

Применение блокаторов кальциевых каналов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией: фокус на дилтиазем

В.С.Задонченко¹, Г.Г.Шехян¹, А.А.Ялымов^{✉1}, А.М.Щикота¹, О.М.Шерстянникова², Э.У.Асымбекова²

¹ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

²ФГБНУ Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева. 121552, Россия, Москва, Рублевское ш., д. 135

В представленном обзоре дана характеристика гетерогенной группы лекарственных препаратов – блокаторов кальциевых каналов и, в частности, дилтиазема. Описаны основные механизмы действия блокаторов кальциевых каналов, а также эффективность и безопасность их применения при разных сердечно-сосудистых заболеваниях.

Ключевые слова: дилтиазем, фенилалкиламины, дигидропиридины, бензодиазепины, дифенилпиперазины, диариламинопропиламины, верапамил, циннаризин, бепридил, антагонисты кальция, блокаторы кальциевых каналов, предсердная тахикардия, вазоспастическая стенокардия, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, гипертрофия левого желудочка.

✉ayalymov@gmail.com

Для цитирования: Задонченко В.С., Шехян Г.Г., Ялымов А.А. и др. Применение блокаторов кальциевых каналов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией: фокус на дилтиазем. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 54–62.

The application of calcium channel blockers in patients with cardiovascular disease: focus on the diltiazem

V.S.Zadionchenko¹, G.G.Shehyan¹, A.A.Yalymov^{✉1}, A.M.Schikota¹, O.M.Sherstyannikova², E.U.Asymbekova²

¹A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

²A.N.Bakulev Scientific Centre of Cardiovascular Surgery. 121552, Russian Federation, Moscow, Rublevskoe sh., d. 135

The review shows the characteristics of heterogeneous group of drugs – calcium channel blockers and, in particular, diltiazem. We indicate the basic mechanisms of action of calcium channel blockers, as well as the safety and efficacy of their usage in case of different cardiovascular diseases.

Key words: diltiazem, phenylalkylamines, dihydropyridines, benzodiazepines, diphenylpiperazines, diarilaminopropylamines, verapamil, cinnarizine, bepridil, calcium antagonists, calcium channel blockers, atrial tachycardia, vasospastic angina pectoris, arterial hypertension, ischemic heart disease, chronic cardiac failure, left ventricular hypertrophy.

✉ayalymov@gmail.com

For citation: Zadionchenko V.S., Shehyan G.G., Yalymov A.A. et al. The application of calcium channel blockers in patients with cardiovascular disease: focus on the diltiazem. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 54–62.

Введение

Блокаторы кальциевых каналов (БКК) широко применяются в практике кардиолога. Особенно большую популярность они приобрели в последнее десятилетие. Эти препараты привлекают внимание по многим причинам, прежде всего благодаря выраженной гипотензивной, антиишемической, антиаритмической активности, отсутствию действия на обменные процессы и благоприятному профилю побочных эффектов. В большинстве случаев БКК служат важными гипотензивными средствами, причем показания к их применению можно расширить, включив в них сосудистый спазм, диастолическую дисфункцию, некоторые формы аритмии и ишемической болезни сердца (ИБС), профилактику ангиопатий, идиопатическую легочную гипертензию, а также болезнь Рейно и другую некардиологическую патологию. В последних исследованиях уделяется большое внимание возможному защитному действию БКК на такие органы-мишени, как сердце и почки, что может привести к еще большему расширению сферы их применения [1–3].

В данной статье рассматриваются разнообразные эффекты, показания к применению и использование БКК в целом и дилтиазема в частности при сердечно-сосудистых заболеваниях.

БКК применяются в кардиологии более 50 лет, их широкому использованию в клинической практике способствовали высокая антиишемическая и антиангинальная эффективность, а также хорошая переносимость, установленные в ходе крупных клинических исследований. Приоритет открытия соединений, селективно блокирующих направленный внутрь клетки ток ионов кальция, принадлежит A.Fleckenstein (1964 г.). Им же впервые был предложен в 1969 г. термин «антагонисты кальция» для обозначения фармакологических свойств препаратов, которые обладали одновременно коронарным вазодилатирующим и отрицатель-

ным инотропным эффектом [4]. Действие этих препаратов на миокард очень напоминало признаки дефицита кальция, описанные Ringer в 1882 г. [4, 5]. Первый представитель БКК – верапамил был синтезирован 21 мая 1959 г. доктором F.Dengel. В 1963 г. началось использование верапамила в клинике для лечения стенокардии. В 1970-е годы были созданы и начали применяться в клинике два других представителя БКК – нифедипин и дилтиазем. С этого времени БКК заняли прочные позиции в кардиологической практике. В течение последних нескольких лет происходит активное увеличение арсенала применяемых препаратов этого класса. Совершенствуются формы существовавших ранее препаратов, синтезируются новые химические соединения, пересматриваются показания для их применения.

БКК представляют собой весьма неоднородную группу лекарственных средств. Они отличаются по химической структуре, клиническому действию, терапевтической эффективности, фармакологическому профилю при сердечно-сосудистых заболеваниях, характеру побочного действия и противопоказаниям к применению (табл. 1–6). С функциональной точки зрения БКК можно разделить на две группы: дигидропиридиновые и недигидропиридиновые блокаторы рецепторов. Дигидропиридины характеризуются выраженным избирательным действием на сосуды, тогда как недигидропиридиновые средства сильнее влияют на миокард и обладают уникальным ингибирующим действием на ткань синусового и атриовентрикулярного (АВ) узлов.

Механизм действия и клинические эффекты БКК

Широкое внедрение в клиническую практику БКК привело к детальному изучению кальциевого гомеостаза. Было выявлено, что ионизированный кальций принимает участие в регуляции большинства внутриклеточных процессов (автоматизм клеток синусового узла – СУ, сокращение и

расслабление миокарда, инкреция, деление и рост клеток), имеет связывающее значение между экзогенными факторами и регуляторными внутриклеточными механизмами.

В основе регуляции физиологического ответа клеток сердечно-сосудистой системы лежит разная проницаемость клеточных мембран для ионов натрия, калия, кальция. Мембрана контролирует перемещение этих ионов с помощью ионных насосов (например, для натрия, калия), ионного обмена (в частности, обмен натрия на ионы кальция) и селективных ионных каналов (для ионов натрия, калия или кальция). Последние открываются в ответ на трансмембранную разность потенциалов или при связывании агонистов с рецепторами. Кальциевые каналы имеют следующие особенности: каждый канал пропускает около 30 тыс. ионов кальция в 1 с; селективность каналов относительна, так как по ним поступают также ионы натрия, бария, стронция, водорода; диаметр пор каналов 0,3–0,5 нм; вход ионов кальция по каналам после деполяризации клеточной мембраны происходит медленнее, чем вход ионов натрия, поэтому потенциалзависимые кальциевые каналы называют медленными в отличие от быстрых натриевых каналов [6, 7]. Функция каналов изменяется под влиянием разных неорганических (ионы кобальта, марганца, никеля) и органических ингибиторов (лекарственные препараты – ингибиторы кальциевых каналов). Выделяют шесть типов потенциалзависимых кальциевых каналов [7]. Наиболее важными в сердечно-сосудистой системе являются L- и T-типы. Каналы T- и L-типов обнаружены в миокарде, гладкой мускулатуре сосудов. T-каналы быстро инактивируются, и ток кальция через них незначителен. L-каналы инактивируются медленно, через них в клетку проникает большая часть внеклеточного кальция. L-каналы чувствительны к действию БКК, T- и N-каналы не имеют рецепторов для антагонистов кальция.

Кальциевые каналы L-типа состоят из 5 субъединиц: $\alpha 1$ и 2, β , γ и σ [7–9]. Основное значение имеет субъединица, выполняющая функцию кальциевого канала. Другие субъединицы играют стабилизирующую роль. На поверхности субъединицы имеются рецепторы, с которыми взаимодействуют БКК.

Ток ионов кальция через L-каналы формирует плато потенциала действия [7]. В СУ ионы кальция принимают участие в обеспечении функции водителя ритма, в АВ-соединении регулируют проведение возбуждения [10]. В гладкомышечной ткани каналы L-типа необходимы для электромеханического сопряжения процессов возбуждения и сокращения [4]. Блокирование медленных каналов БКК препятствует поступлению ионов кальция в клетку и угнетает или полностью блокирует сокращение без существенного влияния на потенциал действия, т.е. возбуждение разобщается с сокращением [10].

В движении ионов кальция в возбудимых клетках различают два цикла: экстра- и интрацеллюлярный. В результате экстрацеллюлярного цикла ионы кальция попадают внутрь клетки, связываются с белком тропонином и запускают внутриклеточный кальциевый цикл, во время которого из саркоплазматического ретикула высвобождаются ионы кальция, необходимые для сопряжения процессов возбуждения и сокращения в сердце – индуцируемое кальцием высвобождение кальция [7–9]. В гладкомышечных клетках (ГМК) сокращение начинается после связывания кальция с кальмодулином [7]. В кардиомиоцитах деполяризация мембраны запускает быстрое фазовое сокращение, которое коррелирует с активностью L-каналов. В сосудистых же клетках деполяризация мембраны индуцируется каскадом внутриклеточных процессов, следующих за активацией мембранных рецепторов гормонами и нейротрансмиттерами, что приводит к медленно развивающемуся и длительному тоническому сокращению ГМК [9].

T-тип каналов обнаружен в ГМК сосудов, включая коронарные, почечные и мозговые, но практически отсутствует

в кардиомиоцитах взрослых. Т-каналы выявляются лишь при гипертрофии миокарда или пролиферации ГМК сосудистой стенки [6, 7, 10]. Т-тип кальциевых каналов был обнаружен и в таких возбудимых тканях, как нейросекреторные клетки, иннервирующие вазомоторные центры в стволе мозга, корковый и мозговой слой надпочечников, юкстагломерулярный аппарат почек [11]. Подобно L-типу, каналы Т-типа открываются при деполяризации мембраны. Однако величина мембранного потенциала, при которой открываются Т-каналы, значительно меньше, чем потенциал, открывающий L-каналы, они одинаково проницаемы для ионов кальция и бария и быстро инактивируются. В гладкой мускулатуре Т-каналы играют роль в поддержании сосудистого тонуса. Кроме того, Т-каналы играют важную роль в пейсмекерной активности СУ и проведении импульса [10].

Каналы N-типа есть только в мембранах нейронов. Кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов имеют малый запас кальция в саркоплазматическом ретикулуме, поэтому будут особенно чувствительными к блокаде трансмембранного тока кальция.

Количество кальция и кинетика его проникновения в цитозольное пространство обуславливают скорость и силу сокращения кардиомиоцитов, а кинетика диссоциации кальция с регуляторными белками – скорость расслабления в диастолу. В терапевтических дозах БКК не вызывают полной блокады кальциевых каналов, так как это несовместимо с жизнью, а только нормализуют трансмембранный ток кальция, который увеличен при патологических состояниях. БКК блокируют поступление кальция в клетку, снижая превращение связанной с фосфатами энергии в механическую работу, и уменьшают таким образом способность мышечного волокна (миокардиального или в сосудах) развивать механическое напряжение. Результатом перечисленного является расслабление мышечного волокна, что обуславливает появление на органном уровне целого ряда явлений. Так, действие БКК на стенку коронарных артерий ведет к их расширению (вазодилатационный эффект), а влияние на периферические артерии – к снижению системного артериального давления – АД (за счет уменьшения периферического сопротивления). Перегрузка кардиомиоцитов ионами кальция в значительной степени ответственна за повреждение митохондрий в ишемизированном миокарде. Снижение количества кальция, поступающего к сократительной системе, приводит к уменьшению расщепления аденозинтрифосфата (АТФ), расхода энергии на сокращение и потребности миокарда в кислороде. В условиях ишемии и гипоксии БКК, предотвращая перегрузку кальцием, оказывают защитное действие на миокард – предупреждают функциональные и структурные повреждения кардиомиоцитов. Эти свойства БКК уменьшают неблагоприятные последствия ишемии миокарда, восстанавливают нарушенный баланс между потребностью миокарда в кислороде и

его доставкой. Блокирование кальциевого поступления в тромбоциты угнетает их агрегацию. Имеются также данные и об антиатеросклеротическом действии БКК. Другие экстракардиальные эффекты БКК – снижение давления в легочной артерии в сочетании с дилатацией бронхов, воздействие на мозговое кровообращение; несколько особняком стоят антиаритмические свойства.

Классификация БКК

БКК делятся на 4 основные группы с несколько различающимися гемодинамическими эффектами, внутри этих групп выделяются препараты I и II поколения. У последних больше продолжительность действия (их принимают не 3–4, как препараты I поколения, а только 1–2 раза в сутки), они действуют на разные органы более специфично и дают меньше побочных эффектов.

Производные фенилалкиламина (группа верапамила). У препаратов данной группы (см. табл. 1) сильно выражено влияние на проводящую систему сердца, а именно на СУ, где деполяризация клеточных мембран зависит от входа ионов кальция, и на АВ-соединение, в котором для развития потенциала действия имеет значение вход ионов кальция и натрия. Они практически не влияют на проводящую систему желудочков, где деполяризация обусловлена входом ионов натрия. БКК данной группы отчетливо уменьшают частоту сердечных сокращений (ЧСС), а действие на сосуды у них выражено гораздо слабее. Создан препарат верапамила замедленного действия – верапамил SR (Sustained Release).

Производные бензодиазепина (группа дилтиазема). Эти препараты (см. табл. 2) примерно в равной мере влияют на сердце и сосуды, но несколько слабее, чем группа нифедипина. Создан препарат дилтиазема замедленного действия – дилтиазем SR.

Производные дигидропиридина (группа нифедипина). У этих препаратов, номенклатура которых представлена в табл. 3, преобладает влияние на гладкие мышцы сосудов, они меньше влияют на проводящую систему сердца и сократимость миокарда – СМ; нимодипин отличается тем, что оказывает преимущественное расширяющее влияние на сосуды головного мозга и применяется при нарушениях мозгового кровообращения. В последнее время созданы препараты нифедипина длительного действия – нифедипин ретард и нифедипин GITS (Gastrointestinal Therapeutic System).

Производные дифенилпиперазина (группа циннаризина). В терапевтических дозах препараты данной группы (см. табл. 4) оказывают расширяющее действие преимущественно на сосуды головного мозга, поэтому применяются в основном при нарушениях мозгового кровообращения, мигрени, вестибулярных расстройствах. Влияние рассматриваемых БКК на сосуды других бассейнов, а также на сердце незначительно и существенного клинического значения не имеет.

В 1996 г. Т.Тою-Ока и W.Nayler рекомендовали классификацию БКК, в которой была отображена **эволюция создания этих лекарственных препаратов** (см. табл. 5). В основу данной классификации положены: химическая структура, от которой зависят фармакологические эффекты препарата, а также фармакокинетика БКК [2, 11, 12].

Лекарственные формы БКК пролонгированного действия подразделяются на две подгруппы: к подгруппе Ia относят препараты, продление эффекта которых осуществляется за счет помещения препарата в специальную таблетку или капсулу, обеспечивающую замедленное высвобождение препарата. К подгруппе Ib относят препараты, продление эффекта которых осуществляется за счет способности более длительно циркулировать в крови [13].

В 1997 г. Б.А.Сидоренко и соавт. [14] рекомендовали современную классификацию БКК, в которой учитывались возможность этих препаратов влиять на L-, T- и R-типы

Таблица 1. Производные фенилалкиламина

Поколение	Международное непатентованное наименование	Торговые наименования
I	Верапамил	Изоптин, Финоптин, Веракард, Веранорм
II	Галлопамил	Прокурор

Таблица 2. Производные бензодиазепина

Поколение	Международное непатентованное наименование	Торговые наименования
I	Дилтиазем	Дилтиазем Ланнахер, Дилзем, Дильрен, Кардил
II	Клентиазем	

кальциевых каналов и наличие дополнительных свойств (см. табл. 6).

Очень важной для клинициста является классификация БКК, разделяющая все препараты на две большие подгруппы, исходя из их влияния на тонус симпатической нервной системы. Первая подгруппа – так называемые **замедляющие пульс БКК** (или недигидропиридиновые антагонисты кальция). К ним фактически относятся два препарата – верапамил и дилтиазем. Вторая подгруппа – **увеличивающие пульс БКК**, или дигидропиридины [13, 15].

Общая характеристика БКК

К **I поколению БКК** относятся нифедипин, верапамил и дилтиазем. Все эти препараты были получены в 1960-х годах и сохраняют свое значение до настоящего времени. Три основных препарата этой группы существенно отличаются по химическому строению, местам связывания на кальциевых каналах, а также по тканевой сосудистой специфичности.

Так, избирательность дигидропиридиновых БКК нифедипина и амлодипина в отношении сосудов в 10, фелодипина и исрадипина – в 100, а нисолдипина – в 1000 раз больше, чем в отношении миокарда, по сравнению с верапамилом и дилтиаземом [1, 2]. Дигидропиридиновые БКК обладают менее выраженным кардиодепрессивным действием и не влияют на СУ и АВ-узел. Снижение постнагрузки и коронарная вазодилатация наиболее выражены в этой группе. Короткодействующий нифедипин используется сегодня в основном для купирования гипертонических кризов, в то время как другие пролонгированные формы нифедипина в числе других БКК рекомендуются для длительного лечения больных с ИБС и артериальной гипертензией (АГ).

Производные дифенилалкиламина (группа верапамила) и бензодиазепина (группа дилтиазема) оказывают влияние как на сосуды, так и на сердце. Они угнетают автоматизм СУ, удлиняют АВ-проводимость, повышают рефрактерность АВ-соединения, снижают СМ, уменьшают периферическое сосудистое сопротивление и предупреждают спазм коронарных артерий. Препараты этих групп снижают ЧСС, для верапамила и дилтиазема более характерен отрицательный инотропный эффект [15]. Недигидропиридиновые БКК описываются как обладающие частотнозависимым эффектом: чем более часто открываются кальциевые каналы, тем лучше проникновение недигидропиридиновых БКК к местам связывания [3, 15]. Это объясняет их влияние на ткани АВ-узла при пароксизмальных тахикардиях. Таким образом, БКК группы верапамила и дилтиазема обладают антиангинальным, антиаритмическим и гипотензивным действием.

Однако кратковременность действия препаратов I поколения требовала многократного их приема в течение суток, что создавало неудобства пациентам. Прием БКК короткого действия сопровождался большим размахом терапевтической концентрации препаратов в плазме, вызывающим «пики» и «спады», что приводило к неустойчивости вазодилатирующего эффекта и сопровождалось рефлекторной нейругуморальной активацией. В результате наблюдалось повышение вариабельности АД и ЧСС, а суточная кривая АД напоминала зубья пилы. Эти моменты заслуживают особого внимания, так как тахикардия и вариабельность АД являются независимыми факторами риска прогрессирования осложнений АГ. Кроме того, при применении БКК I поколения у пожилых пациентов может реализоваться их прямое отрицательное инотропное действие с последующим угнетением функции миокарда [11].

Вероятно, эти обстоятельства и обусловили поиски возможностей создания препаратов пролонгированного действия, что могло бы привести к однократному, максимум двукратному приему препарата. Это стремление привело к созданию в 1980-х годах **БКК II поколения**, которые обладают большей продолжительностью действия, хорошей пе-

реносимостью, тканевой специфичностью, селективностью.

Препараты II поколения представляют собой разные лекарственные формы:

- 1) с замедленным высвобождением – retard или slow-release (в виде таблеток и капсул);
- 2) с двухфазным высвобождением (rapid-retard);
- 3) терапевтические системы 24-часового действия (система GITS).

БКК II поколения отличаются улучшенным фармакокинетическим профилем и более высокой вазоселективностью. По сравнению с препаратами I поколения для них характерны более продолжительный период полувыведения – $T_{1/2}$ (для БКК I поколения составляет 4–6 ч, II поколения – 12–24 ч), большая продолжительность действия, более плавное нарастание концентрации препарата в плазме крови (отсутствие пикообразного изменения концентрации), более отсроченное начало действия и время появления максимального эффекта. В практическом плане это обуславливает тот факт, что БКК II поколения лишены многих побочных эффектов препаратов I поколения, прежде всего связанных с рефлекторной активацией симпатoadренальной системы, а также имеют более удобный для пациента режим дозирования (1–2 раза в сутки). Препараты дилтиазема пролонгированного действия расширяют коронарные артерии и артериолы (в том числе в ишемизированных участках миокарда) и предотвращают развитие спазма коронарных артерий. Таким образом, препараты дилтиазема улучшают снабжение миокарда кислородом при уменьшении потребности в нем, что позволяет применять их при лечении стенокардии [1–3, 11, 12].

Новые БКК имеют лучшие свойства, чем БКК I поколения. Так, галлопамил имеет более продолжительное действие, чем верапамил. Производный бензодиазепина клентиазем в 4 раза сильнее, чем дилтиазем, и его антиангинальный эффект более длительный. Более выраженная вазоселективность выявлена среди дигидропиридиновых производных (фелодипин → амлодипин → нифедипин). Препарат нимодипин имеет более высокую чувствительность к мозговым артериям, нисолдипин – к коронарным артериям, фелодипин одинаково воздействует на коронарные сосуды и периферические артерии. Среди БКК с другой химической структурой заслуживает внимания монотепил, поскольку

Таблица 3. Производные дигидропиридины

Поколение	Международное непатентованное наименование	Торговые наименования
I	Нифедипин	Коринфар, Фенигидин, Адалат, Кордафен, Кордипин, Кордафлекс
	Амлодипин	Норваск, Нормодипин, Стамло, Амловас, Амлодис, Амлодин
	Исрадипин	Ломир
	Лацидипин	Лаципил
	Фелодипин	Плендил
II	Никардипин	Нердипин, Локсен
	Нитрендипин	Нитрепин, Байпресс, Люсопресс
	Риодипин	Форидон
	Нисолдипин	Сискор
	Нимодипин	Нимотоп, Дилцерен

Таблица 4. Производные дифенилпиперазина

Поколение	Международное непатентованное наименование	Торговые наименования
I	Циннаризин	Стугерон
II	Флунаризин	Номигрейн

Таблица 5. Классификация БКК (Т.Тойо-Ока, W.Nayler)

Препарат	I поколение	II поколение		III поколение
		IIa	IIb	
Дигидропиридины	Нифедипин	Нифедипин GITS Фелодипин ER Никардипин ER	Фелодипин Нисолдипин Исрадипин Нимодипин	Амлодипин Лацидипин Лерканидипин S-амлодипин
Фенилалкиламины	Верапамил	Верапамил SR	Галлопамил Анипамил Тиапамил	
Бензодиазепины	Дилтиазем	Дилтиазем SR	Клентиазем	

Примечание. ER – Extended Release.

этот препарат имеет свойства α_1 -адреноблокатора (АБ) с выраженными вазодилатирующими эффектами и четким гиполипидемическим и антисклеротическим действием. К положительным характеристикам БКК II поколения относят и новые дополнительные свойства, например антиагрегантную активность в отношении тромбоцитов (трапидил).

Несмотря на то что с появлением БКК II поколения связан несомненный прогресс в эффективности и безопасности, актуальной проблемой было создание более совершенных препаратов. Требованием к **БКК III поколения** стало равномерное высвобождение активного вещества на фоне равномерно выраженного (включая ранние утренние часы) и более продолжительного действия. При разработке новых препаратов стояли задачи улучшения органопротективных характеристик, а также безопасности в группе высокого риска и при взаимодействии с другими широко применяемыми препаратами.

В настоящее время в группу БКК III поколения входят три препарата из группы производных дигидропиридина – амлодипин, лацидипин и лерканидипин (см. табл. 5). От других представителей класса они отличаются уникальным способом взаимодействия с высокоаффинными специфическими связывающими участками в комплексах кальциевых каналов и большой продолжительностью действия. Эталонным препаратом дигидропиридиновых БКК III поколения абсолютное большинство исследователей считают амлодипин, который отличается высокой эффективностью, минимальным для представителей своего класса количеством побочных эффектов, сверхдлительным действием (на протяжении более 24 ч).

Синтезирован единственный левовращающий изомер амлодипина – S-амлодипин, который сохраняет все позитивные эффекты на сердечно-сосудистую систему рацемической формы амлодипина, но в очень незначительном числе случаев вызывает неблагоприятные побочные эффекты в виде периферических отеков. Кроме этого, имеется еще один периферический эффект препарата в виде меньшей метаболической нагрузки на печень, потому что нет необходимости метаболизировать ненужный R-изомер. Было показано, что новая форма препарата обладает высокой клинической эффективностью при половинной дозе в сравнении с рацемической формой амлодипина.

Фармакокинетика и фармакодинамика БКК

БКК активно связываются с белками и в разной степени подвергаются эффекту первого прохождения. Их биодоступность варьирует в широких пределах – от 20 до 90% [11]. Данные о фармакокинетике БКК разных групп приведены в табл. 7.

Новые лекарственные формы обеспечивают постоянную концентрацию препарата в крови и длительное действие. Фармакокинетика некоторых БКК зависит от возраста больных и сопутствующей патологии. Клиренс нифедипина, верапамила, дилтиазема, амлодипина и фелодипина может снижаться у лиц старших возрастных групп [11].

Основные фармакологические эффекты БКК представлены в табл. 8. Все БКК уменьшают постнагрузку, снижение системного сосудистого сопротивления и среднего давления в аорте после приема нифедипина выражено значительно больше, чем после верапамила и дилтиазема, и сопровождается существенным увеличением ЧСС. Соответственно степени уменьшения постнагрузки увеличиваются фракция изгнания, сердечный и ударный индекс левого желудочка.

БКК отчетливо улучшают диастолическую функцию левого желудочка, особенно связанную с ишемией миокарда [6]. Существует несколько гипотез, объясняющих предупреждение дисфункции левого желудочка у больных с ИБС под влиянием дилтиазема. Эти БКК могут уменьшать распространенность хронической ишемии миокарда, увеличивая коронарный кровоток (КК) за счет прямого влияния на гладкую мускулатуру сосудистой стенки или усиления коллатерального кровотока. Такой механизм наиболее вероятен у тех больных, у которых ишемия в большей степени связана с вазоконстрикторными реакциями сосудов, чем с фиксированной обструкцией.

Другим механизмом предупреждения ишемической дисфункции левого желудочка является улучшение фазы релаксации за счет уменьшения постнагрузки. Это приводит к снижению напряжения миокарда и уменьшению потребности его в кислороде. Наконец, прямой эффект БКК при улучшении диастолической функции может быть обеспечен за счет подавления сократительной активности миокарда и, таким образом, сохранения АТФ в сердечной мышце. Уменьшение потребности в АТФ прямо коррелирует со снижением тока кальция через медленные каналы в ранних ста-

Таблица 6. Классификация БКК (Б.А.Сидоренко и соавт.)

Химическая группа	Без дополнительных свойств	С дополнительными свойствами
Фенилалкиламины	Верапамил, галлопамил, анипамил	Тиапамил (блокатор Na-каналов), фалипамил (ингибитор СУ)
Бензодиазепины	Дилтиазем, клентиазем	
Дигидропиридины	Нифедипин, исрадипин*, лацидипин, нимодипин, фелодипин	Нигульдипин (открывает К-каналы)
Другая химическая структура	Дипротевин, мибефрадил**	Бепридил (блокатор Na-K-каналов), монатебил (α_1 -АБ)

*Обладает свойствами блокировать кальциевые каналы R-типа, действуя на выделение эндотелийрасслабляющего фактора и эндотелина-1;

**обладает свойством блокировать кальциевые каналы R-типа, действуя на СУ и АВ-проводимость.

Таблица 7. Фармакокинетика разных групп БКК

Показатели	Верапамил	Дилтиазем	Нифедипин	Мибефрадил
T _{1/2} , ч	4,5–12	5–7 (SR)	4–7	17–25
Биодоступность, %	20–30	40	35	90
Метаболизм	В печени активные метаболиты	В печени активные метаболиты	В печени неактивные метаболиты	В печени неактивные метаболиты
Экскреция	Почки	Почки	Почки	Печень (75%)
Эффект пищи	Биодоступность снижается	Биодоступность снижается	Нет влияния	Нет влияния
Возраст	T _{1/2} может возрастать	T _{1/2} может возрастать	T _{1/2} может возрастать	Нет влияния

дних ишемии миокарда. Такая возможность предполагается лишь для верапамила и дилтиазема [3].

Следовательно, БКК обладают кардиопротекторным эффектом, который реализуется через улучшение перфузии миокарда, уменьшение потребности миокарда в кислороде, уменьшение образования свободных радикалов и перегрузки кардиомиоцитов ионами кальция, что приводит к регрессированию гипертрофии и клинического повреждения миокарда левого желудочка.

Показания к применению БКК при сердечно-сосудистых заболеваниях

Бессимптомная ишемия

Все антагонисты кальция оказывают благотворное терапевтическое действие, устраняя эпизоды бессимптомной ишемии миокарда. В сравнительных исследованиях продемонстрирована более высокая, чем у дигидропиридинов, эффективность недигидропиридиновых препаратов (дилтиазем) [1, 3]. Дилтиазем оказался более эффективным при лечении бессимптомной ишемии, что, по всей вероятности, обусловлено двойным антиишемическим действием: за счет урежения ЧСС (уменьшение потребности миокарда в кислороде) и коронарной вазодилатации (увеличение коронарного кровотока).

В исследовании ACIP (Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot) было установлено, что медленно высвобождающийся нифедипин с атенололом и дилтиазем с динитратом изосорбида подавляют бессимптомную ишемию [3, 15].

Вазоспастическая стенокардия

Все антагонисты кальция, и особенно дилтиазем, имеют важное значение в терапии нарушений вазомоторной функции коронарных сосудов, особенно при вариантной стенокардии, или стенокардии Принцметала [3]. Дилтиазем снижает количество и длительность ишемических приступов при вариантной стенокардии. Дилтиазем также эффективен у пациентов со стабильной стенокардией, в основе которой лежат вазомоторные нарушения [3, 11, 15]. Кроме того, большинство кардиологов при проведении инвазивных методов используют БКК для предупреждения спазма сосудов до, во время и после коронарной ангиопластики. Все более широкое применение находит внутривенное введение

верапамила при манипуляциях на коронарных сосудах, в частности при ротационной атерэктомии.

Стабильная стенокардия

Все БКК, включая дилтиазем, дают хороший эффект при назначении больным со стабильной стенокардией. Они не только снижают тяжесть клинической симптоматики, но и улучшают объективные показатели ишемии при тестировании на беговой дорожке, уменьшают изменения сегмента ST при ЭКГ-мониторировании, усиливают кровоток в коронарных артериях и улучшают нарушенную вследствие ишемии функцию желудочков [2, 3, 11, 14], а при использовании недигидропиридиновых препаратов снижают ЧСС. Для устранения ишемических симптомов редко используется монотерапия. Сравнительная эффективность БКК при стабильной стенокардии оценивалась в исследованиях TIBET и APSIS (Angina Prognosis Study in Stockholm) [3]. В исследовании TIBET проводилось сопоставление эффективности длительно действующей формы нифедипина и атенолола при терапии в течение 6 нед. В исследовании APSIS верапамил сравнивали с метопрололом при длительности наблюдения на протяжении более 3 лет. В обоих случаях эффективность, безопасность и переносимость БКК и β-АБ оказались одинаковыми. В исследовании TIBET не наблюдалось сколько-нибудь выраженного синергетического действия использовавшихся препаратов. Ни одно из исследований по изучению БКК или β-АБ в лечении стабильной стенокардии не выявило их заметного влияния на смертность больных, как и на другие оценивавшиеся конечные точки наблюдения, такие как бессимптомная ишемия, так же как и не определило преимуществ той или иной формы медикаментозной терапии [8, 15].

Нестабильная стенокардия

Исследования БКК при нестабильной стенокардии дали противоречивые результаты [3, 8]. Большинство антагонистов кальция, в том числе нифедипин, дилтиазем, верапамил, амлодипин и фелодипин, оказались эффективными средствами лечения нестабильной стенокардии. Muller и соавт. показали, что терапия нифедипином не имеет преимуществ перед другими обычными способами лечения нестабильной стенокардии. В исследовании методом двойного

Таблица 8. Фармакологические эффекты БКК

Препарат	ЧСС		Проведение		СМ	ПВ	СВ	КК	MVO ₂
	Острый эффект	Хронический эффект	СА	AB					
Дилтиазем	↓↔	↓	↓	↓	↓	↑	V	↑	↓
Дилтиазем SR	↓	↓	↓	↓	↓	↑	V	↑	↓
Верапамил	↓	↓	↓	↓	↓↓	↑	V	↑	↓↓
Верапамил SR	↓	↓	↓	↓	↓↓	↑	V	↑	↓↓
Нифедипин	↑↑	↑	↔	↔	↓	↑↑	↑↔	↑	↓
Нифедипин GITS	↑↔	↔	↔	↔	↓	↑↑	↔	↑	↓
Амлодипин	↑↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↑	↓
Фелодипин	↑↔	↔	↔	↔	↔	↑↑	↑	↑	↓
Мибефрадил	↓	↓	↓	↓	↔	↑	↔	↑	↓

Примечание. СА – синоатриальное проведение, ПВ – периферическая вазодилатация, СВ – сердечный выброс, MVO₂ – потребность миокарда в кислороде, ↑ – повышение, ↓ – снижение, ↔ – без изменений, V – вариабельные.

слепого контроля с использованием плацебо, которое проводилось Gersteinblith и соавт., было отмечено меньше случаев внезапной смерти, инфаркта миокарда и хирургических операций аортокоронарного шунтирования у больных с нестабильной стенокардией, которые получали нифедипин в сочетании с β -АБ и нитратами [3].

Точно так же комбинация β -АБ и нифедипина уменьшала вероятность инфаркта миокарда и рецидивирующей ишемии в крупномасштабном исследовании больных, поступивших в клинику с диагнозом «нестабильная стенокардия». В то же время есть сведения, что монотерапия нифедипином повышает риск острого инфаркта миокарда. Еще два небольших исследования показали, что монотерапия дилтиаземом или пропранололом оказывает одинаковое действие, проявляющееся в уменьшении частоты неприятных ощущений в области грудины у больных с нестабильной стенокардией [8, 9]. Применение сочетанной терапии (β -АБ с антагонистами кальция или нитратами) оказалось вполне оправданным, так как позволяет достигнуть желаемого терапевтического результата при нестабильной стенокардии, а именно: уменьшить тяжесть клинических симптомов и предотвратить дальнейшее прогрессирование ишемии миокарда.

Инфаркт миокарда

Результаты применения БКК после перенесенного инфаркта миокарда зависят от типа того или иного препарата, сроков его введения и типа инфаркта миокарда. БКК относительно противопоказаны при остром инфаркте миокарда, и их следует назначать только при наличии определенных показаний к применению (например, для контроля ЧСС при мерцательной аритмии дилтиаземом).

В исследованиях MDPIT (Multicenter Diltiazem Post-Infarction Trial) и DAVIT II (The Danish Verapamil Infarction Trial II) лечение больных, перенесших инфаркт миокарда при отсутствии сердечной недостаточности, недигидропиридиновыми препаратами (дилтиазем и верапамил) позволило снизить частоту смертности и нефатальных повторных инфарктов.

Gibson и соавт. установили, что раннее лечение дилтиаземом в течение 3 дней после инфаркта миокарда без изменения зубца Q на 51% понижало частоту ранних инфарктов и на 50% – частоту постинфарктной стенокардии. В другом исследовании частота смерти и повторных нефатальных инфарктов в течение года после начала терапии дилтиаземом уменьшалась на 40%. Более целенаправленное исследование CRIS не выявило существенных различий в уровне общей смертности и частоте повторных инфарктов между контрольной группой и группой, получавшей лечение верапамилом на протяжении двухлетнего периода наблюдения [3, 14].

Артериальная гипертензия

Многочисленные исследования показали, что БКК обладают гипотензивной активностью и не вызывают многие побочные эффекты, которыми сопровождается действие диуретиков и β -АБ. Тесная связь между АГ и гипертрофией желудочков, а также последствия этих расстройств (инфаркт миокарда и сердечная недостаточность) объясняют упорные попытки снизить систолическое и диастолическое АД и заставляют рассматривать если не устранение, то стабилизацию гипертрофии левого желудочка как конечную цель терапии. Все используемые в настоящее время БКК понижают систолическое и диастолическое АД. Кроме того, при применении на протяжении достаточно длительного периода эти препараты уменьшают массу миокарда левого желудочка [2, 3].

Все длительно действующие препараты, такие как дилтиазем, нифедипин, верапамил, амлодипин, фелодипин и мибеградил, успешно применяются для снижения АД [2, 3, 14, 15]. Предназначенные для однократного приема, они

Таблица 9. Кардиотропные эффекты БКК

Эффект	Нифедипин	Дилтиазем	Верапамил
Коронарные сосуды:			
Тонус	–	–	–
Просвет	+++	++	++
Дилатация периферических сосудов	+++	+	++
ЧСС	++	–	–
Сократимость	0/+	0/–	0/–
АВ-проводимость	0	–	–
Эффективный рефрактерный период АВ-соединения	0	–	–
Примечание: «+» – увеличение, «–» – уменьшение, 0 – отсутствие влияния.			

всегда действуют лучше других гипотензивных средств. Как дигидропиридиновые, так и недигидропиридиновые соединения превосходят диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и β -АБ по эффективности контроля кровяного давления, низкой частоте побочных эффектов и простоте выполнения больными предписанного режима терапии. Эти свойства способствовали расширению сферы их применения: они показаны пациентам с нарушенной функцией левого желудочка и ИБС.

Суправентрикулярные нарушения ритма сердца

У больных с суправентрикулярными тахикардиями (АВ-узловые реципрокные, ортодромные тахикардии) верапамил и дилтиазем являются препаратами выбора для купирования пароксизмов (90% эффективности). У больных с фибрилляцией и трепетанием предсердий эти БКК влияют на АВ-проводимость, уменьшают ЧСС, что оказывает позитивное действие на сердечную гемодинамику [1, 11].

Нарушение диастолической функции

Поток ионов кальция через клетки миокарда может играть роль в ухудшении наполнения в фазе диастолы, изменениях чувствительности и расслаблении левого желудочка у пациентов с ИБС. Наибольшей эффективностью при лечении нарушений диастолической функции обладают верапамил и дилтиазем благодаря их отрицательному инотропному и хронотропному действию. Больные с тяжелыми формами диастолической дисфункции, которая имеет место, например, при гипертрофической кардиомиопатии, реагируют на терапию дилтиаземом в сочетании с дизопирамидом и β -АБ. Дилтиазем в значительно большей степени, чем нифедипин, улучшает показатели диастолического наполнения левого желудочка у больных со стабильной стенокардией [12, 14, 15].

Нарушения систолической функции

Дигидропиридины I поколения не оказывают видимого благотворного действия при сердечной недостаточности. С другой стороны, больным с умеренной и тяжелой формами сердечной недостаточности противопоказаны недигидропиридиновые препараты, а дилтиазем усугубляет состояние больных с сердечной недостаточностью после перенесенного инфаркта миокарда. В то же время исследование DiDi показало, что терапия дилтиаземом на протяжении 24 мес не оказывала отрицательного действия на выживаемость больных, одновременно улучшала функции сердца, переносимость физических нагрузок и субъективное состояние пациентов по сравнению с больными контрольной группы. В настоящее время проводится оценка терапевтической эффективности и влияния на смертность БКК II поколения.

Результаты исследования PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study) свидетельствуют, что

Таблица 10. Основные показания к применению БКК

Заболевания/состояния	Верапамил	Нифедипин	Дилтиазем
Вазоспастическая стенокардия	+++	+++	+++
Пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия	+++	–	++
Мерцательная аритмия	++	–	++
АГ		+++	+

Примечание: «+» – применяется, «–» – не используется.

амлодипин уменьшает частоту внезапной смерти, а также частоту летальных исходов у больных с нарушением насосной функции сердца при ишемической кардиомиопатии, но не оказывает существенного положительного или отрицательного действия у больных с ИБС [2, 12].

В исследовании DiDi только дилтиазем не вызывал нежелательного усиления нейрогуморальной активации в сравнении с плацебо-группой [1, 15]. Результаты достаточно продолжительных наблюдений свидетельствуют о безопасности применения дилтиазема у больных с хронической сердечной недостаточностью. Однако до сих пор не выработаны строгие показания к применению этих лекарственных средств для сердечной недостаточности (табл. 9).

Дополнительные показания к применению БКК

Первичная легочная гипертензия

Терапия вазодилататорами с целью снижения давления в легочной артерии и уменьшения резистентности легочных сосудов составляет основу лечения первичной легочной гипертензии и служит подготовительным этапом к пересадке сердца и легких. Высокие дозы дилтиазема значительно уменьшают тяжесть клинической симптоматики и повышают выживаемость больных. У больных, отреагировавших на терапию высокими дозами этих лекарственных средств, вероятность выживания на протяжении 5 лет составила 95% [15].

Реноваскулярная гемодинамика

БКК улучшают почечное кровообращение, несмотря на снижение перфузионного давления в результате нормализации АД. Этот эффект реализуется путем прямого действия на сосудистый тонус и непрямого – блокирование вазоконстрикторного действия эндотелина-1 и ангиотензина II. БКК улучшают натрийурез, практически не изменяют уровень калия и магния плазмы крови [1, 3, 11, 14].

Некоторым БКК свойственно антисклеротическое действие на почечную паренхиму. Этот эффект реализуется путем торможения влияния фактора роста, уменьшения пролиферации фибробластов. Среди БКК антисклеротическим действием обладают лерканидипин, фелодипин и дилтиазем. Продолжительное применение дилтиазема уменьшает протеинурию. Установлено, что производные бензодиазепина длительного действия обнаруживают больший антипротеинурический эффект, чем дигидропиридиновые производные. Дилтиазем успешно используется у диализных больных, особенно в сочетании с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Применение дилтиазема может продлить выживание трансплантированной почки [3].

Липидный обмен и атеросклероз

Применение нифедипина, верапамила, дилтиазема и фелодипина на холестериновой модели атеросклероза у лабораторных животных сопровождалось подавлением образования атеросклеротических бляшек [1–3, 11, 12, 14]. В исследовании INTACT было четко показано, что у больных с ИБС, получавших нифедипин, вероятность развития новых стенозов была ниже, чем при использовании нитратов или β-АБ. В ходе двухлетнего наблюдения за больными, перенесшими пересадку сердца, было установлено, что дилтиазем предотвращает развитие ИБС.

Установлено также благоприятное действие БКК при наличии процессов рестенозирования после хирургического вмешательства на коронарных сосудах. Обобщенные данные 5 исследований с использованием плацебо (в 3 из них применялся дилтиазем, в 1 – нифедипин и еще в 1 – верапамил) свидетельствуют о благоприятной тенденции в изменении состояния больных в 4 изученных группах. Метаанализ 5 указанных работ свидетельствует о значительном уменьшении риска рестенозирования у больных, получавших БКК, по сравнению с пациентами контрольной группы [15].

Показания к назначению БКК (табл. 10)

Дилтиазем назначают при терапии:

- 1) АГ;
- 2) изолированной систолической гипертензии у лиц преклонного возраста;
- 3) АГ и наличии сопутствующих состояний (сахарный диабет, бронхиальная астма, заболевание почек, подагра, дислипидопроteinемия);
- 4) ИБС: стабильная стенокардия напряжения, вазоспастическая стенокардия;
- 5) ИБС с наджелудочковыми нарушениями ритма;
- 6) инфаркте миокарда без зубца Q;
- 7) ИБС при наличии сопутствующих состояний (сахарный диабет, бронхиальная астма, подагра, язвенная болезнь желудка, дислипидопроteinемия);
- 8) ИБС в комбинации с АГ;
- 9) купировании пароксизмов суправентрикулярных тахикардий (тахикардии с узким QRS-комплексом менее 0,12 с);
- 10) уменьшении ЧСС при пароксизмах фибрилляции и трепетания предсердий;
- 11) наличии противопоказаний или плохой переносимости β-АБ – БКК как альтернативная терапия.

Взаимодействие БКК с препаратами других групп

Нерациональные и опасные комбинации: нельзя сочетать БКК с хинидином, новокаиномидом и сердечными гликозидами (прежде всего это касается группы верапамила и дилтиазема), поскольку резко снижается ЧСС, возрастает риск АВ-блокады. Не следует комбинировать верапамил или дилтиазем с β-АБ (пропранололом, пиндололом, окспренололом и др.), особенно при внутривенном введении, так как возможно резкое угнетение работы сердца. Другие БКК,

Таблица 11. Побочные эффекты БКК

Побочный эффект	Верапамил	Дилтиазем	Нифедипин
Головная боль	+	+	++
Головокружение	+	+	++
Сердцебиение	–	–	++
Покраснение кожи	–	–	++
Гипотензия	+	+	++
Отек ног	–	–	++
Брадикардия	+	+	–
Нарушение АВ-проводимости	+	+	–
Запор	++	–/+	–

Таблица 12. Противопоказания к назначению БКК

Заболевание/состояние	Дилтиазем	Нифедипин	Верапамил
Аортальный стеноз	+	+	+
Нарушения АВ-проводимости	+	–	+
Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта	+	–	+
Недостаточность кровообращения	+	+	+
Гипотензия	+	+	+
Синдром слабости СУ	+	–	+
Синусовая брадикардия	+	–	+

особенно препараты группы нифедипина, при введении внутрь можно сочетать с β -АБ в малых дозах. Верапамил усиливает токсическое влияние карбамазепина на центральную нервную систему. Вследствие ускорения разрушения в печени снижается эффект БКК при одновременном назначении фенотербала, рифампицина. Концентрация свободной фракции разных БКК в крови повышается при сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами, сульфаниламидными препаратами, диазепамом. Это фармакокинетическое взаимодействие может привести к усилению нежелательных эффектов БКК. Во время лечения БКК нельзя употреблять алкоголь.

Рациональные комбинации: дилтиазем хорошо сочетается с диуретиками, апрессинном, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами ангиотензиновых рецепторов, нитратами, противодиабетическими препаратами.

Побочные эффекты

Частота проявления побочных эффектов (табл. 11) наибольшая при лечении нифедипином (приблизительно 20%) и значительно меньше при использовании дилтиазема и верапамила (у 5–8% больных).

Из всей группы побочных действий при приеме БКК следует особо выделить появление отеков лодыжек и нижней части голени (эта симптоматика более выражена, если пациент преклонного возраста находился долго в вертикальном положении, были какие-либо травмы нижних конечностей или имеется патология вен). Этот побочный эффект тяжело переносится пациентами, что может вызывать уменьшение дозы препарата, а в некоторых случаях и прекращение эффективного гипотензивного лечения (9,3% больных). Отмена проведения гипотензивной терапии в дальнейшем проявляется повышением заболеваемости и смертности пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Побочные эффекты неселективных, или ритмозамедляющих, БКК (верапамил и дилтиазем) проявляются в виде некоторого снижения сократительной функции миокарда, замедления сердечного ритма и АВ-проводимости.

Противопоказания к назначению БКК

Абсолютные: беременность (I триместр) и грудное вскармливание, артериальная гипотензия (систолическое АД < 90 мм рт. ст.), острый инфаркт миокарда (первые 1–2 нед), систолическая дисфункция левого желудочка (клинические и рентгенологические признаки застоя в легких, фракция выброса левого желудочка менее 35–40%), тя-

желый аортальный стеноз, синдром слабости СУ, АВ-блокада II–III стадии, фибрилляция предсердий при синдроме Вольфа–Паркинсона–Уайта с антероградным проведением по дополнительным путям, геморрагический инсульт у больных с подозрением на нарушение гемостаза.

Относительные: для верапамила и дилтиазема – беременность (поздние сроки), цирроз печени, синусовая брадикардия (меньше 50 уд/мин), комбинация с β -АБ (особенно при внутривенном введении), амиодароном, хинидином, дизопирамидом, этацизином, пропafenоном, празозином, магния сульфатом и др. Для дигидропиридиновых БКК – беременность (поздние сроки), цирроз печени, нестабильная стенокардия, гипертрофическая кардиомиопатия с выраженной обструкцией, комбинация с празозином, нитратами, магния сульфатом и др. (табл. 12).

Заключение

Принимая во внимание рассмотренные в настоящем обзоре данные, а также чрезвычайно высокую эффективность дилтиазема при лечении АГ, ИБС и суправентрикулярных нарушений сердечного ритма, практикующие врачи и их пациенты могут быть уверены в безопасности применения дилтиазема для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература/References

1. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Антагонисты кальция пролонгированного действия и сердечно-сосудистая заболеваемость: Новые данные доказательной медицины. Кардиология. 2001; 4: 87–93. / Belousov Yu.B., Leonova M.V. Antagonists of calcium of prolonged action and cardiovascular morbidity: New data of evidence-based medicine. Kardiologiia. 2001; 4: 87–93. [in Russian]
2. Задонченко В.С., Шехян Г.Г., Тимофеева Н.Ю. и др. Амлодипин: лидер врачебных рекомендаций в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Рус. мед. журн. 2011; 19 (4): 217–22. / Zadionchenko V.S., Shekhan G.G., Timofeeva N.Yu. i dr. Amlodipine: leader of medical recommendations in the treatment of cardiovascular diseases. Rus. med. zhurn. 2011; 19 (4): 217–22. [in Russian]
3. Марцевич С.Ю. Роль антагонистов кальция в современном лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Рус. мед. журн. 2003; 11: 539–41. / Martsevich S.Yu. Role of calcium antagonists in the modern treatment of cardiovascular diseases. Rus. med. zhurn. 2003; 11: 539–41. [in Russian]
4. Fleckenstein A., Tritthart H., Fleckenstein B et al. Eine neue Gruppe kompetitiver Ca^{++} -Antagonisten (Proveratril, D6000, Prenylamin) mit starken Hemeffekten auf die elektromechanische Koppelung im Warmbluter-myocard. Pflügers Arch 1969; 307: R25.
5. Ялымов А.А., Шехян Г.Г., Щикота А.М. и др. Антагонисты кальция в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Участковый терапевт. 2012; 5: 7. / Ialymov A.A., Shekhan G.G., Shchikota A.M. i dr. Calcium antagonists in the treatment of cardiovascular diseases. Uchastkovy terapevt. 2012; 5: 7. [in Russian]
6. Catterall W.A. Structure and function of voltage-sensitive ion channel. Science 1988; 242: 50–60.
7. Hermsmeider K., Mishra S., Miyagawa K., Minshall R. Physiologic relevance of T-type calcium-ion channels: potential indications for T-type calcium antagonists. Clin Ther 1997; 19 (Suppl. A): 18–26.
8. Katz A. Calcium channel diversity in the cardiovascular system. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 522–9.
9. Nargeot J., Lory P., Richard S. Molecular basis on the diversity of calcium channels in cardiovascular tissues. Eur J Cardiol 1997; 18 (Suppl. A): A15–A26.
10. Zhou Z., Lipsius S. T-type calcium current in latent pacemaker cells isolated from rat right atrium. J Mol Cell Cardiol 1994; 26: 1211–9.
11. Кукес В.Т., Фисенко В.П. Клиническая фармакология блокаторов медленных кальциевых каналов. М.: Ремедиум, 2003. / Kukes V.G., Fisenko B.P. Klinicheskaya farmakologiya blokatorov medlennykh kal'tsievyykh kanalov. M.: Remedium, 2003. [in Russian]
12. Лупанов В.П. Антагонисты кальция в лечении больных хронической ИБС. Лечащий врач. 2006; 9. / Lupanov V.P. Antagonists of calcium in the treatment of patients with chronic coronary artery disease. Lechashchii vrach. 2006; 9. [in Russian]
13. Opie L.N. Eur J Cardiol 1997; 18 (Suppl. A): A71–79.
14. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Антагонисты кальция. М.: АОЗТ «Информатик», 1999. / Sidorenko B.A., Preobrazhenskii D.V. Antagonists of calcium. M.: AOZT «Informatik», 1999. [in Russian]
15. Epstein M. Calcium antagonists in clinical medicine. Lipincot. 1998.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Задонченко Владимир Семенович – д-р мед. наук, проф., каф. поликлинической терапии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова, заслуженный деятель науки РФ
Шехян Грант Георгиевич – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова
Ялымов Анатолий Александрович – канд. мед. наук, ассистент каф. поликлинической терапии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: ayalymov@gmail.com
Щикота Алексей Михайлович – канд. мед. наук, ассистент каф. поликлинической терапии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова
Шерстяникова Ольга Михайловна – канд. мед. наук, науч. сотр. ФГБНУ НЦССХ им. А.Н.Бакулева
Асымбекова Эльмира Уметовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБНУ НЦССХ им. А.Н.Бакулева