соавт. [68], уже специально занимаясь исследованием этой проблемы, обнаружили повышение концентрации глюкозы в крови у 6 из 20 больных с сахарным диабетом после пятидневного приема гидрохлортиазида, тогда как в контрольной группе из 20 здоровых лиц подобных изменений не наблюдалось. Впоследствии аналогичный эффект был подтвержден многими клиницистами. Изучение свойств вновь синтезированных мощных диуретиков нетиазидовой структуры довольно быстро показало, что и фуросемид [26, 58, 114, 155], и этакриновая кислота [30, 127], как и другие мочегонные препараты, обладают гипергликемическим свойством. Эти факты привели к мысли о том, что диабетогенный эффект, вероятно, присущ всем современным некалийсберегающим диуретикам. Параллельно было установлено, что в условиях применения тиазидовых диуретиков, наряду с развивающейся гипергликемией, в некоторых случаях выявляются увеличение плазменного содержания инсулина и повышение инсулиновой резистентности, что является признаком прогрессирования инсулиннезависимого сахарного диабета (ИНСД). Возможность развития столь грозного побочного эффекта на фоне диуретической терапии заставила подойти к его изучению со всей серьезностью.

Важно было понять: является ли развивающаяся гипергликемия признаком, утяжеляющим течение уже имеющегося диабета (предрасположенности к нему), или диуретики являются первопричиной нарушений глюкозной толерантности. Анализ литературных источников позволяет, хотя и с определенными оговорками, склониться к первой возможности. Так, кроме уже упомяну-

той работы [68], факт ухудшения течения ИНСД подтвердился в других исследованиях [24, 85, 117, 119, 146]. Было показано, что при длительном приеме тиазидовых диуретиков у 33,3% лиц, предрасположенных к сахарному диабету, развивается выраженная гипергликемия [164]. Более того, появились сведения о диуретиках как о препаратах, повышающих показатели смертности среди людей, страдающих сахарным диабетом [153]. В то же время, в ряде исследований не было выявлено нарушений углеводного обмена у пациентов, не страдающих ИНСД, даже на фоне длительного приема диуретиков [18, 100, 157].

Здесь следует отметить, что некоторые исследователи вообще считают преувеличенным риск нарушения глюкозной толерантности (и уж тем более развития ИНСД) при применении диуретиков. В последние годы появились даже ряд обзоров, посвященных "защите диуретиков", в том числе и в контексте их влияния на метаболизм. Например, последовательно находящийся на таких позициях E.D. Freis, считает, что случаи гипергликемии и ИНСД при приеме мочегонных средств минимальны. Это позволяет длительно и без особых опасений использовать их в лечении гипертонической болезни [62, 63]. С этой точкой зрения солидарны и некоторые другие авторы [126, 129, 154]. Существует даже мнение о безопасности применения диуретиков в условиях диагностированного сахарного диабета [107, 139, 156].

И все же, такой подход следует признать чересчур оптимистичным, особенно в свете огромного клинического и экспериментального материала, накопленного за годы изучения проблемы. У 39 из 233 жителей Праги с вновь диагностированным сахарным диабетом в анамнезе — длительное применение диуретиков [90]. Результаты 12-летнего наблюдения за женщинами старше 50 лет позволили у 17 из 352 (4,8%) выявить сахарный диабет. При этом риск его раз-

вития был значительно выше у лиц, получавших длительное антигипертензивное лечение, включавшее диуретики [36]. По другим данным, такой риск был еще выше [149]. Кроме того, выяснилось также, что у пожилых женщин опасность заболеть ИНСД была выше, чем у мужчин [52]. Невозможно также пройти мимо большого количества свидетельств, указывающих на возможность развития гипергликемии и даже сахарного диабета у лиц, ранее не страдавших этим заболеванием [8, 22, 27, 56, 73, 75, 94, 99, 109, 119, 140]. Более того, оказалось, что гипергликемия, возникающая в результате приема диуретиков, может довести больного до тяжелого состояния. Нам встретился случай чрезвычайно быстрого развития гиперосмолярной диабетической комы с подъемом концентрации сахара крови от 148 до 1320 мг% в течение 24 ч после начала лечения тиазидами [46]. Двое из троих пациентов с аналогичной симптоматикой перед развитием коматозного состояния принимали диуретики тиазидового ряда [128]. По другим данным, из 20 наблюдавшихся больных с диабетической комой — у 17 в анамнезе было длительное применение диуретиков [67].

Вышеизложенные факты обусловили необходимость специального изучения проблемы гипергликемического действия диуретиков. Результаты экспериментальных исследований подтвердили факт развития гипергликемии у различных животных. В опытах на мышах, крысах и кошках было зафиксировано нарушение глюкозной толерантности в ответ на введение всех тиазидовых, а также многих петлевых диуретиков [2, 41, 64, 65, 131, 151].

Вскоре после установления факта гипергликемического действия диуретиков стали появляться первые предположения относительно причин возникновения этого осложнения. Так, было высказано мнение о связи гипергликемии с длительностью приема мочегонных препаратов. Действительно, их кратковременное использование зачастую не приводило к развитию гипергликемии [78, 98, 100, 138, 150]. Подобные результаты позволили сделать вывод о том, что многие диуретики лишь при длительном приеме обладают диабетогенным свойством [50]. Однако этот вывод не согласуется с многочисленными фактами ухудшения толерантности к глюкозе у людей и животных после однократного или кратковременного применения мочегонных препаратов [17, 25, 59, 103, 130, 158].

Высказывалась мысль и о связи между гипергликемическим эффектом диуретиков и выраженностью их мочегонного действия [101]. Отсюда вытекает предположение, согласно которому уменьшение объема циркулирующей крови, обусловленное применением диуретических

препаратов, приводит к относительному повышению содержания глюкозы в плазме крови, что может демаскировать латентно текущие формы сахарного диабета [19]. Но еще в опытах I.I.A. Tabachnick и соавт. [151] выяснилось, что трихлорметиазид, например, превосходя другие тиазидовые диуретики по силе мочегонного действия, уступает им по выраженности гипергликемического эффекта. Кроме того, оказалось, что недиуретический аналог тиазидов диазоксид способен вызывать значительную гипергликемию [76, 143, 163]. А в экспериментах на мышах блокирование диуретического действия фуросемида и буметанида пробенецидом отнюдь не снижало их гипергликемического эффекта [131, 132]. Отметим, наконец, сведения о том, что этакриновая кислота, обычно не проявляющая диуретического действия у крыс, тем не менее, вызывает изменения толерантности к глюкозе у этих животных [159]. Приведенные данные говорят об отсутствии связи между величиной диуреза и степенью вызываемой диуретиками гипергликемии.

Хорошо известно, что многие современные диуретики обладают выраженным калиуретическим свойством. Это их свойство заставило задуматься над тем, нет ли связи между значительными потерями калия и развитием гипергликемии. В литературе имеются ряд наблюдений, подтверждающих эту мысль [37, 112, 148, 161]. В опытах на крысах добавление к питьевой воде 0,1% раствора KCl значительно ослабляло гипергликемическое действие гидрохлортиазида [103]. Подобные результаты были получены и другими авторами, показавшими, что введение препаратов калия часто даже способно предотвращать нарушения толерантности к глюкозе при использовании диуретиков [88, 105, 154]. Косвенно роль калия в возникновении гипергликемии подтверждается и фактом отсутствия изменений метаболизма глюкозы при использовании калийсберегающих диуретиков [119]. А одновременное назначение с калийсберегающими диуретиками ослабляло или даже предупреждало диабетогенное действие тиазидов [154].

В то же время, результаты других исследований ставят под сомнение это предположение. Еще в 1963 г. К. Formanek [57] наблюдал развитие тиазидной гипергликемии у крыс на фоне нормального содержания калия в плазме крови. Кроме того, во многих случаях, несмотря на значительные потери калия, толерантность к углеводам не нарушалась. А специально созданная с помощью ионообменных смол искусственная гипокалиемия не приводила к развитию гипергликемической реакции [31]. Приведенные данные позволяют сделать вывод, что сам по себе факт снижения концентрации калия в плаз-

ме крови вряд ли играет решающую роль в механизме диабетогенного действия диуретиков.

Ряд авторов связывают возникновение рассматриваемого побочного эффекта с изменениями баланса магния [124, 154]. Это предположение выглядит вполне разумным, тем более, что установлена способность диуретиков уменьшать концентрацию магния не только в плазме крови, но и внутри клеток [29, 38, 54].

У нас не вызывает сомнений, что ключевым подходом к решению данной проблемы является выявление связи между способностью диуретиков вызывать гипергликемию и их влиянием на мембранный транспорт ионов, в том числе калия и магния. А это, в свою очередь, не может не отразиться на состоянии внутриклеточного гомеостаза различных органов и тканей. Установлено, например, что диуретик ксипамид снижает концентрацию K^+ в эритроцитах и лейкоцитах здоровых людей, увеличивая проницаемость клеточных мембран для этого иона [95—97]. Подобное действие свойственно и тиазидовым, а также многим петлевым диуретикам [77, 91, 92]. Возможно, этот эффект связан с угнетением диуретиками активности Na^+ , K^+ -АТФазы и нарушением активного переноса ионов натрия и калия через мембраны клеток. Аналогичные эффекты наблюдаются под влиянием мочегонных средств и в клетках скелетной мускулатуры. Так, у 76 пациентов, длительно получавших диуретики в процессе лечения гипертензии и застойной сердечной недостаточности, обнаружено достоверное снижение содержания ионов калия и магния в скелетных мышцах, равно как и угнетение функционирования Na^+ , K^+ -насоса [53]. Сегодня известно, что транспорт через мембраны различных клеток, наряду с уже упомянутой системой Na^+ , K^+ -АТФазы, осуществляется с помощью других ионных котранспортеров, в том числе, благодаря чувствительному к диуретикам Na^+ , K^+ , $2Cl^-$ -переносу. Указанный симпорт обеспечивается белком-переносчиком из класса мембранных протеинов, состоящим из остатков 1060 аминокислот [121]. Эта система транспортирует ионы электронейтральным способом в клетки и из клеток различных тканей (реабсорбционная и секреторная эпителиальная, нервная, мышечная, эндотелий, фибробласты, клетки крови) и в значительной степени угнетается диуретиками, в первую очередь — петлевыми [66, 70, 152]. Недавно установлено, что в мышечных клетках Na^+ , K^+ , $2Cl^-$ -котранспорт, как и Na^+ , K^+ -насос, активируется инсулином, имеет отношение к трансмембранному переносу глюкозы и подавляется диуретиками фуросемидом и буметанидом [160]. Хорошо известно, что одним из определяющих моментов в действии инсулина является усиление транспорта глюкозы через

мембраны клеток с помощью энергозависимого переноса глюкозы в комплексе с натрием. А этот перенос обеспечивается мембранными ферментами. Поэтому нет ничего удивительного в том, что фуросемид неконкурентно и обратимо угнетает транспорт глюкозы через мембраны различных клеток [80, 82].

Таким образом, с большой долей вероятности можно предположить, что одним из возможных механизмов гипергликемии, развивающейся в результате применения диуретиков, является нарушение связанного с электролитами транспорта глюкозы в клетки, в первую очередь, скелетных мышц.

Этим, однако, механизм гипергликемического действия диуретиков не ограничивается, а распространяется и на процессы внутриклеточного метаболизма глюкозы.

В экспериментах на изолированной инкубируемой камбаловидной мышце крысы фуросемид снижал активирующее влияние инсулина на процесс гликолиза, в результате чего нарушался стимулируемый инсулином захват клетками D-глюкозы [48]. Авторы предложили оригинальное объяснение этого эффекта, связывая его с определенным структурным сходством фуросемида и аденозина. В результате возбуждения фуросемидом аденозиновых рецепторов в мышце происходит угнетение активируемых инсулином процессов утилизации глюкозы. К сожалению, по понятным причинам невозможно таким способом объяснить диабетогенное действие других диуретиков, не обладающих структурным сходством ни с фуросемидом, ни с аденозином.

Здесь следует напомнить об известном прямом угнетающем влиянии диуретиков на гликолиз. Этим, кстати, в определенной мере (если иметь в виду метаболизм клеток почечных канальцев) объясняется механизм мочегонного действия целого ряда препаратов [10, 20, 21, 69, 89]. Поэтому логичным выглядит утверждение о том, что диуретики, угнетая активность гликолитических ферментов в клетках скелетных мышц, жировой ткани и сосудов, способствуют подавлению процессов внутриклеточного метаболизма глюкозы [82]. Эта точка зрения подтверждается результатами экспериментов, полученными *in vitro*, при инкубировании препаратов скелетной мышцы и печени человека с фуросемидом [49]. Оказалось, что диуретик прямо ингибировал активность таких ключевых ферментов гликолиза как фосфофруктокиназа, гексокиназа и пируваткиназа. При этом наиболее чувствительной к действию фуросемида оказалась фосфофруктокиназа скелетной мышцы.

Известно, что влияние инсулина на обмен глюкозы в печени и мышцах во многом обусловлено стимуляцией образования гликогена и угнетением

гликогенолиза. При этом инсулин активирует фермент гликогенсинтетазу и снижает активность фосфорилазы [1]. В экспериментах на крысах с аллоксановым диабетом гидрохлортиазид и фуросемид ингибировали активность фосфодиэстеразы цАМФ в клетках печени и скелетных мышц, что обеспечивало повышение активности фосфорилазы и усиление гликогенолиза [144]. Примечательно, что авторы связывают активацию гликогенолиза также и с уменьшением внутриклеточного содержания ионов калия. Сходные результаты были получены позднее в опытах с перфузируемой печенью крысы [79]. В этих экспериментах диуретик этакриновая кислота одновременно активировала гликогенолиз и вызывала значительную потерю K^+ клетками печени. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что этакриновая кислота в печени действует на различные независимые процессы, включая активный транспорт ионов через мембрану и систему фосфорилазы — фосфодиэстеразы цАМФ. Заметим, что способность диуретиков ингибировать активность фосфодиэстеразы проявляется не только в печени и мышцах, но и в других органах [23, 40, 145]. При этом авторами одной из приведенных работ высказано предположение о том, что именно с этим действием связана давно известная способность диуретиков стимулировать образование простагландинов [23]. А это, в свою очередь, может иметь важное значение в механизме диабетогенного действия мочегонных средств, поскольку установлено, что некоторые простагландины (в первую очередь E_2) уменьшают стимулированное глюкозой высвобождение инсулина [1].

Рассмотрим другие аспекты регуляции углеводного обмена в контексте диабетогенного действия диуретиков. Общеизвестно, что такие биологически активные вещества как глюкагон, катехоламины и глюкокортикоидные гормоны играют важную роль в поддержании концентрации глюкозы в плазме, являясь своеобразными антагонистами инсулина. Хорошо известно и то, что эта роль обеспечивается, главным образом, стимулирующим влиянием указанных гормонов на процессы гликогенолиза и глюконеогенеза. Отметим некоторые важные, на наш взгляд, моменты, имеющие отношение к обсуждаемому побочному действию.

В свое время ряд исследователей обнаружили интересный факт отсутствия или ослабления диабетогенного действия диуретиков у адреналэктомизированных животных, а также при совместном применении мочегонных препаратов с адреноблокаторами [34, 59, 60, 86, 94, 108]. Эти находки, естественно, навели на мысль об участии катехоламинов и/или глюкокортикоидов в возникновении гипергликемии. Не вдаваясь в детали механизма активирующего воздействие диу-

ретиков на симпатoadреналовую систему, отметим, что под влиянием диуретиков увеличивается концентрация норадреналина и адреналина в плазме крови людей и животных [72, 102, 113]. При этом одни считают такое действие следствием симпатомиметического эффекта диуретиков [42, 87], другие — результатом ответной реакции на снижение сердечного выброса [110, 123]. Так или иначе, накопившиеся катехоламины через стимуляцию аденилатциклазы индуцируют образование цАМФ в клетках печени и скелетной мускулатуры с последующей активацией фосфорилазы и усилением гликогенолиза.

Отметим также и ряд косвенных данных, указывающих на возможную роль глюкокортикоидных гормонов в обеспечении гипергликемического действия диуретиков. Так, установлено, что фуросемид обладает высокой тропностью к надпочечникам, где его концентрация при введении крысам была в 9 и в 2 раза выше, чем в плазме крови и почках, соответственно [118]. Показано также, что под влиянием ряда диуретиков у людей увеличивается экскреция с мочой 17-оксикортикостероидов, что указывает на стимуляцию глюкокортикоидной функции надпочечников [28]. В нашей лаборатории показано, что у крыс в условиях адреналэктомии снижается почечная реабсорбция глюкозы, что вполне может привести к уменьшению ее плазменной концентрации [3]. В других экспериментах, проведенных нами, введение диалотиазида и фуросемида крысам с экспериментальным воспалением приводило к росту содержания кортикостерона в плазме крови [15].

Относительно влияния диуретиков на секрецию глюкагона выявлено, что фуросемид и гидрофлуметиазид увеличивали его выделение альфа-клетками островкового аппарата поджелудочной железы крыс [74, 100].

Нельзя, однако, умолчать о работах, в которых было выявлено нарушение глюкозной толерантности у животных под влиянием диуретиков и недидуретического аналога тиазидов диазоксидом несмотря на предварительное удаление надпочечников и даже поджелудочной железы [143, 151].

Следует также отметить и сведения относительно уменьшения под влиянием диуретиков содержания в организме витамина B_{12} , важная роль которого в процессах метаболизма углеводов общеизвестна. Гипогликемический эффект тиамин обусловлен участием в пентозофосфатном пути распада глюкозы. Дефицит же тиамин, наоборот, усугубляет гипергликемию. Выяснилось, что фуросемид в условиях длительного введения крысам значительно уменьшает содержание витамина в плазме крови и различных органах, равно как и активность транскетолазы, коферментом которой является тиамин. По-видимому, этот эффект связан с угнетающим влиянием диуретика на ре-

абсорбцию витамина В₁, что и приводит к увеличению экскреции последнего [166]. Подобные результаты не так давно были зафиксированы и у людей [39, 142].

Приступая к анализу данных о прямом влиянии на островковый аппарат поджелудочной железы, отметим, что с первых дней использования современных диуретиков и вплоть до настоящего момента в литературе периодически появляются сведения об их панкреатотоксическом действии [9, 32, 43, 47, 81, 106, 125]. Неудивительно, что в ряде обзоров, посвященных проблеме лекарственного панкреатита, среди других препаратов называются и диуретики. С учетом имеющихся сведений, весьма логичным выглядит предположение некоторых исследователей о том, что диабетогенное действие диуретиков является лишь одним из проявлений общего токсического влияния на поджелудочную железу [45, 51, 120].

Несмотря на очевидные предпосылки, длительное время зависимость диабетогенного действия диуретиков от прямого влияния на поджелудочную железу глубоко не изучали. И лишь во второй половине 80-х годов в лаборатории Р.Е. Sandstrom (Швеция, Умеа) серьезно занялись этой проблемой. В первых же экспериментах, проведенных шведскими исследователями, выяснилось, что однократное введение высоких доз фуросемида мышам приводит к развитию переходящей гипергликемии (продолжительность эффекта — 3 ч), хотя изменение глюкозной толерантности сохраняется на протяжении 1–2 сут [130, 133, 134]. Полученный эффект был, очевидно, обусловлен прямым угнетающим влиянием диуретика на функцию островковых клеток поджелудочной железы, поскольку в опытах *in vitro* фуросемид подавлял стимулируемое глюкозой выделение инсулина. И действительно, оказалось, что β -клетки поджелудочной железы мышей выделяют гораздо меньше инсулина, если за 2 дня до забоя животные получали диуретик [132]. Подобное действие было позднее выявлено и у другого петлевого диуретика буметанида, а также у ингибитора карбоангидразы ацетазоламида [131, 165].

Возвращаясь к фуросемиду, отметим, что этот диуретик, как было установлено, тормозил в основном вторую фазу секреции инсулина, но мало изменял поступление в островковые клетки ^{86}Rb (маркер K^+). Кроме того, оказалось, что фуросемид угнетает скорость входа в эти клетки ионов хлора и уменьшает его внутриклеточное содержание. И, наконец, выяснилось, что под влиянием того же фуросемида подавляется стимулируемый глюкозой захват β -клетками кальция, иона, играющего решающую роль в процессе секреции инсулина. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что диабетоген-

ное действие фуросемида, хотя бы отчасти, обусловлено прямым подавлением выделения инсулина из β -клеток островков Лангерганса. Это, в свою очередь, зависит от угнетения хлорных насосов на мембранах, обеспечивающих вход Cl^- в островковые клетки, или от подавления уже упоминавшейся системы $\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ -котранспорта [136, 137]. Снижение внутриклеточного содержания Cl^- приводит, в конечном счете, к подавлению захвата клетками ионов Ca^{2+} и обуславливает уменьшение высвобождения инсулина [135]. Попутно заметим, что, как выяснилось недавно, буметанид-чувствительный $\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ -котранспорт, равно как и амилорид-чувствительный Na^+/H^+ -обмен, играют важную роль в объемном регулировании β -клеток поджелудочной железы при различных изменениях гомеостаза [104].

Относительно тиазидовых диуретиков сегодня установлено, что они также изменяют ионный гомеостаз панкреатических β -клеток, но делают это несколько иным путем, открывая мембранные Ca^{2+} -активируемые калиевые каналы [115, 116]. Аналогичный эффект тиазидов выявлен на клетках гладкой мускулатуры артериол, что, по-видимому, определяет их вазодилатирующие свойства. Активирование Ca^{2+} -зависимых калиевых каналов усиливает выход K^+ , что обуславливает гиперполяризацию мембраны и приводит к закрытию потенциалзависимых кальциевых каналов. Результатом этого является снижение внутриклеточного содержания Ca^{2+} , что и обеспечивает нарушение процесса секреции инсулина. В этом смысле диуретики проявляют себя как антагонисты сульфонилмочевинных антидиабетических препаратов, механизм действия которых обусловлен закрытием АТФ-зависимых калиевых каналов на мембранах β -клеток [147].

Заканчивая рассмотрение возможных влияний диуретиков на эндокринную функцию поджелудочной железы, еще раз отметим их свойство повышать инсулиновую резистентность, что также способствует развитию гипергликемического эффекта [35, 44, 71, 75]. Установлено, например, что при применении сочетания малых доз бета-адреноблокаторов и диуретиков индекс чувствительности инсулина снижается почти в 3 раза [141].

Обсуждая проблему диабетогенного действия диуретиков, нельзя не обратиться к возможной роли почек в возникновении этого побочного эффекта. В свое время некоторые исследователи, на основании косвенных данных, предположили, что под влиянием диуретиков у больных с сахарным диабетом происходит увеличение почечной реабсорбции глюкозы, в результате чего возвращается в кровь большее, чем обычно, количество сахара, что и обуславливает возникновение гипергликемии. У 3 из 6 пациентов с сахарным диабетом, принимавших

хлортиазид, значительное повышение концентрации глюкозы в крови не сопровождалось развитием глюкозурии [68]. В другом случае у людей с диабетогенной реакцией на введение тиазидовых диуретиков при плазменном содержании глюкозы 400–500 мг% сахар в моче также не обнаруживался. Это позволило авторам высказать мысль о возможном повышении реабсорбции глюкозы в почечных канальцах [93]. Такое предположение соответствовало сведениям, согласно которым у пациентов с тиазидной гипергликемией при концентрации глюкозы в плазме крови на уровне около 1000 мг% не выявлялась адекватная глюкозурия [161]. Имеется и экспериментальное подтверждение высказанного предположения. При введении гидрохлортиазида на фоне глюкозной нагрузки крысам у 4 из 10 животных вообще не было сахара в моче, а у остальных — глюкозурия была значительно ниже, чем в контрольной группе [57]. Изложенные факты показали необходимость исследования почечного транспорта глюкозы на фоне применения диуретиков. Интерес подогревался результатами исследований, в которых у животных с экспериментальным диабетом гипергликемический эффект диуретиков резко ослаблялся или вообще отсутствовал после двусторонней нефрэктомии [60, 144].

Напомним, что почечный транспорт глюкозы осуществляется в проксимальных отделах канальцев, является активным, насыщаемым и определяется максимальной скоростью реабсорбции (T_m), лимитированной количеством белковых переносчиков.

Детально почечный транспорт глюкозы был в свое время исследован в нашей лаборатории [5—7]. При этом выяснены интересные моменты, имеющие отношение к обсуждаемому вопросу. Так, в острых опытах на собаках показано, что одним из регуляторов почечной реабсорбции глюкозы является паратиреоидный гормон, который при определенных условиях способен угнетать этот транспортный процесс [4]. Выявленное свойство паратгормона может иметь отношение к развитию тиазидной гипергликемии. Известно, что характерной особенностью действия тиазидовых диуретиков является повышение содержания в плазме ионов кальция. Гиперкальциемия по принципу отрицательной обратной связи обуславливает возникновение вторичного гипопаратиреоза. Не исключено, что уменьшение концентрации паратгормона может приводить к увеличению канальцевой реабсорбции глюкозы, что, в свою очередь, способствует развитию гипергликемии.

Давно установлено, что перенос глюкозы через мембраны почечных канальцев, как и во многих других органах, сопряжен с транспортом натрия. Поэтому при применении диуретиков, препаратов, являющихся мощными ингибитора-

ми почечной реабсорбции натрия, следовало, скорее, ожидать угнетения транспорта глюкозы, чем его повышения. Однако в острых опытах на наркотизированных собаках не было выявлено влияния гидрохлортиазида и фуросемида на T_m глюкозы [33].

В наших опытах введение собакам диуретиков дихлортиазида, фуросемида и этакриновой кислоты на протяжении 10 дней не повлияло на максимальную реабсорбцию глюкозы [11—13]. Концентрация глюкозы в плазме крови при этом также практически не изменялась. Не было выявлено изменений T_m глюкозы и при непосредственном введении диуретиков в почечную артерию собак [14]. Однократное же внутривенное введение фуросемида и этакриновой кислоты приводило к неожиданно, на первый взгляд, повышению максимальной реабсорбции глюкозы. Однако, как выяснилось впоследствии, этот эффект не был связан с прямым влиянием диуретиков на почечный транспорт глюкозы, а обусловлен экстраренальными причинами. При внутривенном введении петлевых диуретиков развивается мощная диуретическая реакция, приводящая к значительным и быстрым потерям жидкости. Вполне естественно, что это обуславливает включение защитных механизмов. В условиях острой потери жидкости в проксимальных отделах почечных канальцев компенсаторно повышается реабсорбция натрия и воды, что и явилось, по-видимому, причиной наблюдавшегося нами эффекта применительно к реабсорбции глюкозы. Это предположение подтвердилось в следующей серии экспериментов. Введение фуросемида и этакриновой кислоты на фоне постоянного замещения потерь жидкости с помощью параллельной внутривенной инфузии эквивалентных количеств физиологического раствора не приводило к изменениям почечного транспорта глюкозы [16].

Таким образом, вряд ли следует считать, что диабетогенное действие диуретиков обусловлено их прямым воздействием на почечный транспорт глюкозы.

При подведении итогов всего вышеизложенного можно прийти к следующему заключению. Выраженные нарушения толерантности к глюкозе имеют место в условиях, как правило, длительного (месяцы, годы) приема некалийсберегающих диуретиков пациентами с инсулиннезависимым сахарным диабетом или лицами, предрасположенными к этому заболеванию. Риск данного побочного эффекта в большей степени выражен у женщин и пожилых людей старше 50 лет. В развитии этого осложнения, по-видимому, играют роль следующие моменты: угнетение транспорта глюкозы через мембраны клеток печени и скелетных мышц, прямое и опосредованное влияние на процессы внутриклеточной утилизации глюкозы, а также нарушения в меха-

низме секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. — М.: Медицина, 1994. — 384 с.
2. Бездетко Г.Н. Влияние гипотиазида на углеводный обмен // Труды Благовещенск. мед. ин-та. — 1965. — Т. 7, № 1. — С. 59—61.
3. Брюханов В.М. Гормональные влияния на транспорт глюкозы в почках // Физиол. активные вещества — медицине: Тез. докл. V Всес. съезда фармакологов. — Ереван, 1982а. — С. 53.
4. Брюханов В.М. Влияние паратгормона на реабсорбцию глюкозы в почках в зависимости от канальцевого транспорта фосфатов // Фармакол. и токсикол. — 1982б. — Т. 45, № 2. — С. 93—96.
5. Брюханов В.М. Влияние дофамина на транспорт органических веществ в почках собак // Физиол. журн. СССР. — 1983. — Т. 69, № 8. — С. 1085—1091.
6. Брюханов В.М. Роль кортикостероидов в обеспечении максимальной реабсорбции глюкозы в почках // VII Всес. конф. по физиол. почек и вод.-сол. обмена. — Чернигов, 1985. — С. 39—40.
7. Брюханов В.М. Значение инсулина в регуляции канальцевой реабсорбции глюкозы в почках // Пробл. эндокринологии. — 1986. — Т. 32, № 3. — С. 62—65.
8. Глезер Г.А., Левинзон А.М., Курилова Л.П. и др. Побочные эффекты терапии гипотиазидом при артериальной гипертензии // Клин. мед. — 1985. — Т. 63, № 2. — С. 69—73.
9. Гольдберг Э.С., Богуславская Д.М. Влияние гипотиазида на уровень сахара в крови и состояние островков Лангерганса поджелудочной железы // Пробл. эндокринологии. — 1971. — Т. 17, № 1. — С. 97—101.
10. Дубищев А.В. Механизм действия диуретиков при ишемическом поражении почек: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Казань, 1988.
11. Зверев Я.Ф. Влияние фуросемида на транспорт органических веществ в почках // Бюл. exper. биол. — 1977. — Т. 84, № 10. — С. 436—438.
12. Зверев Я.Ф. Влияние дихлотиазида на транспорт органических веществ в почках // Фармакол. и токсикол. — 1978а. — Т. 41, № 1. — С. 69—72.
13. Зверев Я.Ф. Влияние этакриновой кислоты на транспорт органических веществ в почках // Регуляция функции почек и вод.-сол. обмена. — Барнаул, 1978б. — Вып. V. — С. 80—85.
14. Зверев Я.Ф. Влияние некоторых диуретиков на транспорт органических веществ в почках: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Барнаул, 1979.
15. Зверев Я.Ф. Противовоспалительное действие диуретиков: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Волгоград, 1993.
16. Зверев Я.Ф. Внепочечные причины повышения канальцевого транспорта глюкозы у собак в условиях значительной потери жидкости, вызванной диуретиками // Физиол. почки и вод.-сол. обмена: Симпозиум, посвящ. 100-летию А.Г. Гинецинского. — Новосибирск, 1995. — С. 36.
17. Клячко В.Р., Шагинова Э.М., Тиркина Т.Н. Влияние салуретических средств на углеводный обмен // Кардиология. — 1970. — Т. 10, № 9. — С. 90—93.
18. Кукес В.Г., Волков Р.Ю. Влияние гипотиазида на толерантность к углеводам при длительном лечении гипертонической болезни // Сов. мед. — 1983. — № 6. — С. 12—16.
19. Кукес В.Г., Ших Е.В. Клинико-фармакологические подходы к применению лазикса // Анестезиология. — 1995. — № 5. — С. 40—44.
20. Лебедев А.А., Кантария В.А. Диуретики. — Куйбышев, 1976а. — 208 с.
21. Лебедев А.А., Кантария В.А. Механизм действия диуретиков // Фармакол. и токсикол. — 1976б. — № 2. — С. 236—244.
22. Левинзон А.М., Глезер Г.А., Курилова Л.П. Влияние гипотиазида и фуросемида на некоторые виды обмена веществ при артериальной гипертензии // Сов. мед. — 1986. — № 6. — С. 78—80.
23. Острцова И.Б., Багров Я.Ю., Манусова Н.Б., Можаяева М.Г. Влияние фуросемида на фосфодиэстеразу циклического аденозинмонофосфата в транспортном эпителии // Фармакология почек: Тез. докл. III Всерос. науч. конф. — Барнаул, 1990. — С. 79—80.
24. Симонян А.Т., Бостанджян О.Ш. О влиянии гипотиазида на углеводный обмен у больных сахарным диабетом и гипертензией // Тер. арх. — 1969. — Т. 41, № 7. — С. 77—81.
25. Шагинова Э.М. О гипергликемизирующем действии диуретиков // Пробл. эндокринологии. — 1970. — Т. 16, № 4. — С. 26—31.
26. Шагинова Э.М. Гипергликемизирующее действие диуретиков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1971.
27. Шульцев Г.П. О диабетогенном действии гипотиазида // Клин. мед. — 1966. — Т. 44, № 8. — С. 145—146.
28. Юпатов И.Ю. Влияние ртутных мочегонных на экскрецию 17-оксикортикостероидов с мочой // Сб. науч. трудов Витебск. мед. ин-та. — Витебск, 1964. — Вып. 11. — С. 264—266.
29. Abraham A.S. Diuretics and intracellular cations // Drugs. — 1986. — Vol. 31, Suppl. № 4. — P. 109—111.
30. Andersen O.O., Persson I. Carbohydrate metabolism during treatment with chlorthalidone and ethacrynic acid // Brit. Med. J. — 1968. — Vol. 2. — P. 798—801.
31. Anderson J.H., Byrd G.W., Blackard W.G. Hyperresponiveness to tolbutamide of dogs pretreated with diazoxide // Metabolism. — 1971. — Vol. 20. — P. 1023—1028.
32. Anderson P.E., Ellis G.G., Austin S.M. Case report: Metolazone-associated hypercalcemia and acute pancreatitis // Amer. J. Med. Sci. — 1991. — Vol. 302, № 4. — P. 235—237.
33. Arruda J.A.L., Gutierrez L.P., Kurtzman N.A. Diuretic agents and glucose reabsorption // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1975. — Vol. 149, № 1. — P. 50—55.
34. Aynsley-Green A., Alberti K.G. Diuretics and carbohydrate metabolism: the effects of furosemide and amiloride on blood glucose, plasma insulin and cations in the rat // Diabetologia. — 1973. — Vol. 9, № 1. — P. 34—42.
35. Bell D.S. Insulin resistance. An often unrecognized problem accompanying chronic medical disorders // Postgrad. Med. — 1993. — Vol. 93, № 7. — P. 106—107.
36. Bengtsson C., Blohme G., Lapidus L. et al. Diabetes incidence in users and non-users of antihypertensive drugs in relation to serum insulin, glucose tolerance and degree of adiposity: a 12-year prospective population study of women in Gothenburg, Sweden // J. Intern. Med. — 1992. — Vol. 231, № 6. — P. 583—588.
37. Bompiani G.D., Panvino C. L'influenza dei diuretici sulfamidici sulla regolazione della glicemia // Clin. terap. — 1962. — Vol. 23, № 12. — P. 1125—1137.

38. Borchgrevink P.C., Holten T., Lynge P. Tissue electrolyte changes induced by high doses of diuretics in rats // *Pharmacol. and Toxicol.* — 1987. — Vol. 60, № 2. — P. 77—80.
39. Brady J.A., Rock C.L., Horneffer M.R. Thiamin status, diuretic medications, and the management of congestive heart failure // *J. Amer. Diet. Assoc.* — 1995. — Vol. 95, № 5. — P. 541—544.
40. Brors O., Braut G.S., Braut S., Jacobsen S. Interaction of hydroflumethiazide and 2,4-disulfamyl-5-trifluoro-methylaniline with cyclic AMP phosphodiesterase and carbonic anhydrase // *Acta Pharmacol. Toxicol.* — 1982. — Vol. 51, № 4. — P. 273—277.
41. Carminati G.M. Azione diabetogena dei derivati benzotiadiazinici nel gatto // *Experientia.* — 1964. — Vol. 20, № 11. — P. 631.
42. Chandiramani 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.
43. Charneau J., Mendler M. Acute necrotic pancreatitis and althiazide // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 1997. — Vol. 2, № 2. — P. 164—165.
44. Chavez C.V., Brito Z.O.R., Arguero S.R., Lozano S.H. Insulin resistance: an etiological factor in essential arterial hypertension and coronary cardiopathy // *Gac. Med. Mex.* — 1993. — Vol. 129, № 5. — P. 339—345.
45. Cornish A.L., McClellan J.T., Johnston D.H. Effects of chlorothiazide on pancreas // *New Engl. J. Med.* — 1961. — Vol. 265. — P. 673—675.
46. Danowski T.J., Nabarro J.D.M. Hyperosmolar and other types of non-ketoacidotic coma in diabetes // *Diabetes.* — 1965. — Vol. 14. — P. 162—169.
47. Di Carlo R., Genazzani E., Pagnini G. Influenza dei benzotiadiazinici sul pancreas // *Atti Soc. ital. sci. veterin.* — 1964. — Vol. 18. — P. 184—189.
48. Dimitriadis G., Leighton B., Parry-Billings M., Newsholme E.A. Effects of the diuretic furosemide on the sensitivity of glycolysis and glycogen synthesis to insulin in the soleus muscle of the rat // *Diabetologia.* — 1988. — Vol. 31, № 1. — P. 58—61.
49. Dimitriadis G., Tegos C., Goulinopoulou L., Roboti C., Raptis S. Furosemide-induced hyperglycaemia: the implication of glycolytic kinases // *Horm. Metab. Res.* — 1993. — Vol. 25, № 11. — P. 557—559.
50. Dollery C.T. Diabetogenic effect of long-term diuretic therapy // *Mod. Diuret. Ther. Treatm. Cardiovasc. Renal Diseases.* — Amsterdam, 1973. — P. 320—328.
51. Dollery C.T., Pentecost B.L., Somaan N.A. Drug induced diabetes // *Lancet.* — 1962. — Vol. 2, № 7259. — P. 735—737.
52. Donahue R.P., Abbott R.D., Wilson P.W. Effect of diuretic use on the development of diabetes mellitus. The Framingham study // *Horm. Metab. Res.* — 1990. — Suppl. 22. — P. 46—48.
53. Dorup I., Skjæaa K., Thybo N.K. Oral magnesium supplementation restores the concentrations of magnesium, potassium and sodium-potassium pumps in skeletal muscle of patients receiving diuretic treatment // *J. Intern. Med.* — 1993. — Vol. 233, № 2. — P. 117—123.
54. Dyckner T., Wester P.O. Intracellular magnesium loss after diuretic administration // *Drugs.* — 1984. — Vol. 28, Suppl. № 1. — P. 161—166.
55. Finnerty F.A. Hypertension // *First Hahemann symposium on hypertensive disease.* — Philadelphia — London, 1959. — P. 653.
56. Fogari R., Zoppi A., Malamani G.D. et al. Effects of different antihypertensive drugs on plasma fibrinogen in hypertensive patients // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* — 1995. — Vol. 39, № 5. — P. 471—476.
57. Formanek K. Beeinflussung der Blutzuckerregulation durch Dihydrochlorothiazid // *Wien. Klin. Wschr.* — 1963. — Bd. 75. — S. 211—213.
58. Formanek K., Kenner T. Special features of the action of a new diuretic // *Brit. J. Pharmacol.* — 1966. — Vol. 26, № 1. — P. 27—33.
59. Foy J.M. Acute diuretic induced hyperglycaemia in rats // *Life Sci.* — 1967. — Vol. 6, № 9, Part 1. — P. 897—902.
60. Foy J.M., Furman B.L. Effect of diuretics on mouse blood sugar following single dose administration // *Brit. J. Pharmacol.* — 1971. — Vol. 41. — P. 287—297.
61. Freis E.D. Hypertension // *First Hahemann symposium on hypertensive disease.* — Philadelphia — London, 1959. — P. 545.
62. Freis E.D. Adverse effects of diuretics // *Drug Saf.* — 1992. — Vol. 7, № 5. — P. 364—373.
63. Freis E.D. The efficacy and safety of diuretics in treating hypertension // *Ann. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 122, № 3. — P. 223—226.
64. Fujimura A., Shiga T., Ohashi K., Ebihara A. Chronopharmacology of trichlormethiazide in rats: (III) Influence on serum triglyceride and glucose // *Jap. J. Pharmacol.* — 1991. — Vol. 57, № 3. — P. 437—441.
65. Furman B.L. Diuretic induced hyperglycemia in mouse // *Ph. D. Thesis University of Bradford.* — 1970. — P. 81.
66. Geck P., Pfeiffer B. Inhibition of ion transport in Ehrlich cells by muzolimine // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* — 1986. — Vol. 333, № 3. — P. 323—329.
67. Gerich J.E., Martin M.M., Recant L. Clinical and metabolic effects of hyperosmolar non-ketotic coma // *Diabetes.* — 1971. — Vol. 20. — P. 228—237.
68. Goldner M.G., Zarowitz H., Akgun S. Hyperglycemia and glycosuria due to thiazide derivatives administered in diabetes mellitus // *New Engl. J. Med.* — 1960. — Vol. 262. — P. 403—405.
69. Gordon E.E., de Hartog M. The relationship between cell membrane potassium, ion transport and glycolysis // *J. Gen. Physiol.* — 1969. — Vol. 54, № 5. — P. 650—663.
70. Haas M. The Na-K-Cl cotransporters // *Amer. J. Physiol.* — 1994. — Vol. 267, № 4, Pt. 1. — P. C869—C885.
71. Haffner S.M., Stern M.P., Mitchell B.D. et al. Incidence of type 2 diabetes in Mexican Americans predicted by fasting insulin and glucose levels, obesity and body fat distribution // *Diabetes.* — 1990. — Vol. 39. — P. 283—288.
72. Heidbreder E., Schafferhans K., Kirsten R., Heidland A. Effect of diuretics and calcium antagonists on circulatory parameters and plasma catecholamines during mental stress // *Europ. J. Clin. Pharmacol.* — 1983. — Vol. 25, № 1. — P. 19—22.
73. Heimsoth V., Hartmann F. Klinische Bewertung der Kohlenhydratstoffwechselstörungen durch Saluretika // *Dtsch. med. Wschr.* — 1965. — Bd. 90, № 34. — S. 1467—1473.
74. Hermansen K., Schmitz O., Mogensen C.E. Effects of thiazide diuretic (hydroflumethiazide) and a loop diuretic (bumetanide) on the endocrine pancreas: studies in vitro // *Metabolism.* — 1985. — Vol. 34, № 8. — P. 784—789.
75. Houston M.C. The effects of antihypertensive drugs on glucose intolerance in hypertensive non-diabetics and diabetics // *Amer. Heart J.* — 1988. — Vol. 115. — P. 640—656.
76. Hutcheon D.E., Bartholmew K.S. Antihypertensive action of diazoxide // *Brit. Med. J.* — 1962. — Vol. 2, № 5298. — P. 159—161.

77. Ibsen H. Red blood cell potassium as a measure of body potassium in thiazide-treated patients with essential hypertension // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 1974. — Vol. 34. — P. 161—165.
78. Jackson W.P.U., Nellen M. Effect of furosemide on carbohydrate metabolism, blood-pressure, and other modalities: a comparison with chlorothiazide // *Brit. Med. J.* — 1966. — Vol. 2. — P. 333—336.
79. Jacob A., Becker J., Isler N., Diem S. Effects of ethacrynic acid on the α -adrenergic control of hepatic glycogenolysis // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1982. — Vol. 4, Suppl. № 1. — P. 68—71.
80. Jacobs D.B., Mookerjee B.K., Jung C.Y. Furosemide inhibits glucose transport in isolated rat adipocytes via direct inactivation of carrier proteins // *J. Clin. Invest.* — 1984. — Vol. 74, № 5. — P. 1679—1685.
81. Johnston D.H., Cornish A.L. Acute pancreatitis in patients receiving chlorothiazide // *J.A.M.A.* — 1959. — Vol. 170. — P. 2054—2056.
82. Jung C.Y., Mookerjee B.K. Inhibitory effect of furosemide on glucose transport // *J. Lab. Clin. Med.* — 1976. — Vol. 87, № 6. — P. 960—966.
83. Kaeding A., Schwarz F. Alimentare Hyperglykämie und Saluretika // *Z. ges. inn. Med.* — 1965. — Bd. 20, № 5. — S. 149—153.
84. Kaess H., Schlierf G., Enlers W. et al. The carbohydrate metabolism of normal subjects during potassium depletion // *Diabetologia.* — 1971. — Vol. 7. — P. 82—85.
85. Kaldor A., Jachalyi B., Sebestyen K. Diabetogenic effect of oral diuretics in asymptomatic diabetes // *Int. J. Clin. Pharmacol. and Biopharm.* — 1975. — Vol. 11, № 3. — P. 232—234.
86. Kennedy B.L., Ellis S. Interaction of catecholamines and adrenergic blocking agents at receptor sites mediating glycogenolysis in the rat // *Arch. int. Pharmacodyn. Ther.* — 1969. — Vol. 177. — P. 390—406.
87. 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.
88. Kissel P., Debry G., Leclerc J. Etude de l'influence du chlorothiazide sur le coefficient d'utilisation peripherique du glucose // *Therapie.* — 1962. — Vol. 17, № 5. — P. 1103—1113.
89. Klahr S., Yates J., Bourgoignie J. Inhibition of glycolysis by ethacrynic acid and furosemide // *Amer. J. Physiol.* — 1971. — Vol. 221, № 4. — P. 1038—1043.
90. Kmoch J., Fabian D., Svoboda Z. The influence of thiazide compounds on the development of diabetes mellitus // *Vnitřní Lek.* — 1966. — Vol. 12, № 9. — P. 869—873.
91. Knorr A., Garthoff B. Inhibition of human red blood cell Na^+ , K^+ -cotransport by various high ceiling diuretics // *Arch. int. pharmacodyn. Ther.* — 1985. — Vol. 278, № 1. — P. 150—156.
92. Knorr A., Garthoff B., Ingendoh A., De Mendoca M. Influence of muzolimine and other diuretics on human red blood cell Na^+ , K^+ -cotransport // *Z. Kardiol.* — 1985. — Vol. 74, Suppl. № 2. — P. 175—178.
93. Königstein R.P., Mahr G. Die Verwendung von Saluretika bei Diabetikern // *Wien. Med. Wschr.* — 1962. — Bd. 112, № 4. — S. 82—84.
94. Lebacqz E., Marcq M. A study of the mechanism of ethacrynic acid induced hyperglycemia // *Rev. franc. Etudes Clin. Biol.* — 1967. — Vol. 12, № 2. — P. 160—162.
95. Lijnen P., Fagard R., Staessen J., Amery A. In vitro effect of xipamide on sodium-potassium transport systems in human erythrocytes // *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* — 1988a. — Vol. 10, № 8. — P. 527—530.
96. Lijnen P., Hespel P., Fagard R. et al. Erythrocyte and leucocyte sodium and potassium transport systems during long-term diuretic administration in men // *J. Hypertens.* — 1988b. — Vol. 6, № 8. — P. 639—645.
97. Lijnen P., Amery A. Erythrocyte sodium and potassium transport systems during long-term administration of the diuretic xipamide in men // *Meth. and Find. Exp. and Clin. Pharmacol.* — 1989. — Vol. 11, № 9. — P. 587—594.
98. Lilleng R., Brors O., Jacobsen S. et al. Lack of hyperglycemic effect of chlorothiazide in normal rats fed diets with different carbohydrate content // *Res. Commun. Chem. Pathol. and Pharmacol.* — 1983. — Vol. 42, № 3. — P. 497—500.
99. Lind L., Berne C., Pollare T., Lithell H. Metabolic effects of anti-hypertensive treatment with nifedipine or furosemide: a double-blind, cross-over study // *J. Hum. Hypertens.* — 1995. — Vol. 9, № 2. — P. 137—141.
100. Luyckx A.S., Mendoza E., Lefebvre P. Furosemide intravenous infusion in normal man: electrolytic, metabolic and hormonal effects. Lack of changes in basal insulin and glucagon plasma levels // *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* — 1980. — Vol. 248, № 2. — P. 305—313.
101. Lyon A.F., De Graff A.C. Diuretic therapy. Part V. Clinical use of thiazide diuretics // *Amer. Heart J.* — 1964. — Vol. 68. — P. 569—571.
102. 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.
103. Meng K., Kroneberg G. Untersuchungen an der Ratte zur Frage der diabetogenen Wirkung von Saluretika // *Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol.* — 1965. — Bd. 251. — S. 433—444.
104. Miley H.E., Holden D., Grint R. et al. Regulatory volume increase in rat pancreatic beta-cells // *Pflugers. Arch.* — 1998. — Bd. 435, № 2. — S. 227—230.
105. Mincu G., Mincu I., Georgescu St., Weichert A. Studii asupra actiunii diabetogene a tiazidelor // *Med. interna (Buc).* — 1965. — Vol. 17, № 12. — P. 1425—1433.
106. Minkowitz S., Soloway H.B., Hall J.E., Yermakov V. Fatal hemorrhagic pancreatitis following chlorothiazide administration in pregnancy // *Obstet. and Gynecol.* 1964. — Vol. 24, № 3. — P. 337—342.
107. Moller A., Schmitz A., Pedersen M.M., Christiansen J.S. Lipoproteins and diuretics in type II diabetes // *J. Diabet. Complications.* — 1991. — Vol. 5, № 1. — P. 13—17.
108. Naik S.R., Sheth U.K. Hyperglycemic effect of metolazone, a new diuretic, in rats following single dose administration // *Indian J. Exp. Biol.* — 1975. — Vol. 13, № 1. — P. 27—29.
109. Nicole J.C., Pulver W. Hyperglykämischer Effekt durch Salidiuretika bei Diabetes mellitus // *Helv. Med. Acta.* — 1962. — Bd. 29. — S. 556—562.
110. Northridge D. Frusemide or nitrates for acute heart failure? // *Lancet.* — 1996. — № 9002. — P. 667—668.
111. Novello F.C., Sprague J.M. Benzothiadiazine dioxides as novel diuretics. Communications to the editor // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1957. — Vol. 79. — P. 2028—2029.
112. Palazzoadriano M., Cospite M., Campesi G. Benzotiazidici e metabolismo glicidico. Effetti del trattamento

protratto con idroclorotiazide sul ricambio dei carboidrati // Clin. ter. — 1965. — Vol. 35, № 6. — P. 545—556.

113. Papademetriou V., Notargiacomo A., Freis E.D. Diuretic therapy and exercise in patients with systemic hypertension // J. Hypertens. — 1989. — Vol. 7, Suppl. № 2. — P. 248—249.

114. Peltola P. Furosemide (Lasix) as a diuretic // Acta Med. Scand. — 1965. — Vol. 77. — P. 777—782.

115. Pickkers P., Schachter M., Sever P.S., Hughes A.D. Do K Ca channels and carbonic anhydrase play a role in thiazide-induced hyperglycaemia? // J. Hum. Hypertens. — 1995. — Vol. 9, № 6. — P. 691—693.

116. Pickkers P., Schachter M., Hughes A.D. et al. Thiazide-induced hyperglycaemia: a role for calcium-activated potassium channels? // Diabetologia. — 1996. — Vol. 39, № 7. — P. 861—864.

117. Pogatsa G., Kaldor A., Kocsis F. Thiazidok natasa a cukorbetegsegre // Orv. Hetil. — 1972. — Vol. 113. — P. 2155.

118. Prandota J., Pruitt A.W. Furosemide. I. Binding to human albumin and plasma of nephrotic children. II. Pharmacokinetics, biliary excretion and metabolism in the rat // Abstr. of 5th Congr. of Polish Pharmacol. Soc. — Szczecin, 1975.

119. Ramsay L.E., Yeo W.W., Jackson P.R. Influence of diuretics, calcium antagonists, and alpha-blockers on insulin sensitivity and glucose tolerance in hypertensive patients // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1992. — Vol. 20, Suppl. 11. — P. 549—553.

120. Rapoport M.I., Hurd H.F. Thiazide-induced glucose intolerance treated with potassium // Arch. Intern. Med. — 1964. — Vol. 113. — P. 405—408.

121. Reagan J.D. Molecular cloning of a putative Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter from the Malpighian tubules of the tobacco hornworm, *Manduca sexta* // Insect. Biochem. Mol. Biol. — 1995. — Vol. 25, № 8. — P. 875—880.

122. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease // Diabetes. — 1988. — Vol. 37. — P. 1595—1607.

123. Reyes A.J., Leary W.P. Diuretic therapy, magnesium deficiency and lipid metabolism // S. Afr. Med. J. — 1983. — Vol. 64, № 10. — P. 355—356.

124. Reyes A.J., Leary W.P. Cardiovascular toxicity of diuretics related to magnesium depletion // Hum. Toxicol. — 1984. — Vol. 3, № 5. — P. 351—371.

125. Rion R.J. Recurrent pancreatitis after treatment with hydrochlorothiazide // J. Amer. Board. Fam. Pract. — 1994. — Vol. 7, № 1. — P. 74—76.

126. Robinson D.S., Nilsson C.M., Leonard R.F., Horton E.S. Effects of loop diuretics on carbohydrate metabolism and electrolyte excretion // J. Clin. Pharmacol. — 1981. — Vol. 21, № 11—12, Part 2. — P. 637—646.

127. Rosenberg G., Wener J. Metabolic effects of ethacrynic acid in the aged // J. Amer. Geriatr. Soc. — 1970. — Vol. 18, № 9. — P. 729—735.

128. Rossier P.H., Reutter F., Frick D. Das hyperosmolar nicht acidotische Koma bei Diabetes mellitus // Dtsch. med. Wschr. — 1961. — Bd. 86. — S. 2145—2147.

129. Samuelsson O., Hedner T., Berglund G. et al. Diabetes mellitus in treated hypertension: incidence, predictive factors and the impact of non-selective beta-blockers and thiazide diuretics during 15 years treatment of middle-aged hypertensive men in the Primary Prevention Trial Goteborg, Sweden // J. Hum. Hypertens. — 1994. — Vol. 8, № 4. — P. 257—263.

130. Sandstrom P.E. Effects of furosemide on insulin release // Acta endocrinol. — 1985. — Vol. 110, Suppl. 273. — P. 88.

131. Sandstrom P.E. Evidence for diabetogenic action of bumetanide in mice // Europ. J. Pharmacol. — 1988. — Vol. 150, № 1—2. — P. 35—41.

132. Sandstrom P.E., Sehlin J. The diabetogenic action of furosemide in mice is caused by effects on the cells rather than on the kidneys // Acta endocrinol. — 1986. — Vol. 112, Suppl. № 275. — P. 51.

133. Sandstrom P.E., Sehlin J. Furosemide-induced glucose intolerance in mice is associated with reduced insulin secretion // Europ. J. Pharmacol. — 1987. — Vol. 147, № 3. — P. 403—409.

134. Sandstrom P.E., Sehlin J. Furosemide causes acute and long-term hyperglycaemia and reduces glucose tolerance in mice // Acta physiol. scand. — 1988a. — Vol. 132, № 1. — P. 75—81.

135. Sandstrom P.E., Sehlin J. Furosemide reduces insulin release by inhibition of Cl⁻ and Ca²⁺ fluxes in β -cells // Amer. J. Physiol. — 1988b. — Vol. 255, № 5, Pt. 1. — P. E591—E596.

136. Sandstrom P.E., Sehlin J. Barium mimics the effect of D-glucose on ⁸⁶Rb⁺ fluxes in mouse pancreatic β -cells // Biochim. Biophys. Acta. Mol. Cell. Res. — 1990a. — Vol. 1055, № 2. — P. 93—97.

137. Sandstrom P.E., Sehlin J. Na⁺ participates in loop diuretic-sensitive Cl⁻-cation co-transport in the pancreatic β -cells // Biochim. Biophys. Acta. Biomembranes. — 1990b. — Vol. 1023, № 2. — P. 191—196.

138. Santos dos B.P.B., Marroni N.A.P., Mundt C.S. et al. Effect of furosemide on endocrine pancreatic secretory response in fasted and fed rats // 31th Int. Congr. Physiol. Sci. — Oulu, 1989. — P. 77.

139. Sawicki P.T. Betablocker und Diuretika: Therapeutika der ersten wahl bei Diabetes mellitus und Hypertonie // Wien. Klin. Wschr. — 1995. — Bd. 107, № 21. — S. 629—639.

140. Saxman K.A., Barrett-Connor E.Z., Morton D.J. Thiazide-associated metabolic abnormalities and estrogen replacement therapy: an epidemiological analysis of postmenstrual women in Rancho Bernardo, California // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78, № 5. — P. 1059—1063.

141. Schneider M., Lerch M., Papiri M. et al. Metabolic neutrality of combined verapamil-trandolapril treatment in contrast to beta-blocker-low-dose chlorthalidone treatment in hypertensive type 2 diabetes // J. Hypertens. — 1996. — Vol. 14, № 5. — P. 669—677.

142. Seligmann H., Halkin H., Rauchfleisch S. et al. Thiamine deficiency in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy: a pilot study // Amer. J. Med. — 1991. — Vol. 91, № 2. — P. 151—155.

143. Seltzer H.S., Crout R. Insulin secreting blockade by benzothiadiazides, reversal by sulfonyleurea // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1968. — Vol. 150. — P. 309—313.

144. Senft G., Losert W., Schultz G. et al. Ursachen der Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel unter dem Einfluss sulfonamidierten Diuretika // Arch. Pharmakol. Exptl. Pathol. — 1966. — Bd. 255, № 4. — P. 369—382.

145. Senft G., Munske K., Schultz G., Hoffmann M. Der Einfluss von Hydrochlorothiazid und andern sulfonamidierten Diuretika auf die 3'5'-AMP phosphodiesterase-aktivität in Ratteniere // Arch. Pharmakol. Exptl. Pathol. — 1968. — Bd. 259, № 4. — S. 344—359.

146. Shapiro A.P., Benedek T.G., Small J.L. Effect of thiazides on carbohydrate metabolism in patients with hypertension // New Engl. J. Med. — 1961. — Vol. 265, № 21. — P. 1028—1033.

147. Siconolfi-Baez L., Banerji M.A., Lebovitz H.E. Characterization and significance of sulfonylurea receptors // *Diabetes Care*. —1990. —Vol. 13, Suppl. 3. —P. 2—8.
148. Sitt R., Senft G., Losert W., Kaess H. Der Einfluß von Hydrochlorothiazid auf die blutzuckersteigernde Wirkung des Diazoxids // *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* —1966. —Bd. 253. —S. 402—408.
149. Skarfors E.T., Lithell H.O., Selinus T., Aberg H. Do antihypertensive drugs precipitate diabetes in predisposed men? // *Brit. Med. J.* —1989. —Vol. 298. —P. 1147—1152.
150. Staquet M., Nabwangu J., Wolff F. The effect of thiazides on blood sugar of alloxanized and suballoxanized rats // *Metabolism*. —1965. —Vol. 14. —P. 1307—1310.
151. Tabachnick I.I.A., Gulbenkian A., Janell A. The hyperglycemic activity of benzothiadiazine and other diuretics // *Life sci.* —1965. —Vol. 4. —P. 1931—1939.
152. Turner R.J., George J.N. Ionic dependence of bumetanide binding to the rabbit parotid Na/K/Cl cotransporter // *Membr. Biol.* —1988. —Vol. 1—2, № 1. —P. 71—77.
153. Teuscher A.U. Diuretics and diabetes mellitus // *Wien. Med. Wschr.* —1996. —Vol. 146, № 16. —P. 439—442.
154. Thompson W.G. Review. An assault on old friends. Thiazide diuretics under siege // *Amer. J. Med. Sci.* —1990. —Vol. 300, № 3. —P. 152—162.
155. Toivonen S., Mustala O. Diabetogenic action of furosemide // *Brit. Med. J.* —1966. —Vol. 1, № 5492. —P. 920—922.
156. Tuck M. Treatment of hypertensive diabetic patients // *Diabetes Care*. —1988. —Vol. 11, № 10. —P. 828—832.
157. Vlcek J., Tesarova M., Fendrich Z. Analysis of pharmacotherapy of hypertension in out-patients // *Pharm. World Sci.* —1995. —Vol. 17, № 3. —P. 81—86.
158. Waldhausl W. Zur diabetogenen Wirkung von Saluretika // *Wien. Clin. Wschr.* —1967. —Bd. 79, № 4. —S. 256—258.
159. Wales J.K., Grant A., Wolff F.W. Studies on the hyperglycemic effects of nonthiazide diuretics // *J. Pharm. Exp. Ther.* —1968. —Vol. 159, № 1. —P. 229—235.
160. Weil-Maslansky E., Gutman Y., Sasson S. Insulin activates furosemide-sensitive K⁺ and Cl⁻ uptake system in BC3H₁ cells // *Amer. J. Physiol.* —1994. —Vol. 267, № 4, Pt. 1. —P. C932—C939.
161. Weissel W. Klinischer Beitrag zur diabetogenen Wirkung der Saluretika // *Wien. Z. inn. Med.* —1962. —Bd. 43, № 9. —S. 389—396.
162. Wilkins R.W. New drugs for treatment of hypertension // *Ann. Intern. Med.* —1959. —Vol. 50. —P. 1—10.
163. Wilson W.K., Okun R. Acute hemodynamic effect of diazoxide // *Clin. Res.* —1962. —Vol. 10. —P. 184.
164. Wolff F.W., Parmley W.W., White K., Okun R. Drug-induced diabetes // *J.A.M.A.* —1963. —Vol. 185, № 7. —P. 568—574.
165. Yoshihisa S. Acetazolamide slows down the glucose-induced membrane depolarization in pancreatic B-cells: The H⁺-sensitive K⁺-permeability is responsible for the depolarization // *Biomed. Res.* —1988. —Vol. 9, № 5. —P. 383—394.
166. Yui Y., Itokawa Y., Kawai C. Furosemide-induced thiamine deficiency // *Cardiovasc. Res.* —1980. —Vol. 14, № 9. —P. 537—540.

Поступила в редакцию 06.01.2000 г.

Уважаемый автор!

Редакция нашего журнала с удовольствием примет дискету с текстом Вашей статьи

- Дискета должна быть **3,5-дюймовая**.
 - Статья может быть набрана в редакторе Word (не выше версии **Word-6**, работающей под Windows-95) или **Lexicon**. Если Вы работаете с Word-8 под Windows-97, пожалуйста, сохраните текст как text only для **Word-6** под **Windows-95** (File → Save as → text only).
 - Текстовый файл должен иметь **расширение**, соответствующее тому редактору, в котором он был набран (**.TXT**, **.DOC** или **.RTF**).
 - Файлы должны быть **незаархивированы**.
 - Распечатка текста статьи должна в точности соответствовать ее электронному варианту.
- Если Ваша статья содержит **рисунки**, Вы также можете передать их нам на дискете в формате TIFF (расширение .TIF), JPEG (.JPG), BitMap (.BMP) или PCX. Если рисунки выполнены в редакторе Word (версии не выше Word-7), они обязательно должны содержаться в **отдельных файлах**, а не внутри файла с текстом статьи.
- Файлы с рисунками также **не должны быть заархивированы**.
- Если Вы не можете передать рисунки в электронном формате, постарайтесь, чтобы оригиналы были хорошего качества. *Графические рисунки* должны быть выполнены на белой бумаге черной тушью или черными чернилами либо напечатаны на лазерном или струйном принтере. *Фотографии* должны быть в 2-х экземплярах, один — с обозначениями (если они есть), другой — без.
- Желаем здоровья Вам и Вашему компьютеру!