

Роль антагонистов кальция в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: фокус на дилтиазем

Г.А.Барышникова[✉], С.А.Чорбинская, И.И.Степанова
ФГБУ Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ, Москва. 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 21

В статье рассматриваются вопросы использования антагонистов кальция (АК) с фокусом на дилтиазем для лечения артериальной гипертензии, стенокардии и нарушений ритма сердца, для вторичной профилактики ишемической болезни сердца, оценивается их кардио-, ангио-, нефропротективное действие, способность предупреждать развитие гипертрофии левого желудочка. Обсуждаются проблемы переносимости и безопасности АК короткого и пролонгированного действия.

Ключевые слова: дилтиазем, дилтиазем пролонгированного действия, антагонисты кальция, недигидропиридиновые антагонисты кальция, артериальная гипертония, стенокардия, инфаркт миокарда.

✉ bargalan@mail.ru

The role of calcium antagonists in the treatment of cardiovascular disease: Focus on diltiazem

G.A.Baryshnikova[✉], S.A.Chorbinskaya, I.I.Stepanova
Teaching and Research Medical Center Office of the President of the Russian Federation, Moscow. 121359, Russia, Moscow, 21 Timoshenko street

The article deals with the use of calcium antagonists (CA) with a focus on diltiazem for the treatment of hypertension, angina pectoris, and cardiac arrhythmias, for secondary prevention of coronary heart disease, to evaluate their cardiac, angiography, nephroprotective effect, the ability to prevent the development of left ventricular hypertrophy. The problems of tolerability and safety of CA in short and prolonged action.

Key words: diltiazem, diltiazem long-acting calcium channel blockers, nedigidropiridinovy antagonists of calcium, hypertension, angina pectoris, myocardial infarction.

✉ bargalan@mail.ru

Антагонисты кальция (АК), появившись около 40 лет назад, в настоящее время широко применяются при артериальной гипертензии – АГ (входят в число основных пяти классов антигипертензивных препаратов – АГП), при ишемической болезни сердца (ИБС), при нарушениях сердечного ритма (верапамил и дилтиазем относятся к IV классу антиаритмических препаратов). АК действуют на медленные кальциевые каналы – КК (каналы L-типа) клеточных мембран, поэтому их еще называют блокаторами медленных КК.

К I поколению АК относятся нифедипин, верапамил и дилтиазем, весьма отличающиеся и по химическому строению, и по местам связывания на КК, а также по тканевой сосудистой специфичности, но которые объединяет конкурентный антагонизм в отношении потенциалзависимых КК клеточных мембран. Появившийся первым верапамил поначалу отнесли к β-адреноблокаторам (β-АБ), но вскоре A.Fleckenstein была установлена способность верапамила селективно блокировать направленный внутрь клетки ток ионов кальция, после чего им и был впервые предложен термин «антагонисты кальция» [1].

Поскольку фармакологические свойства АК в значительной степени зависят от химической структуры, особенностей фармакокинетики, в 1996 г. T.Toyo-Oka и W.Nayler была предложена классификация АК, согласно которой были выделены 3 подгруппы по химическому строению: производные фени-

лалкиламина (верапамил), производные бензотиазепина (дилтиазем) и производные дигидропиридина (нифедипин). Все АК являются артериолярными вазодилататорами, снижающими периферическое сосудистое сопротивление. При этом дигидропиридины главным образом действуют на гладкую мускулатуру сосудов и практически не влияют на миокард и проводящую систему сердца; верапамил оказывает большее влияние на миокард, снижая активность синусового узла и замедляя атриовентрикулярную проводимость, в значительно меньшей степени влияя на гладкую мускулатуру сосудов; дилтиазем занимает промежуточное положение, в большей степени влияя на сосуды и в меньшей степени на миокард – по сравнению с верапамилем, и в большей степени влияя на миокард, но в меньшей степени на сосуды – по сравнению с дигидропиридиновыми АК [2]. Из-за близости фармакологических эффектов в дальнейшем верапамил и дилтиазем объединили термином «недигидропиридиновые АК». Оба препарата снижают сократительную способность миокарда, замедляют предсердно-желудочковую проводимость (благодаря увеличению рефрактерности атриовентрикулярного узла), уменьшают частоту сердечных сокращений (ЧСС). Поэтому верапамил и дилтиазем иногда называют кардиоселективными или пульс-урежающими АК. Как уже было отмечено, дилтиазем по фармакологическим свойствам больше напоминает верапамил, однако его отрицательное ино- и хронот-

Рис. 1. Сравнительная характеристика АК I поколения по фармакологическим эффектам.

	Верапамил	Дилтиазем	Нифедипин
ЧСС	↓↓	↓	↑
AV-проводимость	↓↓	↓	-
Сократимость миокарда	↓↓	↓	↓
Коронарный кровоток	↑	↑↑	↑↑↑
Периферическая вазодилатация	↓↓	↓	↓
Антиаритмическое действие	+	+	-

Примечание. ↓ – снижение, ↑ – увеличение, - – отсутствие эффекта.

ропное действие выражены несколько меньше, а вазодилатирующее действие – несколько больше, чем у верапамила (рис. 1).

АК обладают антиатеросклеротическим действием [3–5], не связанным с влиянием на липидный спектр: уменьшают адгезию моноцитов, замедляют высвобождение фактора роста и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, уменьшают способность макрофагов к захвату эфиров холестерина, снижают поступление ионов кальция в места поражения, оказывают антиоксидантное действие.

Применение АК I поколения ограничивают такие побочные эффекты, как головная боль, покраснение лица, отеки голеней (в результате повышения гидростатического давления в капиллярах), рефлекторная тахикардия (в ответ на вазодилатирующее действие нифедипина), головокружение и запоры при приеме верапамила. Дилтиазем и по переносимости занимает промежуточное положение между ними, реже вызывая побочные эффекты по сравнению с нифедипином и верапамилем. Нередко побочные эффекты были связаны с быстрым развитием сосудорасширяющего действия, сопровождающегося повышением активности симпатoadренальной системы (САС) с повышением уровня в плазме норадреналина и адреналина и развитием, соответственно, спазма сосудов, тахикардии и пр. Оказалось, что короткодействующие АК, особенно нифедипин в высоких дозах, способны увеличивать риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в том числе инфаркта миокарда – ИМ [6, 7]. Но следует еще раз подчеркнуть, что эти негативные эффекты характерны только для короткодействующих АК, которые были отнесены к АК I поколения. Стали появляться препараты пролонгированного действия, иногда использовались специальные технологии, обеспечивающие их пролонгированный эффект за счет модифицированного высвобождения действующего вещества SR, ER, GITS.

В настоящее время АК разделяют не только по химическому строению, но и на поколения: АК I поколения (короткодействующие: нифедипин, верапамил и дилтиазем), и II и III поколения (пролонгированного действия); рис. 2.

Короткодействующие АК следует применять только при неотложных состояниях, например, для купирования гипертонического криза, и не следует применять длительно при АГ и ИБС, поскольку они способны повысить риск ишемии миокарда в результате повышения активности САС в ответ на быстрое и мощное сосудорасширяющее действие. Напротив, АК пролонгированного действия снижают риск раз-

Рис. 2. Классификация АК (Т.Тоуо-Ока, W.Nayler, 1996).

Химическая структура	I поколение	II поколение		III поколение
		Ia	Ib	
Дигидропиридины	Нифедипин	Нифедипин SR/GITS* Фелодипин ER Исрадилин SR	Нимодипин Нисолдипин	Амлодипин Лацидипин Лерканидипин
Фенилалкиламины	Верапамил	Верапамил SR		
Бензотиазепины	Дилтиазем	Дилтиазем SR		

Примечание. Для лечения АГ и ИБС должны применяться только АК II–III поколений. * SR – Sustained Release; GITS – Gastrointestinal Therapeutic system; ER – Extended Release.

Рис. 3. Преимущественные показания для выбора дигидро- и недигидропиридиновых АК.

Дигидропиридиновые АК	Недигидропиридиновые АК
<ul style="list-style-type: none"> • Изолированная систолическая АГ • ИБС • Гипертрофия левого желудочка • Атеросклероз сонных и коронарных артерий • Беременность 	<ul style="list-style-type: none"> • ИБС • Атеросклероз сонных артерий • Наджелудочковые аритмии

вития ССО и являются препаратами 1-й линии в лечении стабильной стенокардии и АГ [8, 9].

Верапамил и дилтиазем можно применять при стабильной стенокардии и АГ в тех случаях, когда β-АБ больному противопоказаны (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких) или если они вызывают побочные эффекты (выраженная синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, замедление атриовентрикулярной проводимости, общая слабость и пр.). Верапамил и дилтиазем эффективны у больных, перенесших ИМ, но при условии, что у них нет нарушений функции левого желудочка (ЛЖ). Дополнительным показанием к назначению этих АК являются мерцательная аритмия, наджелудочковая тахикардия, гипертрофическая кардиомиопатия.

Артериальная гипертензия. Как известно, все АК обладают антигипертензивным действием благодаря их вазодилатирующему эффекту, в большей степени характерному для дигидропиридинов, а также снижением сердечного выброса (верапамил и дилтиазем). Поскольку фармакологические эффекты дигидро- и недигидропиридиновых АК различны, то и отличаются преимущественные показания для их назначения при АГ (рис. 3).

Те и другие обладают антиишемической активностью, поэтому сопутствующая ИБС нередко диктует выбор именно АК, особенно при наличии противопоказаний к β-АБ. А поскольку ИБС имеет место более чем у 1/2 пациентов, страдающих АГ, очевидно, что врач очень часто останавливает свой выбор именно на АК. Особое внимание клиницистов привлекают АК с отрицательным хронотропным эффектом, поскольку известно, что стойкое повышение ЧСС является независимым фактором риска смертности от ССО [10, 11]. Препаратов, способных снизить ЧСС, в арсенале врача не так уж много: β-АБ и недигидропиридиновые АК, а если учесть немалое число больных, имеющих абсолютные и относительные противопоказания к β-АБ, важность верапамила и

Рис. 4. Сравнительная эффективность при длительном применении у больных АГ дилтиазема пролонгированного действия и комбинации атенолола с ГХТ (по данным исследования NORDIL).

Показатель	Частота событий на 1000 человеко-лет		p
	Атенолол/ГХТ	Дилтиазем	
Неблагоприятные исходы	16,2	16,6	0,97
Фатальный и нефатальный ИМ	6,3	7,4	0,17
Фатальный и нефатальный инсульт	7,9	6,4	0,04
Сердечно-сосудистая смертность	5,2	4,5	0,41
Общая смертность	9,2	9,0	0,99
Развитие застойной СН	2,5	2,1	0,42

дилтиазема в повседневной клинической практике становится очевидной. Кстати, при наличии противопоказаний к β -АБ нужно помнить о возможности одновременного назначения дигидропиридиновых АК и верапамила/дилтиазема, особенно когда требуется ритм-урежающая терапия. Например, допустимо одновременное назначение амлодипина и дилтиазема. При изолированной систолической АГ предпочтительны дигидропиридиновые АК, а вот при наличии наджелудочковых нарушений ритма препаратами выбора могут оказаться скорее ритм-урежающие верапамил или дилтиазем.

Дилтиазем снижает АД как в положении «лежа», так и «стоя», не вызывая постуральной гипотензии [12]. Степень снижения АД при применении дилтиазема коррелирует с его исходным уровнем (у пациентов с нормальным АД отмечается минимальное влияние на АД), что может оказаться важным при назначении дилтиазема больным со стабильной стенокардией без АГ. Дилтиазем сопоставим по антигипертензивной эффективности с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), нифедипином [13, 14]. Не было обнаружено различий в антигипертензивной эффективности дилтиазема у больных пожилого возраста и более молодых пациентов [15].

В исследовании VACS [16] проводилось сравнение эффективности атенолола 25–100 мг/сут, гидрохлортиазида – ГХТ (12,5–50 мг/сут), дилтиазема-ретард (120–360 мг/сут), каптоприла (25–100 мг/сут), клонидина (0,2–0,6 мг/сут) и празозина (4–20 мг/сут) у 1292 мужчин с уровнем диастолического АД (ДАД) 95–109 мм рт. ст. Исследование было плацебо-контролируемым и продолжалось около года. Наиболее эффективным АГП оказался дилтиазем-ретард. Он же оказался самым эффективным у лиц негроидной расы: у негров старше 60 лет его эффективность составила 75,5%. Причем эффективность его зависела от возраста: у мужчин белой расы старше 60 лет дилтиазем был эффективным в 66% случаев, у белых мужчин моложе 60 лет – в 42,5% случаев. Побочные эффекты, потребовавшие исключения больных из исследования, чаще встречались в группе клонидина и празозина (14 и 12% соответственно), реже при терапии атенололом (5%), дилтиаземом-ретард (4%) и ГХТ (3%). Частота побочных эффектов в группе плацебо составила 6%.

В крупном рандомизированном клиническом исследовании NORDIL [17] оценивался антигипертензивный эффект и влияние на частоту ССО при назначении дилтиазема в сравнении с атенололом, к которому при необходимости можно было добавить диуретик. Исследование продолжалось 5 лет, и по завершении его оказалось, что уровни систолического

артериального давления (САД) и ДАД одинаково успешно контролировались в обеих группах сравнения, точно так же не отличались частота ИМ, сердечно-сосудистая смертность, в то время как частота инсульта оказалась достоверно (на 25%!) ниже в группе дилтиазема ($p < 0,05$); рис. 4.

Существуют доказательства влияния дилтиазема при длительном его применении на гипертрофию ЛЖ [18].

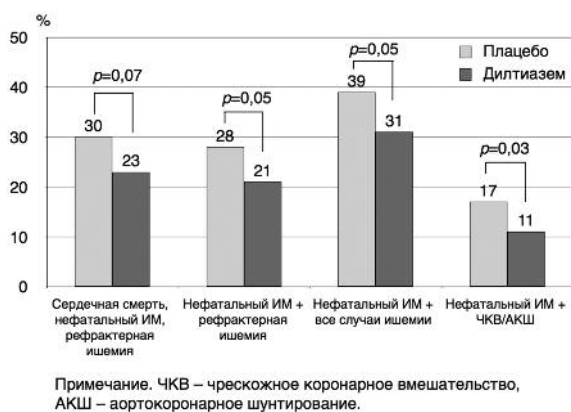
Ишемическая болезнь сердца. К настоящему времени известно много работ, посвященных изучению антиишемического эффекта дилтиазема [19–21], среди них крупное международное исследование CAPE II (Circadian Anti-Ischemia Program in Europe), в котором дилтиазем пролонгированного действия использовали как препарат сравнения с амлодипином [22]. Дилтиазем не только уменьшает частоту и выраженность приступов стенокардии [23, 24], но и эффективен в отношении эпизодов безболевой ишемии миокарда [25, 26]. А при вазоспастической и смешанной стенокардии АК можно с полным на то основанием назвать препаратами выбора [27].

Инфаркт миокарда. Высокая антиишемическая эффективность АК явилась основанием для изучения их влияния на исходы ИБС у больных, перенесших ИМ. В ряде исследований было показано, что внутривенное введение дилтиазема при нестабильной стенокардии не менее эффективно, чем применение β -АБ, и значительно эффективнее по сравнению с внутривенным введением нитроглицерина [28].

Эффективность недигидропиридиновых АК при остром ИМ изучалась в 1980-е годы. В Дании было проведено 2 крупных рандомизированных исследования, в которых изучалось влияние верапамила на отдаленные исходы острого ИМ: DAVIT-1 (1351 больной) и DAVIT-2 (1775 больных), причем лечение верапамилем (360 мг/сут) начиналось с 7–15-го дня от начала заболевания. Среди больных, леченных верапамилем, смертность и частота повторного нефатального ИМ были в среднем на 20 и 18% ниже, чем в группе плацебо, но разница оказалась недостоверной. Кардиопротективный эффект верапамила был наиболее выражен у больных без признаков сердечной недостаточности в остром периоде ИМ (смертность оказалась на 35% ниже) и у больных с ИМ без зубца Q по сравнению с пациентами с передним ИМ с зубцом Q.

Эффективность дилтиазема была изучена в исследовании MDPIT (Multicenter Diltiazem Post Infarction Trial). По данным P.Theros и соавт. (1985 г.), применение дилтиазема ассоциировалось с некоторым снижением смертности, частоты возникновения повторных инфарктов и резистентной к терапии стенокардии [29]. У пациентов с застойной сердечной недостаточностью следует избегать применения АК из-за возможного ухудшения прогноза [30], поскольку есть данные о том, что при сниженной фракции выброса (ФВ) и тем более развитии в остром периоде ИМ левожелудочковой недостаточности прием дилтиазема может увеличить смертность [31]. R.Goldstein и соавт. (1991 г.) был проведен ретроспективный анализ частоты сердечно-сосудистых событий в подгруппе пациентов со сниженной ФВ в исследовании MDPIT, и было установлено, что дилтиазем у этих больных повышал риск возникновения и ухудшал течение уже существующей сердечной недостаточности. Этот эффект был особенно значимым у паци-

Рис. 5. Эффективность дилтиазема при первом неосложненном остром ИМ на фоне тромболитической терапии (исследование INTERCEPT).



ентов с ФВ<34%. Сердечная недостаточность у больных со сниженной ФВ возникала во время лечения у 12% пациентов из группы плацебо и у 21% больных, получавших терапию дилтиаземом ($p=0,004$). Полагают, что отрицательный инотропный эффект препарата явился причиной статистически значимого увеличения числа случаев внезапной смерти и вторичных кардиальных событий у больных с застойными явлениями в малом круге кровообращения.

Наибольшая эффективность дилтиазема была продемонстрирована у больных с ИМ без зубца Q, АГ в анамнезе, без дисфункции ЛЖ, без ИМ в анамнезе [32–35]. Позже была продемонстрирована эффективность дилтиазема пролонгированного действия при остром ИМ в многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании INTERCEPT [36], в которое были включены 874 пациента с первичным неосложненным острым ИМ, получившие тромболитическую терапию. Терапию дилтиаземом начинали через 36–96 ч от начала заболевания, наблюдение за пациентами продолжали в течение 6 мес. Частота нефатального ИМ и необходимость в реваскуляризации оказались достоверно ниже в группе дилтиазема (рис. 5).

В настоящее время верапамил или дилтиазем назначают после перенесенного ИМ главным образом с целью обеспечения антиангинального действия у пациентов с сохраненной ФВ при наличии противопоказаний к приему β -АБ.

Хроническая сердечная недостаточность. Наличие хронической сердечной недостаточности является противопоказанием для назначения всех АК, за исключением амлодипина и фелодипина, не снижающих сократимость миокарда. Но верапамил и дилтиазем способны улучшать диастолическую функцию ЛЖ, особенно развивающуюся на фоне ишемии миокарда [37]. Это можно объяснить уменьшением распространенности ишемии миокарда, благодаря улучшению коронарного кровотока и уменьшению потребности миокарда в кислороде (уменьшение ЧСС, снижение постнагрузки, снижение сократительной функции миокарда).

Кардиомиопатии. Как известно, препаратами выбора при лечении гипертрофической кардиомиопатии являются β -АБ, оказывающие благоприятное влияние как на систолическую, так и на диастолическую функцию ЛЖ; они уменьшают обструкцию пути

притока (снижается конечно-диастолическое давление в полости ЛЖ) и пути оттока (уменьшается градиент САД между ЛЖ и аортой), снижают риск внезапной смерти.

Недигидропиридиновые АК верапамил и дилтиазем, обладающие отрицательным инотропным и отрицательным хронотропным эффектами, являются препаратами второго ряда для лечения гипертрофической кардиомиопатии и применяются главным образом при наличии противопоказаний к назначению β-АБ или плохой их переносимости. Чаще назначают верапамил пролонгированного действия в дозе 320–480 мг/сут, обеспечивающий симпатоматическое улучшение, повышение толерантности к физической нагрузке, предотвращающий внезапную смерть [38, 39].

Получены данные, подтверждающие возможность использования малых доз дилтиазема у больных дилатационной кардиомиопатией с ФВ 50%, т.е. в случаях диастолической дисфункции ЛЖ. Дилтиазем, назначенный в дополнение к обычной терапии у больных дилатационной кардиомиопатией, существенно улучшил показатели функции сердца и общее состояние больных, улучшил переносимость физической нагрузки, при этом не ухудшил прогноз [40].

Аритмии. Верапамил и дилтиазем относятся к IV классу антиаритмических препаратов. Они замедляют деполяризацию (фаза 0 потенциала действия), удлиняют эффективный рефрактерный период, снижают автоматизм клеток синусового узла и атрио-вентрикулярного соединения, замедляют синоатриальное и атриоventрикулярное проведение возбуждения [41, 42]. У больных суправентрикулярными тахикардиями (АВ-узловые реципрокные, ортодромные тахикардии) верапамил и дилтиазем долгие годы являлись препаратами выбора для купирования пароксизмов в 80–100% случаев. Препараты высокоэффективны для контроля частоты желудочковых сокращений у больных с фибрилляцией предсердий и применяются также при лечении наджелудочковой экстрасистолии, очаговых предсердных тахикардий (нейровегетативной, симпатикотонической, постуральной) [43]. Применение верапамила и дилтиазема (особенно внутривенное) при мерцательной тахикардии у больных с синдромом WPW противопоказано, так как они могут ускорять антероградное проведение по дополнительным путям проведения и увеличивать частоту сокращения желудочков, вплоть до развития фибрилляции желудочков. Поэтому верапамил и дилтиазем можно использовать только для купирования тахикардии с узким QRS-комплексом (<0,12 с).

Купирующая эффективность в отношении пароксизма фибрилляции предсердий верапамила и дилтиазема сравнительно невелика, и с этой целью в настоящее время главным образом используют инфузию амиодарона или пероральный прием пропафенона. Верапамил и дилтиазем применяются при постоянной форме фибрилляции предсердий с целью урежения частоты желудочковых сокращений, обычно в комбинации с дигоксином [44].

Помимо антиангинального и антигипертензивного эффектов АК, в том числе дилтиазем, обладают целым рядом экстракардиальных воздействий, которые могут оказаться весьма полезными:

- снижение тонуса бронхов и их гиперреактивности;
- снижение давления в системе легочной артерии;

- нефропротекция;
- антиатерогенное действие;
- антиагрегантное действие.

Нефропротекция. АК улучшают почечный кровоток, повышают скорость клубочковой фильтрации, оказывают умеренное натрийуретическое действие.

Верапамил и дилтиазем оказывают антисклеротическое действие на почечную паренхиму благодаря снижению уровня фактора роста и пролиферации фибробластов. Дилтиазем может улучшать функцию почек у больных с гипертонической нефропатией; [45], не влияет на содержание электролитов. При продолжительном применении дилтиазема и верапамила уменьшается протеинурия, в то время как из дигидропиридиновых производных антипротеинурическое действие было продемонстрировано только у лерканидипина (в исследованиях ZAFRA и DIAL). По данным M.Pérez-Maraver и соавт., при одновременном назначении каптоприла и дилтиазема (120 мг/сут) в течение 2 лет больным АГ и сахарным диабетом типа 2 (СД 2) экскреция альбумина с мочой оставалась на исходном уровне, в то время как при монотерапии каптоприлом – нарастала, превратившись из микроальбуминурии в протеинурию ($p < 0,05$), что позволило авторам сделать вывод о том, что пациентам с СД 2 и высоким риском развития диабетической нефропатии следует назначать комбинацию ИАПФ и недигидропиридинового АК [46].

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании [47] изучали эффективность и переносимость комбинации эналаприла с дилтиаземом ER у больных АГ с сопутствующей хронической болезнью почек и снижением клиренса креатинина (CrCl). Указанная комбинация оказалась одинаково эффективной у больных с CrCl 30–59 мл/мин/1,73 м² и с CrCl 10–29 мл/мин/1,73 м²; через 9 мес АД снизилось на 25/20 мм рт. ст. и на 23/19 мм рт. ст. В обеих группах уменьшилась протеинурия.

Дилтиазем успешно используется у диализных больных, особенно в сочетании с ИАПФ; а после трансплантации почки дилтиазем обеспечивает профилактику недостаточности трансплантата и уменьшает нефротоксичность циклоспорина А, назначаемого с целью иммуносупрессии [48].

Важно отметить, что существует очень немного противопоказаний для назначения АК (абсолютные противопоказания для верапамила и дилтиазема – выраженная систолическая дисфункция ЛЖ, синдром слабости синусового узла и атриоventрикулярная блокада 2–3-й степени). АК можно назначать при сопутствующих бронхиальной астме и хронической болезни легких, СД и подагре, нарушениях липидного обмена, заболеваниях почек.

Переносимость. Серьезные побочные реакции при длительном применении АК в средних терапевтических дозах у больных гипертонической болезнью с сохраненной систолической функцией ЛЖ встречаются редко. Для производных дигидропиридина, особенно короткодействующих, характерны реакции, связанные с вазодилатацией (головная боль, головокружение, приливы крови к лицу, сердцебиение, периферические отеки, преходящая гипотония). Брадикардия и нарушения атриоventрикулярной проводимости, нарастание систолической дисфункции в большей степени характерны для верапамила, в меньшей – для дилтиазема. При назначении верапамила в максимальных дозах, особенно у

Рис. 6. Сравнительная частота побочных эффектов АК I поколения и дилтиазема пролонгированного действия (%).

Побочное действие	Верапамил	Нифедипин	Дилтиазем	Дилтиазем SR
Покраснение лица	6–7	6–25	0–3	0–2,3
Головная боль	6	10–34	4–9	3,5–4,5
Головокружение	7	3–12	6–7	3–3,5
Тахикардия	0	25	0	0
Отеки лодыжек	6	7–22	6–10	2,3–5,4
Провокация стенокардии	0	14	0	0
Запор	6–30	0	0	0

пожилых больных, возможно развитие запоров. Дилтиазем пролонгированного действия (Дилтиазем Ланнахер) переносится лучше своего короткодействующего предшественника и по переносимости сопоставим с плацебо (рис. 6).

Препарат назначается по 90–180 мг 2 раза в сутки, однако при длительном применении дилтиазема может удлиняться период его полувыведения, что позволяет у ряда больных уменьшать кратность применения препарата, особенно при соблюдении принципов хронофармакологии [49].

Таким образом, дилтиазем пролонгированного действия (Дилтиазем Ланнахер) обладает антиангинальным, антигипертензивным, антиаритмическим эффектами, входит в группу основных АГП и в число препаратов 1-й линии при лечении стабильной стенокардии, улучшает прогноз после перенесенного не Q-образующего ИМ у больных без дисфункции ЛЖ, эффективно снижает частоту желудочковых сокращений у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий, особенно в комбинации с дигоксинном.

Литература/References

1. Fleckenstein A, Tritthart H, Fleckenstein B et al. Eine neue Gruppe kompetitiver Ca⁺⁺ Antagonisten (Iproveratril, D6000, Prenylamin) mit starken Hemeffekten auf die elektromechanische Kopplung im Warmbluter-myocard. *Pflügers Arch* 1969; 307: R25.
2. Grossman E, Messerli FH. Calcium antagonists. *Progress Cardiovascular Dis* 2004; 47 (1): 34–57.
3. Hoberg E, Schwarz F, Schoemig A et al. Prevention of restenosis by verapamil. The verapamil Angioplasty Study (VAS). *Circulation* 1990; 82 (Suppl. 3): 428.
4. Schroeder JS, Gao SZ, Alderman EL et al. A preliminary study of diltiazem in the prevention of coronary artery disease in heart-transplant recipients. *N Eng J Med* 1993; 328 (3): 164–70.
5. Zanchetti A, Rosei EA, Dal Palu C et al. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): Results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998; 16: 1667–76.
6. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Dose-related increase in mortality in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1995; 92: 1326–31.
7. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274: 620–5.
8. Рекомендации Минздрава России. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. 2013. / *Rekomendatsii Minzdrava Rossii. Diagnostika i lechenie khronicheskoi ishemicheskoi bolezni serdtsa. 2013. [in Russian]*

9. Рекомендации РМОАГ/ВНОК по диагностике и лечению артериальной гипертензии (4-й пересмотр), 2010. / *Rekomendatsii RMOAG/VNOK po diagnostike i lecheniiu arterial'noi gipertonii (4-i peresmotr), 2010. [in Russian]*
10. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS et al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113: 1489–94.
11. Gillman M, Kannel W, Belanger A et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: The Framingham study. *Am Heart J* 1993; 125: 1148–54.
12. Pool PE, Massie BM, Venkataraman K et al. Diltiazem as monotherapy for systemic hypertension: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Cardiol* 1986; 57 (4): 212–7.
13. Zannad F, Gosse P, Bernard-Fernier MF, de La Garoullaye A. Anti-hypertensive efficacy and tolerability of diltiazem and enalapril, alone or in combination. *DESG. Diltiazem Enalapril Study Group. Presse Med* 1994; 23 (29): 1335–8.
14. Watts RW, Wing LM. A placebo-controlled comparison of diltiazem and amlodipine monotherapy in essential hypertension using 24-h ambulatory monitoring. *Blood Press* 1998; 7 (1): 25–30.
15. Abernethy DR, Montamat SC. Acute and chronic studies of diltiazem in elderly vs. young hypertensive patients. *Am J Cardiol* 1987; 60 (17): 1161–201.
16. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC et al. Single drug therapy for hypertension in men. A comparison of 6 antihypertensive agents with placebo. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *N Engl J Med* 1993; 328: 914–21.
17. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and b-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356 (9227): 359–65.
18. Weiss RJ, Bent B. Diltiazem-induced left ventricular mass regression in hypertensive patients. *J Clin Hypertens* 1987; 3 (2): 135–43.
19. De Rosa ML, Giordano A, Melfi M et al. Antianginal efficacy over 24 hours and exercise hemodynamic effects once-daily sustained-release 300 mg diltiazem and 240 mg verapamil in stable angina pectoris. *Int J Cardiol* 1998; 63: 27–35.
20. Deedwania PC, Pool PE, Thadani U, EffJ. Effect of morning vs. evening dosing of diltiazem on myocardial ischemia detected by ambulatory electrocardiographic monitoring in chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1997; 80: 421–5.
21. Stone PH, Gibson RS, Glasser SP et al. ASIS Study group. Comparison of propranolol, diltiazem, and nifedipine in the treatment of ambulatory ischemia in patients with stable angina. *Circulation* 1990; 82: 1962–72.
22. Deanfield JE. Amlodipine vs. diltiazem CR in the reduction of the total ischemic burden: the Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE) II trial – clinical rationale and methodology. *Cardiovasc Drug Ther* 1998; (12 Suppl. 3): 239–42.
23. Frishman W, Charlap S, Kümmel B et al. Diltiazem, nifedipine and their combination in patients with stable angina pectoris: effect on angina, exercise tolerance, and the ambulatory electrocardiographic ST segment. *Circulation* 1988; 77: 774–86.
24. Nadeau C, Hilton D, Savard D et al. Three-month efficacy and safety of once-daily diltiazem in chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995; 75: 555–8.
25. Waters D, Juneau M, Baierd M. Role of diltiazem in the treatment of silent myocardial ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18 (Suppl. 9): s15–20.
26. Theroux P, Baird M, Juneau M. Effect of diltiazem upon symptomatic and asymptomatic episodes of ST segment depression occurring during daily life and during exercise. *Circulation* 1991; 84: 15–22.
27. Opie LH. Calcium antagonists in the management of anginal syndromes. Changing concepts in relation to the role of coronary vasospasm. *Progr Cardiovasc Dis* 1996; 38: 291–314.

28. Gubel EJ, Hautvast AM, Gilst van W et al. Randomised, double-blind trial of intravenous diltiazem vs. glyceryl trinitrate for stable angina pectoris. *Lancet* 1995; 346: 1653–7.
29. Therous P, Taeymans Y, Morissette D et al. A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 717–22.
30. Gibson RS, Boden WE, Therous P et al. Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q-wave myocardial infarction. Results of a double-blind, randomized, multicenter trial. *N Engl J Med* 1986; 315: 423–9.
31. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D et al. Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in post infarction patients with early reduction in ejection fraction. *Circulation* 1991; 83: 52–60.
32. Boden WE, Krone RJ, Kleiger RE. Electrocardiographic subset analysis of diltiazem administration on long-term outcome after acute myocardial infarction. The Multicenter Diltiazem Post-Infarction Trial Research Group. *Am J Cardiol* 1991; 67 (5): 335–42.
33. Moss AJ, Oakes D, Rubison M et al. Effects of diltiazem on long-term outcome after acute myocardial infarction in patients with and without a history of systemic hypertension. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. *Am J Cardiol* 1991; 68: 429–33.
34. Gibson RS, Hansen JF, Messerli F et al. Long-term effects of diltiazem and verapamil on mortality and cardiac events in non-Q-wave acute myocardial infarction without pulmonary congestion: post hoc subset analysis of the multicenter diltiazem post infarction trial and the second danish verapamil infarction trial studies. *Am J Cardiol* 2000; 86: 275–9.
35. Gibson RS, Boden WE, Theroux P et al. Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q-wave myocardial infarction. Results of a double-blind, randomized, multicenter trial. *N Engl J Med* 1986; 315: 423–9.
36. Boden WE, Gilst van WH, Scheldewaert RG et al. Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: a randomized placebo-controlled trial. Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis post-Thrombolysis (INTERCEPT). *Lancet* 2000; 355 (9217): 1751–6.
37. Nayler WG. Calcium antagonists and the ischemic myocardium. *Int J Cardiol* 1987; 15: 267–85.
38. Rosing DR, Kent KM, Maron BJ, Epstein SE. Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy. II. Effects on exercise capacity and symptomatic status. *Circulation* 1979; 60: 1208–13.
39. Bonow RO, Dilsizian V, Rosing DR et al. Verapamil-induced improvement in left ventricular diastolic filling and increased exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy: short- and long-term effects. *Circulation* 1985; 72: 853–64.
40. Figulla H, Gietzen F, Raiber M et al. DiDi Study Group. Diltiazem improves cardiac function and exercise capacity in patients with dilated cardiomyopathy. Results of the diltiazem in dilated cardiomyopathy trial. *Circulation* 1996; 94: 346–52.
41. Opie L. Calcium channel antagonists: part III. Use and comparative efficacy in hypertension and supra ventricular arrhythmias. Minor indications. In: LH Opie ed. *Clinical use of calcium channel antagonist drugs*. 2nd ed. Boston, Dordrecht, London: Kluwer Acad. Publishers 1990.
42. Roth A, Harrison E, Mitani et al. Efficacy and safety medium- and high-dose diltiazem alone and in combination with digoxin for control of heart rate at rest and during exercise in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 1986; 73: 316–24.
43. Cobbe SM. Using the right drug. A treatment algorithm for atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1997; 18 (Suppl. C): c33–9.
44. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ПКО, БНОВА и АССХ, 2012. / *Diagnostika i lechenie fibrillatsii predserdii. Rekomendatsii RKO, VNOA i ASSKh, 2012. [in Russian]*
45. Pozet N, Brasier J, Aissa A et al. Pharmacokinetics of diltiazem in severe renal failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24: 635–8.
46. Pérez-Maraver M, Carrera MJ, Micalí T et al. Renoprotective effect of diltiazem in hypertensive type 2 diabetic patients with persistent microalbuminuria despite ACE inhibitor treatment. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 70 (1): 13–9.
47. Hricik DE, Levine BS, Adrogue HJ et al. Evaluation of enalapril/diltiazem ER in hypertensive patients with coexisting renal dysfunction. Enalapril/Diltiazem ER in Hypertensive Renal Disease Group. *J Hum Hypertens* 1996; 10 (11): 769–74.
48. Triggle D. Sites, mechanism of action, and differentiation of calcium channels antagonists. *Am J Hypertens* 1991; 4: s422–9.
49. Ginsberg D, Pappas JE, Rofman BA et al. Once-daily dosing of sustained-release diltiazem capsules in mild-to-moderate hypertension. *J Am Osteopath Assoc* 1988; 88 (12): 1489–92.

Сведения об авторах

Барышникова Галина Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. семейной медицины ФГБУ УНМЦ Управления делами Президента РФ. E-mail: bargalan@mail.ru

Чорбинская Светлана Алексеевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. семейной медицины ФГБУ УНМЦ Управления делами Президента РФ

Степанова Ирина Ираклиевна – канд. мед. наук, доц. каф. семейной медицины ФГБУ УНМЦ Управления делами Президента РФ

— * —