

А.Н. КУЧМИН, д.м.н., профессор, Д.В. ЧЕРКАШИН, д.м.н.
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Минобороны России, Санкт-Петербург

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ:

ОТ ИСТОРИИ СОЗДАНИЯ К СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В статье обсуждаются проблемы применения антагонистов кальция в клинической практике. С учетом современных рекомендаций определено место антагонистов кальция в лечении основных заболеваний сердечно-сосудистой системы: артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, наджелудочковых аритмий и пр. Приводятся данные клинических исследований, составивших доказательную базу для применения антагонистов кальция. Подчеркивается целесообразность применения антагонистов кальция пролонгированного действия как средств с оптимальным сочетанием эффективности и безопасности. Обсуждаются результаты исследований клинической эффективности лекарственной формы дилтиазем при лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова:

*антагонисты кальция
сердечно-сосудистые заболевания
дилтиазем
клиническое применение*

История создания антагонистов кальция начинается с 1959 г., когда Ф. Денгел после 20-летней упорной работы синтезировал вещество D365, аналог папаверина, обладающий отрицательными инотропным и хронотропным эффектами. Вещество вначале было названо «ипровератрил», затем «верапамил» [1].

Препарат разрабатывался как бета-адреноблокатор, однако в 1963 г. А. Флекенштейн открыл у данного вещества свойство блокировать поток ионов кальция через медленные трансмембранные каналы и обозначил верапамил в 1966 г. термином «антагонист кальция» [2]. Так был открыт новый класс лекарственных препаратов.

В 1966 г. Bossert и Vater после 16 лет работы синтезировали антагонист кальция нифедипин, который стали применять в клинической практике с 1975 г. В 1971 г. в Японии был синтезирован дилтиазем [3]. Действие этих препаратов на миокард очень напоминало признаки дефицита кальция, описанные Рингером в 1882 г.

Создание антагонистов кальция (АК) – одно из значительных достижений фармакологии конца XX в. Эти три препарата и в настоящее время остаются наиболее широко используемыми представителями подобной группы лекарственных средств.

Несколько равноценных синонимов используются для обозначения данной группы препаратов: антагонисты кальция, блокаторы медленных кальциевых каналов, блокаторы кальциевых каналов.

АК относятся к наиболее часто используемым классам кардиоваскулярных средств. Эта группа лекарств применяется при артериальной гипертензии (АГ), различных

формах ишемической болезни сердца (ИБС), аритмиях и сердечной недостаточности.

Широко используемые в настоящее время в кардиологической практике АК отличаются по своей химической структуре, фармакокинетике, фармакодинамике, клиническим и побочным эффектам.

По химической структуре АК разделены на 3 подгруппы: фенилалкиламины (подгруппа верапамила), бензотиазепины (подгруппа дилтиазема) и дигидропиридины (подгруппа нифедипина) – самая многочисленная.

Вместе с тем очень важным для практического врача является разделение АК на две большие подгруппы, исходя из их влияния на симпатическую нервную систему (СНС), которая, как известно, играет важную роль не только в повышении и поддержании уровня АД, но и в возникновении ряда негативных эффектов, значительно увеличивающих риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Первая подгруппа – недигидропиридиновые АК, к которым относятся фенилалкиламины (верапамил) и бензотиазепины (дилтиазем). Оба препарата в одинаковой степени блокируют кальциевые каналы в сердце и кровеносных сосудах, угнетают автоматизм синусового узла, замедляют атриовентрикулярную (АВ) проводимость, снижают сократимость миокарда. Эти препараты снижают сократимость миокарда, уменьшают частоту сердечных сокращений, а также обладают антиаритмическим действием. За счет этих свойств препараты улучшают функцию вегетативной нервной системы, сохраняя баланс между симпатической и парасимпатической нервной системой и снижают потребность миокарда в кислороде.

Вторая подгруппа – производные дигидропиридина (селективно блокируют кальциевые каналы в кровеносных сосудах, не замедляют АВ-проводимость, в меньшей степени снижают сократительную способность миокарда): нифедипин, амлодипин, фелодипин и др. [4–6].

По своим кардиоваскулярным эффектам дилтиазем занимает промежуточное положение между верапами-

лом и нифедипином. По фармакологическим свойствам дилтиазем больше напоминает верапамил, однако его отрицательное ино- и хронотропное действие выражены несколько меньше, а вазодилатирующее действие – несколько больше, чем у верапамила.

На особенности клинического применения антагонистов кальция в определенной степени влияют их фармакокинетические свойства. Так, нифедипин не обладает способностью накапливаться в организме, поэтому при регулярном применении в одной и той же дозировке его действие (как основное, так и побочное) не становится сильнее.

Верапамил, напротив, при регулярном использовании накапливается в организме, это может привести как к усилению его терапевтического действия, так и к появлению побочных эффектов. Дилтиазем тоже может накапливаться в организме, но в меньшей степени, чем верапамил [7].

Следует иметь в виду и возможность фармакокинетического взаимодействия антагонистов кальция с некоторыми другими препаратами. Наибольшую клиническую значимость, по-видимому, имеет способность верапамила увеличивать концентрацию дигоксина в крови, что нередко приводит к появлению побочных действий. Дилтиазем взаимодействует с дигоксином в значительно меньшей степени, чем верапамил. Наличие почечной недостаточности не оказывает существенного влияния на фармакокинетику верапамила и дилтиазема.

Пульсурежающие недигидропиридиновые АК (верапамил, дилтиазем) являются эффективным и безопасным средством для лечения различных форм ИБС, тогда как дигидропиридиновые АК вызывают нежелательные эффекты в острых состояниях, таких как нестабильная стенокардия и острый инфаркт миокарда, вероятнее всего, за счет активации СНС.

Так, в исследовании HINT (Holland Inter – university Nifedipine Trial) показано, что при внутривенном применении короткодействующего дигидропиридинового АК нифедипина частота неблагоприятных исходов (рецидивирующая ишемия и инфаркт миокарда) в течение первых 48 ч (от момента госпитализации) была достоверно выше, чем при использовании метопролола [8].

В другом исследовании продемонстрировано повышение ранней летальности у этой категории больных на фоне терапии нифедипином по сравнению с нитратами и/или β -адреноблокаторами. Напротив, вводимый внутривенно недигидропиридиновый АК дилтиазем достоверно снижал частоту развития некоторых неблагоприятных исходов (ангинозные приступы, ишемические изменения миокарда на электрокардиограмме) в течение первых 2 сут. и по своей эффективности превосходил внутривенное введение нитроглицерина [9]. Все АК метаболизируются в печени и достаточно устойчиво связываются с белками плазмы.

Традиционные АК – верапамил, дилтиазем и нифедипин снижают и систолическое, и диастолическое АД, не вызывая ортостатической и постуральной гипотонии, задержки натрия и воды, не влияя на уровень липидов в

плазме крови, не вызывая задержки мочевой кислоты и не изменяя уровень глюкозы в плазме крови. Таким образом, к преимуществам АК следует отнести их метаболическую нейтральность (отсутствие отрицательного влияния) в отношении липидного, углеводного и пуринового обмена.

Фармакологические свойства антагонистов кальция, как оказалось, зависят не только от того, какой именно препарат этой группы назначается, но и от того, в какой лекарственной форме он используется. В пределах каждой группы АК выделяют препараты короткого действия и пролонгированные препараты. Недостатком АК короткого действия являются в первую очередь значительные колебания концентрации препарата в плазме и изменения их эффективности в течение суток. Действие короткодействующих препаратов значительно ослабевает в ранние утренние часы.

Особенно важным этот недостаток оказался для короткодействующих дигидропиридиновых АК (нифедипина). При приеме короткодействующего нифедипина быстро повышается плазменная концентрация препарата, выраженная вазодилатация сопровождается рефлекторным повышением симпатического тонуса, что приводит к тахикардии и, как следствие этого, к усугублению ишемии миокарда. По-видимому, именно этим объясняется неблагоприятное влияние короткодействующих дигидропиридиновых АК (нифедипина) на прогноз пациентов с инфарктом миокарда и с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST [10].

Несколько равноценных синонимов используются для обозначения данной группы препаратов: антагонисты кальция, блокаторы медленных кальциевых каналов, блокаторы кальциевых каналов

При применении короткодействующих АК также увеличивается выраженность побочных эффектов (головная боль, приливы, тахикардия – для дигидропиридиновых АК), ухудшается переносимость лечения. Необходимость многократного приема препаратов в течение суток затрудняет систематическое соблюдение врачебных рекомендаций. Все это в совокупности может приводить к достаточно частому отказу больных от лечения короткодействующими АК. В качестве альтернативы для короткодействующих АК появились препараты нового поколения – пролонгированные АК, действующие 12–24 ч и требующие одно- или двукратного приема в сутки.

Этого удалось достичь за счет появления новых лекарственных форм прежних препаратов (нифедипина, верапамила, дилтиазема) с замедленным высвобождением (retard, SR, ER) и синтеза принципиально новых производных дигидропиридина (амлодипин, фелодипин, лацидипин), обладающих более длительным периодом полувыведения.

Лечение АК обычно хорошо переносится больными. Из значимых побочных эффектов следует отметить появление отеков лодыжек и нижней части голени (чаще у

пациентов с имеющейся патологией вен нижних конечностей). Выраженность периферических отеков уменьшается при комбинации АК с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ). При приеме дигидропиридиновых АК может появиться тахикардия, чувство жара и покраснение лица и верхней части плечевого пояса, головная боль (более выраженные у короткодействующих АК). Вышеуказанные побочные эффекты не наблюдаются при использовании недигидропиридиновых АК, в частности дилтиазема.

Для длительного лечения целесообразно применять пролонгированные АК (фелодипин, амлодипин, лацидипин или ретардные формы короткодействующих АК – нифедипин GITS, верапамил SR, дилтиазем SR). В настоящее время широко применяется и достаточно хорошо изучен с позиций доказательной медицины пролонгированный дилтиазем [11]. Важной особенностью этих препаратов (с точки зрения клинического применения) является большая продолжительность действия, позволяющая назначать их 1–2 раза в сутки. Это является достаточным для поддержания стабильной концентрации препарата в крови.

Таким образом, лечение пролонгированными формами АК хорошо переносится больными, что делает их привлекательными для широкого использования в клинической практике, в первую очередь для лечения АГ.

При лечении АГ перед практическим врачом всегда встает проблема выбора наиболее подходящего для каждого конкретного пациента гипотензивного препарата. При выборе гипотензивной терапии необходимо учитывать фармакодинамические и фармакокинетические особенности препаратов, а также их преимущества или недостатки в тех или иных клинических ситуациях [12].

АК являются одним из пяти классов антигипертензивных препаратов, эффективность которых была доказана как в плацебо-контролируемых, так и в сравнительных исследованиях с изучением конечных точек. Так, в исследовании STONE (Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly) установлено, что у 1 632 пожилых людей (возраст 60–79 лет), длительное время (в среднем 30 мес.) получавших терапию пролонгированным нифедипином, частота развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в основном мозговых инсультов, оказалась на 60% меньше, чем у лиц, принимавших плацебо. Сходные данные были получены в исследованиях SYST – Eur (Systolic hypertension – Europe) и SYST – China (Systolic hypertension in China) при сопоставлении нитрендипина и плацебо [13, 14].

По данным сравнительных исследований, АК продемонстрировали гипотензивный эффект, равный антигипертензивной активности ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов к ангиотензину II (АРА), диуретиков и β-адреноблокаторов [15].

В ряде исследований показан гипотензивный эффект дилтиазема у больных с АГ независимо от пути его введения. Так, в исследовании В.М. Massie с соавт. показана эффективность снижения АД с использованием дилтиазема пролонгированного действия, принимаемого одно-

кратно, с титрованием дозы от 120 до 360 мг до достижения целевого значения диастолического АД менее 90 мм рт. ст. Средняя доза дилтиазема, необходимая для достижения целевых значений диастолического АД, составила 268 мг/сут. Отмечалась хорошая переносимость препарата. Частота развития побочных эффектов не отличалась от плацебо [16].

Для быстрого снижения АД возможно использование формы дилтиазема для парентерального введения. Болюсное внутривенное введение больным с АГ дилтиазема в дозе 0,2–0,5 мг/кг оказывало достоверное снижение АД в течение первых 5 мин от начала инъекции [17].

В сравнении с гипотензивными препаратами других классов АК не только обладают равным гипотензивным эффектом, но и в одинаковой степени снижают частоту «больших сердечно-сосудистых осложнений» – инфаркта миокарда, мозгового инсульта и сердечно-сосудистой смертности [18].

Очень важно, что использование АК при АГ способствует регрессии гипертрофии левого желудочка, улучшает его диастолическую функцию, особенно у пациентов с АГ и ИБС [19]. По этому действию АК превосходят такие гипотензивные препараты, как диуретики и β-адреноблокаторы, и уступают лишь ингибиторам АПФ. В большей степени данный эффект свойственен для дилтиазема и верапамила.

К преимуществам АК следует отнести их метаболическую нейтральность (отсутствие отрицательного влияния) в отношении липидного, углеводного и пуринового обмена

В сравнении амлодипина и дилтиазема пролонгированного действия у больных с АГ при назначении последнего отмечено меньшее количество побочных эффектов. Так, по данным суточного мониторирования у больных с АГ, амлодипин оказывал более выраженное снижение систолического АД, однако в данной подгруппе пациентов зарегистрирована высокая частота побочных эффектов в сравнении с дилтиаземом. Степень снижения диастолического АД не различалась в обеих подгруппах пациентов [20].

Особый подход требуется при лечении АГ у больных сахарным диабетом (СД), т. к. у них особенно велик риск сердечно-сосудистых осложнений. В связи с этим оптимальный гипотензивный препарат, используемый у данной категории пациентов, должен не только обеспечивать достижение целевых значений АД, но и обладать доказанными органопротективными свойствами и быть метаболически нейтральным. Оказывая нефропротективный эффект, АК уменьшают выраженность микроальбуминурии, замедляют прогрессирование диабетической нефропатии [21]. В исследованиях показано, что дилтиазем вызывает снижение давления в эфферентной и афферентной артериолах, что приводит к улучшению внутрипочечной гемодинамики без развития гиперфльтрации.

При назначении дилтиазема пациентам с АГ и скоростью клубочковой фильтрации менее 80 ml/min/1,73 m² гипотензивный эффект сочетался с улучшением клубочковой фильтрации (62%) и почечного кровотока (34%) [22].

В связи с доказанной метаболической нейтральностью АК также выходят на первое место в лечении АГ у пациентов с дислипидемией и подагрой.

Важным аспектом органопротективного действия АК является предупреждение или замедление ремоделирования сосудов (снижается жесткость сосудистой стенки, улучшается эндотелий-зависимая вазодилатация за счет увеличения продукции NO) [23].

Особо следует отметить высокую активность АК при лечении АГ у пожилых больных. Самой частой формой АГ в пожилом возрасте является изолированная систолическая АГ. Для начальной терапии систолической АГ у пожилых пациентов в лучшую сторону зарекомендовали себя АК и диуретики. Доказано, что у пожилых больных с АГ рациональная гипотензивная терапия предотвращает развитие и прогрессирование деменции, которая значительно ограничивает их возможности к самообслуживанию и увеличивает расходы на лечение и затраты по уходу [24].

При АГ часто наблюдается снижение физической работоспособности, что ухудшает качество жизни пациентов. В клинических исследованиях было продемонстрировано, что при применении АК улучшается переносимость физических нагрузок вследствие снижения АД, уменьшения периферического сосудистого сопротивления и частоты сердечных сокращений (ЧСС), уменьшения потребности миокарда в кислороде при физической работе [25].

Влияние длительного применения дилтиазема на АД, параметры центральной гемодинамики и толерантность к физической нагрузке было изучено в исследовании P. Lund-Johansen [26]. В результате исследования установлено снижение интраартериального давления как следствие снижения общего периферического сопротивления. ЧСС снижалась как в покое, так и при физической нагрузке. Несмотря на снижение ЧСС, ударный объем левого желудочка и сердечный выброс оставались неизменными. Таким образом, не было выявлено негативного влияния длительного применения дилтиазема на сократительную способность миокарда.

У большинства пациентов с АГ целевого уровня АД удается достичь только при использовании комбинации гипотензивных препаратов. При сочетании АГ и СД наиболее рациональными являются комбинации АК с иАПФ или сартанами [27].

В исследовании W. Applegate с соавт. показана высокая антигипертензивная эффективность комбинированного использования пролонгированной формы дилтиазема в суточных дозировках 120–360 мг и эналаприла – 5–10 мг/сут. Не было зарегистрировано толерантности к действию комбинации данных препаратов. Обращено внимание на высокую комплаентность пациентов при приеме данной комбинации лекарственных средств [28].

Крайне важен выбор антигипертензивного препарата в плане профилактики развития различных коморбидных с АГ заболеваний. В настоящее время убедительно показано, что применение для лечения АГ лекарственных средств с благоприятными метаболическими эффектами или метаболически нейтральных снижает риск развития СД на 30% по сравнению с другими гипотензивными препаратами (тиазидные диуретики, β-адреноблокаторы) [29].

Выраженный гипотензивный эффект, сопоставимый с гипотензивным действием комбинированной терапии β-адреноблокаторов и тиазидовых диуретиков оказывает комбинация АК и АРА. Комбинированная терапия АК и АРА оказывает нефропротективное действие у больных СД. Гипотензивное лечение этими препаратами является метаболически нейтральным (не нарушает показатели липидного и углеводного обмена) [30].

В настоящее время признаны рациональными и широко используются следующие комбинации гипотензивных препаратов, в которых в качестве базового препарата используются пролонгированные дигидропиридиновые АК: АК и ингибитор АПФ, АК и АРА, АК и β-адреноблокатор [27]. Комбинация АК и иАПФ (или АРА) показала высокую гипотензивную эффективность и органопротективные свойства.

Эти и другие исследования нашли отражение в последних европейских и российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ: нишей для применения АК (как дигидропиридиновых, так и недигидропиридиновых) является АГ с сопутствующим атеросклерозом магистральных сосудов. Кроме того, общими показаниями к применению всех АК является АГ различного генеза (включая купирование гипертонических кризов), а также профилактика и купирование приступов стенокардии различной природы (включая вазоспастическую стенокардию) [27].

АК являются одними из самых эффективных классов препаратов в плане вазопротекции. Именно с этим связывают более эффективную, в сравнение с другими классами антигипертензивных средств, профилактику инсультов, продемонстрированную в метаанализе крупномасштабных исследований [31].

В исследовании Nordil продемонстрировано статистически значимое снижение инсульта на фоне применения антагониста кальция по сравнению с β-блокаторами и диуретиками. Частота первичных точек (суммарная, включая инсульты, инфаркты миокарда и др.) была одинаковой в обеих группах лечения. Однако частота фатальных и нефатальных инсультов оказалась достоверно ниже в подгруппе пациентов, получавших лечение дилтиаземом ($p < 0,05$), несмотря на то, что степень снижения АД у этих пациентов была меньшей. Этот факт исследователи объяснили недостаточной дозировкой дилтиазема [32]. Такое объяснение эффективности дилтиазема в плане профилактики инсульта – его антиатерогенное действие, способность улучшать эндотелиальную функцию и снижать активность симпатической нервной системы.

Улучшение функции эндотелия при лечении дилтиаземом и эналаприлом у больных ГБ было наглядно продемонстрировано в исследовании [33].

Оценку функции эндотелия проводили на основании динамики эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией и определения биохимических маркеров (стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови, экспрессии и активности фермента eNOS в культуре клеток).

В исследовании была установлена практически одинаковая антигипертензивная эффективность дилтиазема и эналаприла. На фоне лечения обоими препаратами достоверно снизился уровень систолического и диастолического артериального давления. Выявлено также улучшение функции эндотелия на фоне лечения обоими препаратами. Прирост ЭЗВД на фоне лечения дилтиаземом составил $4,5 \pm 1,2\%$. В обоих случаях прирост ЭЗВД по сравнению с исходным был достоверен ($p < 0,05$).

Улучшение эндотелиальной функции было подтверждено динамикой биохимических маркеров эндотелиальной функции, однако механизм влияния этих препаратов различался: дилтиазем улучшал функцию эндотелия за счет увеличения активности eNOS (фермент, непосредственно участвующий в образовании оксида азота), тогда как эналаприл – за счет увеличения экспрессии eNOS. В группе дилтиазема произошло достоверное увеличение активности eNOS на 21% ($p < 0,004$).

Помимо улучшения эндотелиальной функции, в ряде работ показано позитивное влияние дилтиазема на свертывающую систему крови. В суточной дозе 180 мг дилтиазем достоверно снижал спонтанную агрегацию тромбоцитов у больных с АГ. Это антиагрегантное действие дилтиазема может играть важную роль в снижении риска развития атеросклеротических и тромботических осложнений при артериальной гипертензии [34].

Все АК обладают антиангинальным действием, т. е. способностью предупреждать возникновение приступов стенокардии. Многочисленные клинические исследования показали, что АК (дилтиазем, фелодипин, амлодипин и др.) снижают частоту и продолжительность эпизодов ишемии миокарда и приступов стенокардии, увеличивают переносимость физических нагрузок, т. е. оказывают выраженный антиангинальный (антиишемический) эффект [35]. Эффективность трех основных антагонистов кальция при стабильной стенокардии напряжения примерно одинакова. По выраженности антиангинального эффекта в целом АК практически не уступают нитратам и несколько превосходят β -адреноблокаторы.

Антиангинальный эффект АК обусловлен их способностью, с одной стороны, уменьшать потребность миокарда в кислороде за счет снижения АД, а также силы и частоты сердечных сокращений (только для недигидропиридиновых АК). С другой стороны, АК увеличивают коронарный кровоток за счет снижения коронарного сопротивления и устранения спазма коронарных артерий, улучшения коллатерального кровотока.

АК улучшают диастолическую функцию миокарда у больных ИБС и АГ как за счет уменьшения зон дискинезии (из-за антиишемического действия), так и за счет снижения постнагрузки (из-за снижения АД).

Все АК обладают выраженным эффектом у больных с вазоспастической стенокардией. Интересно, что целесообразность использования антагонистов кальция при этом заболевании не оспаривается даже яркими противниками данных препаратов [36].

Применение урежающих ритм АК дало более обнадеживающие результаты и при нестабильной стенокардии. В ряде исследований было показано, что применение верапамила и дилтиазема при нестабильной стенокардии не менее эффективно, чем применение β -адреноблокаторов. Назначение дилтиазема внутривенно при нестабильной стенокардии было более эффективно, чем внутривенное введение нитроглицерина [37].

В ряде экспериментальных исследований был доказан положительный эффект при остром инфаркте миокарда. Назначение дилтиазема через одну-две недели после возникновения острого инфаркта миокарда улучшало прогноз заболевания и достоверно снижало вероятность развития повторного инфаркта миокарда. Кроме того, назначение дилтиазема заметно улучшало прогноз заболевания при остром инфаркте миокарда в том случае, если он назначался больным без признаков застойной сердечной недостаточности. Таким образом, при остром инфаркте миокарда АК должны назначаться строго дифференцированно. Следует избегать назначения этих препаратов в первые дни заболевания, в дальнейшем урежающие ритм АК (верапамил и дилтиазем) могут оказаться весьма полезными, особенно когда противопоказан прием β -адреноблокаторов.

Очень важны при лечении пациентов с ИБС антисклеротические (антиатерогенные) свойства АК. АК стабилизируют клеточные мембраны, препятствуя проникновению свободного холестерина в стенку сосуда. АК, блокируя кальциевые каналы тромбоцитов, уменьшают их агрегацию. Антиатерогенное действие этой группы препаратов обеспечивается также их антипролиферативными (снижают высвобождение факторов роста и синтез коллагена, уменьшают пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток) и антиоксидантными свойствами (уменьшают перекисное окисление липидов) [12].

В настоящее время АК считаются препаратами второго ряда у больных стенокардией напряжения (после β -адреноблокаторов). При монотерапии пролонгированные АК оказывают антиангинальный эффект, сопоставимый с β -адреноблокаторами.

АК следует назначать больным со стабильной стенокардией напряжения в тех случаях, когда бета-адреноблокаторы противопоказаны (бронхиальная астма, тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), заболевания периферических артерий – облитерирующий эндартериит, перемежающаяся хромота, синдром Рейно).

Как уже было указано ранее, пульсурежающий АК дилтиазем является не только адекватным антигипертензивным препаратом, но и улучшает эндотелиальную функцию и является метаболически нейтральным. В связи с этим препарат может быть средством выбора у широкого круга больных АГ, особенно с сопутствующими метаболическими нарушениями, сахарным диабетом и ИБС. Кроме того, дил-

тиазем может быть препаратом выбора в случаях, когда требуется пульсурежающая терапия, но β -блокаторы противопоказаны (при хронической обструктивной болезни легких, перемежающейся хромоте). Этот препарат занимает выгодное промежуточное положение между дигидропиридиновыми АК и производными верапамила.

В отличие от верапамила дилтиазем не вызывает резкой кардиодепрессии, а в отличие от препаратов дигидропиридинового ряда – активации СНС. В связи с этим для многих пациентов, которым нужна пульсурежающая терапия, особенно имеющих склонность к запорам, препаратом выбора является дилтиазем [33].

Также продемонстрировано, что дилтиазем имеет преимущества перед β -блокаторами (метопролол и карведилол) в лечении больных с постоянной формой фибрилляции предсердий при сохраненной систолической функции левого желудочка, поскольку на фоне лечения этим препаратом, в отличие от терапии β -блокаторами, у пациентов не снижается физическая работоспособность по результатам кардиопульмонального нагрузочного теста и уменьшается уровень NT-proBNP (N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида) [38]. Из группы недигидропиридиновых АК дилтиазем наиболее часто назначается с целью контроля частоты желудочковых сокращений при перманентной форме фибрилляции и трепетания предсердий.

Для длительного лечения целесообразно применять пролонгированные АК (фелодипин, амлодипин, лацидипин или ретардные формы короткодействующих АК – нифедипин GITS, верапамил SR, дилтиазем SR)

Было показано, что дилтиазем обладал одинаковой антиаритмической активностью в сравнении с амиодароном при назначении его в послеоперационном периоде пациентам некардиохирургического профиля [38].

В недавно проведенном экспериментальном исследовании было выявлено новое свойство дилтиазема. Он способен предупреждать связанный с увеличением интервала QT проаритмический эффект, индуцируемый противоопухолевым препаратом пазопаниб [40].

Дилтиазем пролонгированного действия показал высокую эффективность в профилактике развития гипертрофии миокарда у генетически предрасположенных лиц (имевших документированную мутацию гена, кодирующую развитие саркомер). В суточной дозе 360 мг препарат положительно влиял на раннее ремоделирование левого желудочка при развитии гипертрофической кардиомиопатии [41].

Дилтиазем показал хорошую совместимость с новыми классами антиангинальных средств. Так, в комбинации с ранолазином препарат увеличивал толерантность к физической нагрузке у больных со стабильной стенокардией напряжения [42].

Один из первых и до настоящего времени наиболее востребованных представителей антагонистов кальция

(АК) является дилтиазем [43]. Все большую популярность приобретает пролонгированная форма дилтиазема Дилтиазем.

Дилтиазем хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте (80–90%) и отличается хорошей биодоступностью (30–70%), однако имеет короткий период полувыведения (3–7 ч), что требует его назначения 3 раза в сутки. В связи с этим в настоящее время используются главным образом препараты замедленного высвобождения, в частности дилтиазем, применяемый в дозе 180–360 мг/сут в 2 приема [11].

Период полувыведения препарата дилтиазем в лекарственной форме *таблетки пролонгированного действия 90 и 180 мг* составляет 6–11 ч. По биодоступности этот препарат превосходит верапамил замедленного высвобождения в 2 раза [44].

Дилтиазем продемонстрировал равную эффективность, но лучшую переносимость в сравнении с ретардной формой нифедипина [45].

Эффективность дилтиазема в лечении АГ впервые была доказана в Nordic Diltiazem study [32]. Установлено, что препарат также эффективно снижает систолическое и диастолическое АД, как и β -блокаторы и диуретики. В подгруппе пациентов с высоким систолическим АД (свыше 170 мм рт. ст.) и пульсовым АД (свыше 66 мм рт. ст.) отмечалось значительное снижение частоты инсультов (на 25% в сравнении с группой диуретиков/ β -блокаторов), что позволило рекомендовать этот препарат для лечения пациентов с систолической АГ и высоким кардиоваскулярным риском [46].

Дилтиазем включен в число основных препаратов для лечения АГ и рекомендуется для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии в виде монотерапии или в определенных комбинациях с другими препаратами (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). Преимущественные показания к его назначению: сопутствующая ИБС, стенокардия; атеросклероз сонных артерий; суправентрикулярная аритмия, в т. ч. фибрилляция предсердий; изолированная систолическая АГ как без поражения, так и с поражением органов-мишеней, а также при наличии сопутствующих заболеваний, кроме хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса (<40%); метаболический синдром.

Дилтиазем является препаратом второго ряда после иАПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА) при метаболическом синдроме, т. к. подобно блокаторам РААС не увеличивает инсулинорезистентность. У таких пациентов, а также при АГ II–III степени и высоком/очень высоком риске дилтиазем замедленного высвобождения, как правило, применяется в составе комбинированной двойной (дилтиазем замедленного высвобождения + иАПФ/АРА) или тройной (дилтиазем замедленного высвобождения + иАПФ/АРА + тиазидный диуретик) терапии.

Безусловно, приоритетной группой для назначения дилтиазема являются пациенты с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [11]. В ряде исследований было доказано, что у этих пациентов препарат значи-

тельно улучшает легочную гемодинамику, не вызывая при этом кислородной недостаточности, снижает частоту сердечных сокращений и является препаратом выбора в лечении ХОБЛ с суправентрикулярной тахикардией.

Установлено, что использование дилтиазема в комплексной терапии пациентов с ХОБЛ сопровождается достоверным повышением сатурации крови кислородом, уменьшением выраженности одышки по Боргу и увеличением пройденной дистанции в тесте 6-минутной ходьбы, снижением потребности в β_2 -агонистах короткого действия в дневное и ночное время суток как средствах скорой помощи. Таким образом, включение дилтиазема в схему лечения пациентов с ХОБЛ в дозе 180–360 мг/сут улучшает гемодинамический профиль, снижает риск развития желудочковых нарушений ритма сердца, уменьшает количество наджелудочковых экстрасистол и нормализует среднее давление в легочной артерии [47]. Дилтиазем эффективен также в устранении болевых и безболевых эпизодов у больных ИБС с ХОБЛ [48]. В экспериментальных работах также показан противокашлевой эффект дилтиазема [49].

Таким образом, дилтиазем отличается уникальным механизмом действия, объединяющим пульсурежающий и антиаритмический эффект с умеренно выраженной вазодилатацией периферических и коронарных сосудов, антиагрегантным действием, улучшением функции эндотелиоцитов и рядом других позитивных эффектов.

В настоящее время расширился показания для его применения при ИБС, при этом он рассматривается наряду с β -блокаторами в качестве препарата первого ряда в лечении стабильной стенокардии напряжения и сохраняет приоритет при лечении вазоспастической стенокардии [50], наджелудочковой пароксизмальной тахикардии, перманентной форме фибрилляции предсердий [51], входит в число основных препаратов для лечения АГ. Дилтиазем может применяться в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии преимущественно для лечения изолированной систолической АГ у лиц пожилого возраста и у больных АГ с разнообразной коморбидной патологией: стенокардией, наджелудочковыми нарушениями ритма, дислипидемией, метаболическим синдромом, сахарным диабетом, бронхиальной астмой.



ЛИТЕРАТУРА

- Hollman A. Plants in cardiology. *BMJ*, 1992. 40.
- Rohwedder D, Hacks M. Verapamil. A drug on the threshold of the next decade. Experts in dialogue. Hamburg, Zurich: Wissenschaftsverlag. 1992. 9–18.
- Sato M, Nagao T, Yamaguchi I et al. Pharmacological studies on a new 1,5-benzothiazepine derivative (CRD-401). *Arzneimittelforschung*, 1971. 21: 1338–43.
- Julius S. Effect of sympathetic overactivity on cardiovascular prognosis in hypertension. *Eur Heart J*, 1998. 19 (Suppl. F): F14–8.
- Небиридзе Д.В., Оганов Р.Г. Гиперактивность симпатической нервной системы: клиническое значение и перспективы коррекции. *Кардиоваскул. тер. и профилактика*, 2004. 3 (1): 94–99.
- Kleinbloesem CH, Van Brummelen P, Danhof M et al. Rate of increase in the plasma concentration of Nifedipine as a major determinant of its hemodynamic effects in humans. *Clin Pharmacol Ther*, 1987. 41: 26–30.
- Марцевич С.Ю. АК – эффективность и безопасность применения у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Лечащий врач*, 1998. (5).
- The HINT research group. Early treatment of unstable angina in the coronary care unit: a randomized, double-blind placebo controlled comparison of recurrent ischemia in patients treated with nifedipine or metoprolol or both. *Br Heart J*, 1986. 56: 400–413.
- Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of Diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *New Engl J Med*, 1983. 309: 385–392.
- Psaty B, Heckbert S, Koepsell T et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA*, 1995. 274: 620–625.
- Мясоедова С.Е. Дилтиазем: место в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *Атмосфера. Новости кардиологии*, 2014. 3: 11–15.
- Желнов В.В., Петровская Н.В., Комарова И.С., Дворецкий Л.И. Современные пролонгированные АК в клинической практике. *Российский медицинский журнал*, 2008. 7: 487–492.
- Celis H, Yodfat Y, Thijs L et al. Antihypertensive therapy in older patients with isolated systolic hypertension: the Syst-Eur experience in general practice. *Fam Pract*, 1996. 13: 138–143.
- Wang JG, Liu G, Wang X et al. Long-term blood pressure control in older Chinese patients with isolated systolic hypertension: a progress report on the Syst-China trial. *J Hum Hypertens*, 1996. 10: 735–742.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, 2002. 288: 2981–2997.
- Massie B, Der E, Herman T et al. 24-Hour Efficacy of Once-Daily Diltiazem in Essential Hypertension. *Clin. Cardiol.*, 1992. 15: 365–368.
- Reams GP, Lau A, Messina C, et al. Efficacy, electrocardiographic and renal effects of intravenous diltiazem for essential hypertension. *Am. J. Cardiol.*, 1987. 60(17): 781–841.
- Чазов Е.И., Чазова И.Е. (под ред.). Руководство по артериальной гипертонии. М.: Медиа Медика, 2005. 734.
- Dalhof B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am. J. Hypertens.*, 1992. 5: 95–110.
- Watts R, Wing L. A placebo-controlled comparison of diltiazem and amlodipine monotherapy in essential hypertension using 24-h ambulatory monitoring. *Blood Press*, 1998. 7(1): 25–30.
- Färbom P, Wahlstrand B, Almgren P. Interaction Between Renal Function and Microalbuminuria for Cardiovascular Risk in Hypertension. *The Nordic Diltiazem Study Hypertension*, 2008. 52(1): 115–122.
- Sunderrajan S, Reams G, Bauer J. Long-term renal effects of diltiazem in essential hypertension. *Am. Heart J.*, 1987. 114: 383–388.
- Schiffirin B, Pu Q, Park JB. Effect of amlodipine compared to atenolol on small arteries of previously untreated essential hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15(2 Pt 1): 105–110.
- Преображенский Д.В., Стеценко Т.М., Колпакова Е.В. и др. Артериальная гипертония у лиц пожилого возраста: распространенность, особенности патогенеза и лечения. *Consilium medicum*, 2005. 7(12).
- Blood pressure Lowering treatment Trialists Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other bloodpressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet*, 2000. 355: 1955–1964.
- Lund-Johansen P, Omvik P. Effect of long-term diltiazem treatment on central haemodynamics and exercise endurance in essential hypertension. *Eur. Heart J.*, 1990. 11: 543–551.
- Рекомендации по лечению артериальной гипертонии. ESH/ESC 2013. *Российский кардиологический журнал*. 2014. 1(105): 7–94.
- Applegate W, Cohen JD, Wolfson P, et al. Long-term effectiveness of enalapril plus extended-release diltiazem in essential hypertension. *Pharmacotherapy*, 1997. 17 (1): 107–12.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicenter randomized controlled trial. *Lancet*, 2005. September 4.
- Hasebe N. Controlled-release nifedipine and candesartan low-dose combination therapy in patients with essential hypertension: the NICE Combi (Nifedipine and Candesartan Combination) Study. *J. Hypertension*, 2005. 23(2): 445–453.

Полный список литературы вы можете запросить в редакцию.