

© 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 II

Ya.F.Zverev, V.M.Bryukhanov

DIURETICS AS A FACTOR OF CARDIOVASCULAR RISK. COMMUNICATION II.

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

Ключевые слова: диуретики, метаболизм липидов, дефицит тиамина.

Key words: diuretics, lipid metabolism, deficiency of thiamin.

В предыдущем сообщении мы проанализировали эффекты диуретиков в контексте их неблагоприятного воздействия на миокард, усугубляющего развитие аритмий, течение инфаркта миокарда вплоть до внезапной сердечной смерти. Основной темой данного обзора является обсуждение вопроса о некоторых метаболических нарушениях, возникающих в ходе диуретической терапии, которые также могут явиться причиной повышенного сердечно-сосудистого риска.

Начиная освещение этой проблемы, отметим, что довольно часто применение тиазидовых диуретиков приводит к росту плазменного содержания триацилглицеридов, общего холестерина, а также холестерина липопротеинов низкой (Х-ЛПНП) и очень низкой плотности (Х-ЛПОНП), в то время как концентрация неатерогенных липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) уменьшается [9, 18, 27-29, 31, 33, 39, 40, 45, 60]. Подобные сдвиги в жировом обмене проявляются и при применении петлевых диуретиков: фуросемида, ксипамида, пиретанида, бринальдикса, этакриновой кислоты, музолимина [15, 43, 73, 80, 82]. Возможно, исключением из этого списка является близкий к тиазидовым производным диуретик индапамид. По крайней мере, при проведении специального мультицентрового исследования выяснилось, что этот препарат в дозе 2,5 мг в день, эквивалентный 50 мг гидрохлортиазида, на фоне выраженного антигипертензивного эффекта не оказывает существенного влияния на метаболизм липидов [13]. Отметим, однако, что не все солидарны с такой точкой зрения. Так, у паци-

ентов с гипертонической болезнью та же доза индапамида в значительно большей степени, чем 25 мг гидрохлортиазида, повышала уровень триацилглицеридов в плазме крови [74].

Как правило, вызываемая диуретиками дислипидемия регистрируется в условиях клиники у пациентов с повышенным артериальным давлением. Однако имеются сведения о подобном действии и у здоровых людей [24, 37, 79], также как и у экспериментальных животных с нормальным исходным содержанием липидов в плазме крови [32, 58, 66]. До сих пор нет полной ясности в вопросе о связи между длительностью приема и применяемыми дозировками диуретиков, с одной стороны, и развитием дислипидемии – с другой. Имеются сведения, что даже кратковременное назначение диуретиков приводит к возрастанию триацилглицеридов, общего холестерина, а также Х-ЛПНП, Х-ЛПОНП и соотношения ЛПНП/ЛПВП в сыворотке крови [11, 24, 30]. Причем в условиях продолжающегося приема диуретиков дислипидемия сохраняется до 6 лет [12, 36]. Прекращение же приема мочегонных препаратов приводит обычно к быстрой нормализации липидного профиля [49]. Относительно дозировки диуретиков, вызывающей дислипидемию, единого мнения пока нет. Большинство авторов считают, что побочный эффект доза-зависим и проявляется лишь при использовании больших доз препаратов [16, 18, 81]. Однако такая зависимость выявляется не всеми [46]. Несмотря на небольшое количество свидетельств отметим, что, возможно, существует зависимость гиперлипидемического действия

диуретиков от пола. Имеются сведения о том, что в плазме крови увеличение атерогенных липопротеинов при приеме тиазидовых диуретиков происходит в большей степени у мужчин, чем у женщин [33, 67]. Правда, это справедливо, по-видимому, лишь по отношению к молодым женщинам или к условиям совместного назначения диуретиков и эстрогенных препаратов женщинам постменопаузального возраста. Кроме того, показано, что у пожилых мужчин применение тиазидовых диуретиков индуцировало снижение уровня аполипопротеинов А-I, а у женщин старше 60 лет – повышение аполипопротеинов В [72]. Параллельно рядом исследователей обнаружено не зависящее от пола увеличение содержания в плазме крови аполипопротеинов группы В, входящих, как известно, в состав ЛПНП и ЛПОНП [24, 46].

Не всем авторам, однако, удалось выявить дислипидемическое влияние диуретиков [52, 71, 83]. И хотя сторонники такой точки зрения находятся в меньшинстве, ряд клиницистов полагает, что несмотря на некоторый рост практически всех атерогенных липидных фракций в условиях применения диуретиков, риск развития коронарной болезни при этом остается на невысоком уровне [36, 38, 42, 54].

Все же анализ клинических наблюдений показывает, что при приеме диуретиков (чаще тиазидов) происходит существенный рост в крови липидных фракций: триацилглицеридов – на 12-37% (чаще – на 12-14%), общего холестерина – на 5-12%, Х-ЛПНП – на 7-56% (чаще – на 20%), Х-ЛПОНП – на 7-50%, Х-ЛПНП/Х-ЛПВП – на 15-92%, а также снижение концентрации Х-ЛПВП на 5-26%. Подобные изменения в плазменном профиле липидов, по мнению многих авторов, в значительной степени повышают риск развития атеросклероза, ишемической болезни сердца и смерти от острой коронарной недостаточности [7, 26, 34, 59, 79]. Авторы одной из приведенных работ [59] в течение 7 лет наблюдали за 3806 здоровыми мужчинами с первичной гиперхолестеринемией, половине из которых назначали гипохолестеринемический препарат холестирамин. В контрольной группе содержание общего холестерина и Х-ЛПНП в плазме крови оставалось, естественно, более высоким, и на 19% была выше частота случаев острого инфаркта миокарда. Общая летальность в этой группе также была значительно выше, чем у лиц, получавших холестирамин. Авторы выявили четкую корреляцию между содержанием липидов в крови и развитием ише-

мической болезни сердца (ИБС). Оказалось, что снижение на 1% плазменного содержания общего холестерина уменьшает частоту возникновения ИБС на 2%. Близкие цифры приводятся и другими авторами [1, 4]. 20-летнее наблюдение за мужчинами с артериальной гипертензией подтвердило, что риск возникновения ИБС напрямую зависит от концентрации общего холестерина в крови. Так, при содержании холестерина 160 и 320 мг% риск ИБС составлял 10 и 47% соответственно. Так что согласимся с мнением о том, что к гиперлипидемии, возникающей при приеме диуретиков и ведущей к развитию эндотелиальной дисфункции, следует относиться со всей серьезностью. Целесообразной также представляется точка зрения, согласно которой стратегически лечение гипертензии, учитывая степень кардиоваскулярного риска, должно начинаться с малых доз тиазидовых диуретиков. Если необходимо, для более выраженного антигипертензивного действия терапию целесообразно дополнить бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ и блокаторами кальциевых каналов дигидропиридинового ряда. Если же и такое лечение не дает желаемого антигипертензивного эффекта, дозировка диуретиков может быть увеличена, но при условии строгого мониторинга плазменного содержания липидов, а при необходимости – его коррекции [14].

Попытки разобраться в причинах и механизмах дислипидемии заставляют обратить особое внимание на процессы метаболизма липидов, и в первую очередь – триацилглицеридов, свободных жирных кислот (СЖК), а также холестерина и его эфиров. Уже беглый взгляд на обсуждаемую проблему обнаруживает видимую и довольно тесную связь между нарушениями метаболизма липидов и углеводов в процессе применения мочегонных средств. Отметим, что некоторые исследователи давно обратили внимание на принципиальную возможность такой связи [8, 23, 51, 78], хотя в понимании причинно-следственных взаимоотношений часто расходятся. Так, если одни уверенно пишут, что диуретики повышают уровень триацилглицеридов, общего холестерина и Х-ЛПНП за счет снижения толерантности к углеводам [78], то другие считают, что гипергликемический эффект тиазидов обусловлен повышением плазменного содержания СЖК, которые тормозят действие инсулина, а также уменьшением чувствительности жировой ткани к этому гормону [51]. По-видимому, это как раз тот случай, когда прагматические попытки поиска какого-то од-

ного-единственного звена, потянув за которое можно «размотать весь патогенетический клубок», заранее обречены на неудачу. Очевидно, что данную проблему следует рассматривать комплексно, учитывая сложные взаимоотношения биохимических процессов, протекающих в организме человека. В этой связи отметим, что атеросклероз, как известно, является наиболее частым осложнением сахарного диабета. Риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом в 2,5 раза выше, что связывается с дислипидемией и особенно – с гипертриацилглицеридемией, оказывающей в сочетании с гиперхолестеринемией и низким уровнем Х-ЛПВП выраженное атерогенное действие у диабетиков [53].

Здесь следует отметить, что по современным представлениям решающую роль в патогенезе атеросклероза играют так называемые модифицированные липопротеины. Именно модифицированные ЛП в интиму сосудов подвергаются «нападению» макрофагов, которые с помощью скэвенджер-рецепторов связывают ЛП, превращаясь в пенистые клетки, буквально нафаршированные холестерином. При разрушении этих клеток в интиму изливаются значительные количества эстерифицированного и неэстерифицированного холестерина. Эти очаговые накопления холестерина и создают угрозу развития сначала липидных пятен, а затем и атеросклеротических бляшек [3]. Важнейшим моментом, имеющим прямое отношение к обсуждаемой проблеме, является то, что одним из факторов, обуславливающих появление модифицированных ЛП, является гликозилирование ЛПНП и ЛПВП. Гликозилирование же – это вид модификации белков, в ходе которого происходит неферментное ковалентное присоединение глюкозы к аминокислоте белка. Так что не исключено, что повышение содержания глюкозы в крови приводит к появлению гликолизированных ЛП, а это, в свою очередь, способствует развитию склеротических процессов.

Говоря о тесной связи нарушений метаболизма глюкозы и липидов, нельзя, хотя бы вкратце, не остановиться на роли инсулина в регуляции этих процессов. Известно, что нарушения липидного обмена происходят на стадиях образования и/или утилизации липопротеинов, в результате чего развиваются различные формы гипо- и гиперлипидемий. Оказалось, что при сахарном диабете недостаток инсулина вызывает (возможно, через увеличение плазменного содержания глюкозы) избыточную мобилизацию

СЖК и снижение утилизации липопротеинов, что, в свою очередь, ведет к гипертриацилглицеринемии. Установлено, например, что при нелеченном сахарном диабете уровень жирных кислот в плазме крови может превышать 2 мкэкв/мл при норме 0,1-0,5 мкэкв/мл. Так что у больных сахарным диабетом возникают глубокие нарушения метаболизма липидов, главным образом в результате избыточного поступления СЖК из жировых депо. С другой стороны, известна способность инсулина в значительной мере устранять эти нарушения. Поэтому неудивительно, что этот гормон играет важнейшую роль в регуляции процессов метаболизма в жировой ткани. Более того, учитывая, что эта ткань более чувствительна к действию инсулина, чем многие другие, существует мнение о том, что *in vivo* жировая ткань является главным местом действия инсулина [5].

Напомним, что хотя более подробно механизмы диабетогенного действия диуретиков рассматривались нами отдельно [2], одним из ключевых звеньев этого побочного эффекта, по мнению ряда исследователей, является способность мочегонных препаратов различными путями уменьшать высвобождение и активность инсулина [39, 57, 63-65]. Таким образом, инсулярная недостаточность, возникающая при применении различных диуретиков, вполне может обусловить развитие нарушений баланса липидов в организме человека.

С этим утверждением перекликается предположение о том, что ингибирующее влияние диуретиков на эффекты инсулина приводит к ослаблению стимулирующего действия последнего на липопротеиновую липазу, фермент, участвующий в катаболизме липопротеинов. В результате этого их плазменная концентрация может существенно возрастать [4]. По крайней мере в опытах на крысах с ожирением показано, что недиуретический аналог тиазидов диазоксид, ингибируя секрецию инсулина, снижает уровень мРНК липопротеиновой липазы и активность этого фермента в жировой и мышечной тканях [56, 75].

Другим ключевым механизмом, с помощью которого диуретики могут вмешиваться в метаболизм липидов, является ускорение липолиза. Повышение скорости липолиза триацилглицеридов ведет к стимуляции высвобождения СЖК из жировой ткани и увеличению их концентрации в плазме крови. Известно, что ряд биологически активных веществ, включая катехоламины, ТТГ, АКТГ, глюкокортикоиды,

а также глюкагон, являются активаторами липолиза, тогда как инсулин, никотиновая кислота, простагландин E_1 проявляют себя как их антагонисты. При этом установлено, что важнейшую роль в ускорении липолиза играет стимуляция аденилатциклазы и усиленный синтез цАМФ с последующим образованием активной липазы из неактивной гормончувствительной триацилглицеридлипазы. Соответственно, ингибирование липолиза обусловлено уменьшением образования цАМФ, либо за счет угнетения аденилатциклазы, либо вследствие активирования фосфодиэстеразы. Поэтому нет ничего удивительного в том, что важнейшую роль в метаболизме СЖК играет симпатическая нервная система посредством проявления эффектов норадреналина, высвобождающегося в жировой ткани. А усиление липолиза, индуцируемое большинством из перечисленных выше факторов, можно ослабить или вообще свести на нет путем денервации жировой ткани, применением ганглиоблокаторов или истощением запасов норадреналина с помощью симпатолитика резерпина [5].

Ранее при обсуждении механизмов диабетогенного и аритмогенного эффектов диуретиков мы уже не раз касались их стимулирующего влияния на активность симпато-адреналовой системы. Напомним лишь, что можно считать установленным факт некоторого повышения плазменного содержания катехоламинов под влиянием мочегонных препаратов, что приводит к активации аденилатциклазы, и через накопление цАМФ вполне может обусловить ускорение липолиза. Это предположение косвенно подтверждается следующими клиническими наблюдениями. Диуретики гидрохлортиазид, хлорталидон и бринальдикс при лечении больных с артериальной гипертензией не смогли проявить свойственного им гиперлипидемического действия при совместном применении с бета-адреноблокаторами [41, 47, 80]. Отмена же последних приводила к росту Х-ЛПНП в крови пациентов на 41% [48]. Аналогичные результаты были получены и при совместном использовании диуретиков с альфа-адреноблокаторами [34, 73]. Здесь уместно привести оригинальное объяснение механизмов развития дислипидемии как результата диуретической терапии, предложенное в свое время А. J. Reyes и W. P. Leary [61]. По их предположению, применение диуретиков за счет снижения объема циркулирующей крови приводит к уменьшению сердечного выброса, что, в свою очередь, стимулирует

высвобождение катехоламинов. Последние обеспечивают, с одной стороны, усиление липолиза через накопление цАМФ (бета-адреномиметический эффект), с другой стороны – ингибирование секреции инсулина (альфа-адреномиметический эффект). Кроме того, интересной представляется и другая мысль из цитируемой работы. Авторы считают, что активация липолиза, приводящая к повышенному образованию СЖК и липидов, способствует осаждению магния на стенках кровеносных сосудов в виде нерастворимых солей. Возникающая гипомагниемия вторично усиливает местный выброс катехоламинов. И хотя представленная гипотеза в значительной степени умозрительна, авторам не откажешь в логике и глубине понимания проблемы.

Здесь следует отметить, что некоторые исследователи наблюдали гиперлипидемическое действие диуретиков несмотря на совместное применение с бета-адреноблокаторами [7, 25, 40, 50]. И все же результаты прямых экспериментов подтверждают факт вовлечения адренергических механизмов в процесс стимуляции липолиза [58]. В опытах *in vitro* диуретики в концентрации 10^{-6} М активировали липолиз эпидидимального жира крыс. Сходное действие происходило и *in vivo*. Примечательно, что в приведенной работе преинкубация жировой ткани с адреналином стимулировала процесс липолиза, а с бета-адреноблокатором пропранололом – ингибировала. Это и позволило автору сделать вывод о том, что липолитическое действие диуретиков, хотя бы частично, обусловлено адренергическими механизмами. Повидимому, этот эффект реализуется через стимуляцию β_3 -адренорецепторов жировой ткани. Именно эти рецепторы, по современным представлениям, обеспечивают метаболические процессы, происходящие в адипоцитах. А их экспрессия во многом зависит от активности инсулина в плазме крови. В экспериментах на мышцах показано, что подавление секреции инсулина с помощью диазоксидов приводит к повышению экспрессии β_3 -адренорецепторов жировой ткани и стимулирует аденилатциклазную активность в адипоцитах [76].

Как уже было упомянуто, накопление цАМФ и дальнейшая активация липолиза могут происходить также в результате угнетения фосфодиэстеразы. Между тем установлено: целый ряд мочегонных препаратов (тиазиды, фуросемид, этакриновая кислота) обладают способностью угнетать активность этого фер-

мента [6, 22, 37, 69], что более подробно обсуждается нами при анализе диабетогенного действия диуретиков [2].

Подводя итоги раздела, касающегося влияния диуретиков на метаболизм липидов, резюмируем, что это влияние заключается в увеличении плазменного содержания триацилглицеридов, общего холестерина и атерогенных липопротеиновых фракций, обусловлено стимулирующим влиянием на липолиз, ослаблением активности инсулина и, хотя является транзиторным, по-видимому, увеличивает риск развития ишемической болезни сердца.

Картина неблагоприятных метаболических эффектов диуретиков в отношении сердечно-сосудистой системы была бы не полной без упоминания работ, касающихся их влияния на содержание в организме витамина B_1 . Хорошо известно, что тиамин, являясь коферментом транскетолазы, участвует в пентозофосфатном пути распада глюкозы. Поэтому при недостатке этого витамина резко нарушается углеводный обмен и страдает метаболизм миокарда. Еще в 1980 году было показано, что длительное введение фуросемида крысам значительно уменьшает содержание тиамина и активность транскетолазы в крови, мозге, печени, сердце, почках и мышцах. Недостаток же тиамина был обусловлен увеличением его почечной экскреции под влиянием диуретика [85]. Впоследствии эти данные подтвердились в клинике. Оказалось, что прием петлевых диуретиков вызывает развитие дефицита витамина у каждого пятого пациента с хронической сердечной недостаточностью, что сопровождается ухудшением состояния сердечных больных [19, 20, 55, 68]. Высказано предположение, согласно которому эффект фуросемида является неспецифическим и обусловлен главным образом диуретическим действием, ведущим к потере витамина B_1 с мочой [62]. Действительно, в экспериментах на крысах введение диуретиков фуросемида, ацетазоламида, хлортиазида, амилорида, маннитола, как и солевой инфузионной нагрузки, вызывало адекватное усиление экскреции тиамина, которое зависело исключительно от величины диуреза, т.е. от скорости тока жидкости по канальцам почек [44].

В то же время, в опытах *in vitro* на культуре кардиомиоцитов показано, что фуросемид постепенно и дозо-зависимо снижает внутриклеточное содержание тиамина пиррофосфата, вызывая его тканевый дефицит [86]. В последнее время появляются и клинические данные, указывающие на возможное (и до сих пор непонятное) вмешательство фуросемида в метаболизм тиамина у больных с сердечной недостаточностью. Так, в организме пожилых пациентов выявлялся истинный дефицит лишь тиамина фосфата, но не тиамина дифосфата [35, 84]. Так что не исключено, что вызываемый фуросемидом недостаток тиамина может быть обусловлен не только увеличением экскреции витамина с мочой, но и воздействием на его внутриклеточный метаболизм.

Как бы то ни было, и в эксперименте, и в клинике четко показано, что адекватное замещение потерь тиамина на фоне приема фуросемида с успехом предупреждает развитие гиповитаминоза B_1 [10, 77]. А с учетом важной роли витамина B_1 в метаболических процессах, протекающих в миокарде, становится понятным его более выраженная терапевтическая эффективность при введении пациентам с сердечной недостаточностью, которые регулярно принимали фуросемид [70].

В заключение, сопоставляя ранее описанный гипергликемический, гиперлипидемический и, отчасти, аритмогенный побочные эффекты диуретиков, нельзя не заметить целый ряд общих моментов в механизмах развития этих осложнений. Такими способствующими факторами являются гипокалиемия, гипомagneмизация, стимуляция симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, ослабление активности инсулина и ускорение липолиза. Предупреждение отмеченных нарушений позволит, по нашему мнению, повысить безопасность диуретической терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Глезер Г.А. Диуретики. – М.: Интербук, 1993. – 352 с.
2. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Диабетогенное действие диуретиков // Нефрология. – 2000. – Т. 4, № 1. – С. 17-27.
3. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. – СПб.: Питер Пресс, 1995. – 304 с.
4. Левинзон А.М., Глезер Г.А., Курилова Л.П. Влияние гипотиозида и фуросемида на некоторые виды обмена веществ при артериальной гипертензии // Сов. мед. – 1986. – № 6. – С. 78-80.
5. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека: Пер. с англ. – М.: Мир, 1993. – Т. 1. – 381 с.
6. Острецова И.Б., Багров Я.Ю., Манусова Н.Б., Можеева М.Г. Влияние фуросемида на фосфодиэстеразу циклического аденозинмонофосфата в транспортном эпителии // Фармакология почек. Тез. докл. третьей Всерос. научн. конф. – Барнаул, 1990. – С. 79-80.
7. Ярема Н.И., Рудык Б.И. Показатели липопероксидации у больных гипертонической болезнью при комплексной терапии анаприлином, коринфаром и гипотиазидом // Тер. арх. – 1995. – Т. 67, № 8. – С. 28-36.
8. Abbott W.G.H., Lillioja S., Young A.A. et al. Relationships between plasma lipoprotein concentrations and insulin action in an obese hyperinsulinaemic population // Diabetes. – 1987. – Vol.

36. – P. 897-904.

9. Ahaneku J.E., Taylor G.O., Agbedana O.E. et al. Effects of moduretic on plasma lipid and lipoprotein levels in hypertensive African patients // *Tokai J. Exp. Clin. Med.* – 1993. – Vol. 18, № 3-6. – P. 155-160.

10. Ali B.H., Al-Qarawi A.A. Thiamin status in furosemide-treated rats // *Pharmacol. Res.* – 2000. – Vol. 42, № 1. – P. 21-24.

11. Ames R.P. The effects of antihypertensive drugs on serum lipids and lipoproteins. I. Diuretics // *Drugs.* – 1986. – Vol. 32, Suppl. 3. – P. 260-278.

12. Ames R. Effect of diuretic drugs on the lipid profile // *Drugs.* – 1988. – Vol. 36, Suppl. 2. – P. 33-39.

13. Ames R. Hyperlipidemia in hypertension: causes and prevention // *Am. Heart J.* – 1991. – Vol. 122, № 4, Pt. 2. – P. 1219-1224.

14. Ames R. Hyperlipidemia of diuretic therapy // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* – 1998. – Vol. 91, Suppl. – P. 23-27.

15. Ames R.P., Hill P. Antihypertensive therapy and the risk of coronary heart disease // *J. Cardio. Pharmacol.* – 1982. – Vol. 4, Suppl. 2. – P. 206-212.

16. Ashida T. Treatment of hypertension with dyslipidemia // *Nippon Rinsho.* – 2001. – Vol. 59, № 5. – P. 978-982.

17. Bagatin J., Sardelic S., Pivac N. et al. Comparison of chlorthalidone, propranolol and bopindolol in six-month treatment of arterial hypertension // *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* – 1998. – Vol. 18, № 2. – P. 73-78.

18. Bagdade J.D., Buchanan W.F., Pollare T., Lithell H. Effects of hydrochlorothiazide and captopril on lipoprotein lipid composition in patients with essential hypertension // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1996. – Vol. 49, № 5. – P. 355-359.

19. Blanc P., Boussuges A. Cardiac beriberi // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* – 2000. – Vol. 93, № 4. – P. 371-379.

20. Brady J.A., Rock C.L., Horneffer M.R. Thiamin status, diuretic medications, and management of congestive heart failure // *J. Am. Diet. Assoc.* – 1995. – Vol. 95, № 5. – P. 541-544.

21. Brook R.D. Mechanism of differential effects of antihypertensive agents on serum lipids // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2000. – Vol. 2, № 4. – P. 370-377.

22. Brors O., Braut G.S., Braut S., Jacobsen S. Interaction of hydroflumethiazide and 2,4-disulfamyl-5-trifluoromethylaniline with cyclic AMP phosphodiesterase and carbonic anhydrase // *Acta Pharmacol. Toxicol.* – 1982. – Vol. 51, № 4. – P. 273-277.

23. Bruce R., Stevenson J.C., Oliver M.F., Wyan V. Thiazide diuretics, β -blockers, and coronary heart disease // *Lancet.* – 1990. – Vol. 335, № 8704. – P. 1534-1535.

24. Campbell N.R.C., Wickert W.A., Shumak S.L. Furosemide causes acute increases in lipid concentrations // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* – 1993. – Vol. 36, № 3. – P. 607-609.

25. Cocco G., Iselin H.U., Strozzi C. et al. Magnesium depletion in patients on long-term chlorthalidone therapy for essential hypertension // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1987. – Vol. 32, № 4. – P. 335-338.

26. Criqui M.H., Heiss G., Cohn R. et al. Triglycerides and coronary heart disease mortality: the Lipid Research Clinics Follow-up Study // *CVD Epidemiol. Newsl.* – 1987. – Vol. 41. – P. 13.

27. De Cesaris R., Ranieri G., Filitti V. et al. Glucose and lipid metabolism in essential hypertension: effects of diuretics and ACE-inhibitors // *Cardiology.* – 1993. – Vol. 83, № 3. – P. 165-172.

28. Elliott W.J. Glucose and cholesterol elevations during thiazide therapy: intention-to-treat versus actual on therapy experience // *Am. J. Med.* – 1995. – Vol. 99, № 3. – P. 261-269.

29. 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.

30. Freis E.D. The efficacy and safety of diuretics in treating hypertension // *Ann. Intern. Med.* – 1995. – Vol. 122, № 3. – P. 223-226.

31. Frithz G. Effect of pindolol on changes in serum lipids induced by hydrochlorothiazide // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1989. – Vol. 37, № 3. – P. 221-223.

32. 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.

33. Gluck Z., Weidmann P., Mordasini R. et al. Increased serum low-density lipoprotein cholesterol in men treated short-term with the diuretic chlorthalidone // *Metabolism.* – 1980. – Vol. 29, № 3. – P. 240-245.

34. Grimm R.H. Thiazide diuretics and selective α blockers: comparison to use in antihypertensive therapy, including possible differences in coronary heart disease risk reduction // *Am. J. Med.* – 1987. – Vol. 82, № 1A. – P. 26-30.

35. Hardig L., Daae C., Dellborg M. et al. Reduced thiamine diphosphate, in erythrocytes in elderly patients with congestive heart failure treated with furosemide // *J. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 247, № 5. – P. 597-600.

36. 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.

37. Joos C., Kewitz H., Reinhold-Kourniati D. Effects of diuretics on plasma lipoproteins in healthy men // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1980. – Vol. 17, № 4. – P. 251-257.

38. Kewitz H., Weber W. Stoffwechselstörungen durch Diuretika // *Munch. Med. Wschr.* – 1981. – Bd. 123, № 47. – S. 1799-1802.

39. Klein W. Antihypertensive therapy and modification of metabolic risk factors (glucose and lipid metabolism) // *Z. Kardiol.* – 1992. – Vol. 81, № 6. – P. 295-302.

40. Krone W., Nagele H. Effects of antihypertensives on plasma lipids and lipoprotein metabolism // *Am. Heart. J.* – 1988. – Bd. 116. – P. 1729-1734.

41. Lacourciere Y., Arnott W. Placebo-controlled comparison of the effects of nebivolol and low-dose hydrochlorothiazide as monotherapies and in combination on blood pressure and lipid profile in hypertensive patients // *J. Hum. Hypertens.* – 1994. – Vol. 8, № 4. – P. 283-288.

42. Lakshman M.R., Reda D.J., Materson B.J. et al. Diuretics and β -blockers do not have adverse effects at 1 year on plasma lipid and lipoprotein profiles in men with hypertension // *Arch. Intern. Med.* – 1999. – Vol. 159, № 6. – P. 551-558.

43. 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.

44. Lubetsky A., Winaver J., Seligmann H. et al. Urinary thiamine excretion in the rat: effects of furosemide, other diuretics and volume load // *J. Lab. Clin. Med.* – 1999. – Vol. 134, № 3. – P. 232-237.

45. Luther R.R., Glassman H.N., Estep C.B. et al. The effects of terazocin and methyclothiazide on blood pressure and serum lipids // *Am. Heart. J.* – 1989. – Vol. 117, № 4. – P. 842-847.

46. Mc Kenney J.M., Goodman R.P., Wright J.T. et al. The effect of low-dose hydrochlorothiazide on blood pressure, serum potassium, and lipoproteins // *Pharmacotherapy.* – 1986. – Vol. 6, № 4. – P. 179-184.

47. Meier A., Schiffl H., Weidmann P. et al. β -receptor-blocking agents may reverse or prevent diuretic-induced increases in serum low-density lipoprotein cholesterol // *Clin. Sci.* – 1981. – Vol. 61, № 7. – P. 437s-439s.

48. Meier A., Weidmann P., Mordasini R. et al. Reversal or prevention of diuretic-induced alterations in serum lipoproteins with β -blockers // *Atherosclerosis.* – 1982. – Vol. 41, № 2-3. – P. 415-419.

49. Middeke M., Richter W.O., Schwandt P. et al. Normalization of lipid metabolism after withdrawal from antihypertensive long-term therapy with β blockers and diuretics // *Arteriosclerosis.* – 1990. – Vol. 10, № 1. – P. 145-147.

50. Middeke M., Richter W.O., Schwandt P., Holzgreve H. The effects of antihypertensive combination therapy on lipid and glucose metabolism: hydrochlorothiazide plus sotalol vs. hydrochlorothiazide plus captopril // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* – 1997. – Vol. 35, № 6. – P. 231-234.

51. Mincu I., Mihalache N., Georgescu St., Weichert A. Studii asupra actiunii diabetogene a tiazidelor // *Med. Interna (Buc).* – 1965. – Vol. 17, № 12. – P. 1425-1433.

52. Moller A., Schmitz A., Pedersen M.M., Christiansen J.S. Lipoproteins and diuretics in type II diabetes // *J. Diabet. Complicat.* – 1991. – Vol. 5, № 1. – P. 13-17.
53. Monnier L., Barjon J.-N., Percheron C., Colette C. Les anomalies lipidiques chez le diabetique // *STV: Sangthrombose vasseaux.* – 1991. – Vol. 3, № 4. – P. 211-220.
54. Moser M. Critique of the clinical importance of diuretic-induced hypokalemia and elevated cholesterol levels // *Arch. Intern. Med.* – 1990. – Vol. 150, № 12. – P. 2600-2603.
55. Pepersack T., Garbusinski J., Robberecht J. et al. Clinical relevance of thiamine status amongst hospitalized elderly patients // *Gerontology.* 1999. – Vol. 45, № 2. – P. 96-101.
56. Picard F., Naimi N., Richard D., Deshaies Y. Response of adipose tissue lipoprotein lipase to the cephalic phase of insulin secretion // *Diabetes.* – 1999. – Vol. 48, № 3. – P. 452-459.
57. 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.
58. Preisler-Pietz A. Wplyw lekow na procesy lipolityczne we krwi i w tkance fluszczonej szczura. II. Dziahanie furosemidu, kwasu etakrynowego i spirolaktonu // *Pozn. Rocz. Med.* – 1987 (1990). – Vol. 11. – P. 261-274.
59. Probstfield J.L., Rifkind B.M. The lipid research clinics coronary primary prevention trial: design, results, and implications // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1991. – Vol. 40, Suppl. 1. – P. 69-75.
60. Ram C.V., Ames R.P., Applegate W.B. et al. Double-blind comparison of amlodipine and hydrochlorothiazide in patients with mild to moderate hypertension // *Clin. Cardiol.* – 1994. – Vol. 17, № 5. – P. 251-256.
61. Reyes A.J., Leary W.P. Diuretic therapy, magnesium deficiency and lipid metabolism // *S. Afr. Med. J.* – 1983. – Vol. 64, № 10. – P. 355-356.
62. Rieck J., Halkin H., Almog S. et al. Urinary loss of thiamine is increased by low doses of furosemide in healthy volunteers // *J. Lab. Clin. Med.* – 1999. – Vol. 134, № 3. – P. 238-243.
63. Sandstrom P.E., Sehlin J. Furosemide-induced glucose intolerance in mice is associated with reduced insulin secretion // *Eur. J. Pharmacol.* – 1987. – Vol. 147, № 3. – P. 403-409.
64. Sandstrom P.E., Sehlin J. Furosemide causes acute and long-term hyperglycaemia and reduces glucose tolerance in mice // *Acta Physiol. Scand.* – 1988 a. – Vol. 132, № 1. – P. 75-81.
65. Sandstrom P.E., Sehlin J. Furosemide reduces insulin release by inhibition of Cl⁻ and Ca²⁺ fluxes in b-cells // *Am. J. Physiol.* – 1988. – Vol. 255, N 5. – P. E591-E596.
66. Sarva R.P., Gavalier J.S., Thiel D.H.V. Thiazide-induced hypercholesterolemia: sex differences // *Life Sci.* – 1985. – Vol. 37, № 19. – P. 1817-1822.
67. Saxman K.A., Barrett-Connor E.L., 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.
68. Seligmann H., Halkin H., Rauchfleisch S. et al. Thiamine deficiency in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy: a pilot study // *Am. J. Med.* – 1991. – Vol. 91, № 2. – P. 151-155.
69. Senft G., Munske K., Schultz G., Hoffmann M. Der Einfluss von Hydrochlorothizid und anderem sulfonamidierten Diuretica auf die 3'5'-AMP-phosphodiesterase-aktivitat in der Rattenniere // *Arch. Pharmacol. Exptl. Pathol.* – 1968. – Bd. 259, № 4. – S. 344-359.
70. Shimon I., Almig S., Vered Z. et al. Improved left ventricular function after thiamine supplementation in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy // *Am. J. Med.* – 1995. – Vol. 98, № 5. – P. 485-490.
71. Simonian J., Bolton S., Lynch V.D. et al. Effect of commercial animal diet supplemented with lysine plus tryptophan on serum lipids of normotensive and hypertensive rats treated with chlorthalidone // *J. Appl. Nutr.* – 1984. – Vol. 36, № 1. – P. 27-33.
72. Simons L.A., Simons J., McCallum J., Friedlander Y. Dubbo study of the elderly: hypertension and lipid levels // *Atherosclerosis.* – 1992. – Vol. 92, № 1. – P. 59-65.
73. Sonnichsen A.C., Richter W.O., Schwandt P. Effect of diuretics on serum lipoproteins // *Fortschr. Med.* – 1992. – Vol. 110, № 33. – P. 625-628.
74. Spence J.D., Huff M., Barnerr P.A. Effects of indapamide versus hydrochlorothiazide on plasma lipids and lipoproteins in hypertensive patients: a direct comparison // *Can. J. Clin. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 7, № 1. – P. 32-37.
75. Standridge M., Alemzadeh R., Zemel M. et al. Diazoxide down-regulates leptin and lipid metabolizing enzymes in adipose tissue of Zucker rats // *FASEB J.* – 2000. – Vol. 14, № 3. – P. 455-460.
76. Surwit R.S., Dixon T.M., Petro A.E. et al. Diazoxide restores beta₃-adrenergic receptor function in diet-induced obesity and diabetes // *Endocrinology.* – 2000. – Vol. 141, № 10. – P. 3630-3637.
77. Suter P.M., Haller J., Hany A., Vetter W. Diuretic use: a risk for subclinical thiamine deficiency in elderly patients // *J. Nutr. Health Aging.* – 2000. – Vol. 4, № 2. – P. 69-71.
78. Sznajderman M. Wplyw lekow hypotensyjnych na gospodarke lipidowa // *Prz. lek.* – 1986. – Vol. 43, № 4. – P. 370-374.
79. Weidmann P., Meier A., Mordasini R. et al. Diuretic treatment and serum lipoproteins: effects of tienilic acid and indapamide // *Klin. Wschr.* – 1981. – Bd. 59, № 7. – S. 343-346.
80. Weidmann P., Schiffel H., Boehringer K. et al. Effects of diuretics alone or in combination with b-adrenoceptor blockers on serum lipoproteins // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* – 1982. – Vol. 13, Suppl. 2. – P. 449S.
81. Weidmann P., de Courten M., Ferrari P. Effect of diuretics on the plasma lipid profile // *Eur. Heart. J.* – 1992. – Vol. 13, Suppl. G. – P. 61-67.
82. Weidmann P., de Courten M., Ferrari P., Bohlen L. Serum lipoproteins during treatment with antihypertensive drugs // *J. Cardio. Pharmacol.* – 1993. – Vol. 22, Suppl. 6. – P. S98-S105.
83. Witkowska M., Kubler G., Kopel E., Karolko B. Does chronic therapy of hypertension with acebutolol or hydrochlorothiazide effect coronary risk factors? // *Kardiolog. Pol.* – 1991. – Vol. 34, № 3. – P. 143-150.
84. Yue O.Y., Beermann B., Lindstrom B., Nyquist O. No difference in blood thiamine diphosphate levels between Swedish Caucasian patients with congestive heart failure treated with furosemide and patients without heart failure // *J. Intern. Med.* – 1997. – Vol. 242, № 6. – P. 491-495.
85. Yui Y., Itokawa Y., Kawai C. Furosemide-induced thiamine deficiency // *Cardio. Res.* – 1980. – Vol. 14, № 9. – P. 537-540.
86. Zangen A., Botzer D., Zangen R., Shainberg A. Furosemide and digoxin inhibit thiamine uptake in cardiac cells // *J. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 361, № 1. – P. 151-155.

Поступила в редакцию 09.04.2002 г.