АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ И АНТИАНГИНАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИЛТИАЗЕМА

Кириченко А.А., Танкиева З.М.

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Антагонисты кальция — большая и неоднородная группа препаратов, которая объединяет их из-за способности блокировать ток кальция через, так называемые, медленные кальциевые каналы в гладкомышечных клетках сосудов, миокарде, проводящей системе сердца. Несмотря на единый механизм действия АК на клеточном уровне, фармакологические свойства различных препаратов достаточно сильно различаются, что и определяет индивидуальные показания для конкретных их подгрупп.

В последние годы подавляющее большинство публикаций посвящено дигидропиридиновым производным. В то же время еще в середине 80-х годов была доказана способность верапамила (производное фенилалкиламина) и дилтиазема (производное бензодиазепина) снижать вероятность повторного инфаркта миокарда [1, 2].

Периферические вазодилатирующие свойства у недигидропиридиновых антагонистов кальция выражены существенно меньше, они обладают отчетливым отрицательным инотропным действием, а также способностью подавлять активность синусового узла и замедлять атрио-вентрикулярную проводимость. Важно, что дигидропиридиновые антагонисты кальция за счет вазодилатирующего действия рефлекторно увеличивают симпатическую активность, поэтому все они в той или иной степени увеличивают частоту сердечных сокращений. Недигидропиридиновые антагонисты кальция не оказывают стимулирующего влияния на симпатическую нервную систему, за счет прямого влияния на синусовый узел и проводящую систему сердца урежают частоту сердечных сокращений. Поэтому их называют урежающими пульс антагонистами кальция. Последнее свойство сближает эту подгруппу антагонистов кальция с β -адреноблокаторами [2, 3].

Дилтиазем является одним из наиболее широко используемых в клинике антагонистов кальция. Результатом его действия является снижение потребности миокарда в кислороде, улучшение коронарного кровотока и снижение системного артериального давления. Многочисленными фармакологическими исследованиями показано, что оптимальные суточные дозы дилтиазема составляют 180-360 мг. Достигнуть такой дозы удастся путем приема 3-6 таблеток дилтиазема короткого действия равномерно, в течение суток. Очевидно, что строгая регулярность при-

ема препарата не всегда соблюдается пациентами. Это может привести к синдрому отмены препарата: резкие колебания АД, развитие приступа стенокардии.

Решением проблемы стало создание формы дилтиазема с замедленным высвобождением препарата (Дилтиазем Резинат, торговое название Алтиазем РР, фирмы «Берлин Хеми/Менарини Фарма ГМБХ»). Резинат (смола) действует в качестве инертной опоры, которая освобождает дилтиазем в желудочно-кишечном тракте постепенно, медленно.

Фармакокинетика дилтиазема детально изучена [4-9]. Дилтиазем (быстро адсорбируется (до 90%) в желудочно-кишечном тракте [9,10]. При систематическом приеме лекарства биодоступность может возрасти до 90%, благодаря печеночно-кишечной рециркуляции [9, 11]. У здоровых добровольцев пик плазменной концентрации дилтиазема наблюдался через 1,5 часа после его приема внутрь. Среднее время полувыведения составляло 4,5 часа [7,12]. Дилтиазем, являясь высоко липофильной субстанцией [13, 14], на 75% связывается белками плазмы и распределяется равномерно [15]. Лекарство метаболизируется в печени путем деацетилирования и N-или O-деметилирования [16]. Метаболиты дилтиазема экскретируются, главным образом, с желчью через желудочно-кишечный тракт [17]. Из-за преимущественно печеночного метаболизма дилтиазема его фармакокинетика не изменяется в зависимости от функционального состояния почек, даже при тяжелом их поражении [8].

С целью определения особенностей фармакологического профиля Алтиазема РР определялась динамика концентрации в плазме дилтиазема и его основного метаболита дезацетил-дилтиазема после однократного приема препарата и на фоне ежедневного его приема в течение 7 дней [10, 18, 19]. После однократного приема Алтиазема РР в дозе, эквивалентной 180 мг дилтиазема гидрохлорида, через 4 часа концентрация дилтиазема в плазме достигает 63-77 ng/ml, а период его полувыведения составляет более 7 часов. Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что Алтиазем РР биологически эквивалентен дилтиазему гидрохлориду, но действие его развивается медленнее и продолжается более длительно. Семидневный курс терапии Алтиаземом РР также показал сохранение достаточно высокой концентрации препарата с более постепенным и медленным изменением

ее в течение суток. Наиболее приемлемым терапевтическим режимом признан прием препарата по 1 капсуле (180 мг) два раза в сутки.

Гемодинамические эффекты и влияние дилтиазема на органы-мишени за более чем 30-летний срок его применения в клинике хорошо изучены. Дилтиазем обладает выраженным антигипертензивным [20-22] и антиангинальным [12, 23, 24] свойствами, оказывает отчетливое ренопротективное [25] и слабое антитромбоцитарное [26] действие. Дилтиазем не вызывает сколько-нибудь значительных изменений концентрации в плазме катехоламинов, ренина и альдостерона [27, 28], а также не влияет на липидный и углеводный обмен [12, 29, 30].

Антиангинальный эффект проявляется благодаря увеличению коронарного кровотока [12, 23, 24, 31] и снижению потребности миокарда в кислороде [12, 23] вследствие снижения периферического сосудистого сопротивления и урежения частоты сердечных сокращений.

Благодаря снижению накопления ионов кальция на внутриклеточном и митохондриальном уровнях, дилтиазем оказывает протективный эффект в отношении ишемизированного миокарда и повреждений, вызванных постишемической реперфузией.

Хорошо документированный антигипертензивный эффект дилтиазема проявляется благодаря снижению периферического сосудистого сопротивления при очень незначительном увеличении сердечного индекса [20,21]. Сосудистая релаксация при применении дилтиазема приводит к снижению АД, что сопровождается увеличением кровотока в пальцах кистей и, в меньшей степени, в предплечьях [22]. Более того, его воздействие не ограничивается артериолами, но распространяется и на магистральные сосуды [20]. Это означает, что лекарство влияет на эластичность магистральных артерий со снижением скорости кровотока, а в дальнейшем – и снижением работы сердца. В результате снижается систолическое давление. Это может быть полезно при лечении изолированной систолической гипертонии [20].

Дилтиазем удлиняет рефрактерный период в атриоventрикулярном узле, что сопровождается уменьшением скорости передачи импульсов от предсердий к желудочкам. Поэтому у больных с нарушенной атриоventрикулярной проводимостью необходим контроль за частотой сердечных сокращений и атриоventрикулярной проводимостью. То же относится и к комбинированной терапии с β -блокаторами [12,32]. Возможно возникновение выраженной брадикардии и сердечной недостаточности при одновременном применении дилтиазема и β -блокаторов [33, 34]. В связи с этим при необходимости одновременного назначения антагонистов кальция и β -блокаторов необходима особая осторожность и обязательен ЭКГ- контроль.

Как и другие антагонисты кальция, дилтиазем приводит к снижению сосудистого сопротивления в почках, сохраняя их перфузию и в условиях снижения АД [25]. Подобно всем антагонистам кальция, дилтиазем обладает диуретическим и натрийуретическим эффектом, как благодаря ренальной вазорелаксации, так и, вероятно, путем прямого влияния на канальцевую реабсорбцию [25]. Однако этот эффект больше заметен в начале его применения.

Дилтиазем не изменяет плазменную активность ренина у лиц с артериальной гипертензией и больных с заболеванием почек [27]. Назначение дилтиазема не влияет на уровень гликемии и содержание иммунореактивного инсулина в плазме [12,29]. Даже на фоне длительного лечения дилтиаземом не отмечено изменения уровня общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов и ЛПВЛ. Благодаря своим свойствам замедлять транспорт ионов кальция через мембраны, дилтиазем несколько уменьшает сократительные свойства и гладких мышц желудочно-кишечного тракта, бронхов и мочевыделительной системы [12, 26, 35, 36]. Это свойство препарата обуславливает абсолютную безопасность его применения при спастических заболеваниях гладкомышечных органов, например, при бронхообструкции.

На основании опыта продолжительного применения дилтиазема в клинической практике оптимальной его суточной дозой принято считать 240-360 мг/день [37-41]. На основании опыта применения дилтиазема для клинического исследования эффективности Алтиазема РР выбрана доза 180-360 мг или 1-2 капсулы в день.

Антиангинальная и антиишемическая эффективность Алтиазема РР оценивалась с помощью ВЭМ теста (до начала лечения и в конце – не раньше, чем через 10 часов после приема капсулы Алтиазема РР) [42]. Результаты оценки по ВЭМ тесту совпадали с данными, полученными другими методами: число ангинозных приступов за неделю, недельное употребление нитратов, в отдельных случаях – ишемические изменения, зафиксированные при 24-часовом мониторинге.

Результаты оценки антиангинальной эффективности Алтиазема РР показали, что при стенокардии напряжения этот препарат существенно увеличивал толерантность к физической нагрузке [42, 43]. На 20-40% повышался порог возникновения ишемии миокарда и снижалась тяжесть ишемии, оцениваемой по глубине депрессии сегмента ST. Авторы расценивали полученный результат терапии как снижение риска инфаркта миокарда. Отмечено также уменьшение числа больных, испытывающих чувство стеснения в груди при физической нагрузке, и общее число сердечных атак в течение дня (оценивались субъективные проявления и объективный анализ динамики ЭКГ) [42, 43].

Существенное снижение симптомов ишемии миокарда отмечено при суточной дозе 180 мг с усилением терапевтического эффекта при приеме лекарства два раза в день (360 мг). Доза 360 мг/день гарантирует оптимальный терапевтический эффект в течение суток. Это убедительно доказано ВЭМ пробами через 10-12 часов после однократного приема препарата [42, 43].

Алтиазем РР в дозе 360 мг в день может также значительно уменьшать частоту и продолжительность эпизодов безболевого ишемии миокарда у больных со стабильной ИБС. В исследовании, оценивавшем этот терапевтический эффект [42], среднее число эпизодов безболевого ишемии было равным 5,6 при применении плацебо и 2,8 – при лечении Алтиаземом РР, т. е. имело место 50% снижение ($p < 0,0001$). Продолжительность депрессии сегмента ST при приеме плацебо равнялась 119 минутам, при лечении Алтиаземом РР – 67, т. е. снижение составило 44% ($p < 0,001$).

При сравнении стандартного (коротко действующего) дилтиазема с медленно высвобождающимся в многоцентровом, плацебо-контролируемом, двойном слепом и перекрестном исследовании показано, что оба активных метода лечения не отличались друг от друга. Существенно то, что прием пролонгированной формы лекарства только 2 раза в день не уменьшает эффективность лечения по сравнению с 4-х кратным приемом обычной формы в той же дозе [44].

По данным многоцентровых исследований [Multicenter Diltiazem Post-Infarction Trial and Diltiazem Reinfarction Study] оказалось, что у больных с инфарктом миокарда (без зубца Q) пролонгированные формы дилтиазема могут предупреждать смерть и повторные случаи инфаркта [44, 45].

Эффективность пролонгированного дилтиазема при лечении больных АГ была показана в целой серии исследований [3, 44]. Показано, что Алтиазем РР может эффективно обеспечить антигипертензивное действие у больных мягкой и умеренной АГ, которые составляют около 80% всех больных гипертонией в популяции [36, 46-50]. Алтиазем РР благоприятно влияет на суточный профиль АД у больных АГ как с нормальным, так с нарушенным циркадным ритмом АД, приводя к его нормализации более, чем у половины больных [47]. У лиц, получавших Алтиазем РР по 2 капсулы в день, отмечено снижение САД и ДАД как в дневное, так и в ночное время. Уровни САД и ДАД, измеренные в положении пациента лежа, снижались, соответственно, на 14,2% и на 16,85%. При измерении в положении сидя снижение было на 15,2% и 19,1%, по сравнению с лицами, получавшими плацебо (для всех вариантов $p < 0,01$). При оценке динамики давления с помощью СМАД также показано существенное снижение САД (со 146 ± 10 до 132 ± 7 мм рт.ст.) и ДАД (с 87 ± 7 до 77 ± 6 мм рт. ст., $p < 0,02$) у 84% боль-

ных, получавших препарат в течение 2-х месяцев. Важно, что антигипертензивный эффект поддерживался все 24 часа без значительных колебаний в течение суток.

Выраженность антигипертензивного эффекта у пролонгированных форм дилтиазема сопоставима с таковой для ретардных форм производных дигидропиридина, ингибиторов АПФ и β -блокаторов [51, 52].

Сравнение влияния приема дилтиазема, диуретиков и β -блокаторов на частоту развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных среднего возраста с артериальной гипертонией проведено в рандомизированном слепом контролируемом исследовании NORDIL [53].

В исследование включены 10881 больной (средний возраст – 60 лет, 51% женщины) с АГ (диастолическое АД ≥ 100 мм рт. ст.). 5410 больных получали дилтиазем 180-360 мг/сутки), а 5471 больной – тиазидный диуретик или β -блокатор.

Среднее АД в группе дилтиазема снизилось до 155/89, а в группе диуретика и β -блокатора – до 152/89. Группы практически не отличались по комбинированному показателю неблагоприятных исходов (16,6 и 16,2 случая/1000 человеко-лет соответственно; $p = 0,97$), частоте развития любых ИМ (7,4 и 6,3 случая/1000 человеко-лет соответственно; $p = 0,17$), смертности от ССЗ (5,2 и 4,5 случая/1000 человеко-лет соответственно; $p = 0,41$), общей смертности (9,2 и 9,0 случая/1000 человеко-лет соответственно; $p = 0,99$), частоте развития любых сердечных осложнений (20,2 и 19,2 случая/1000 человеко-лет соответственно; $p = 0,57$), сахарного диабета (9,4 и 10,8 случая/1000 человеко-лет соответственно; $p = 0,14$), застойной сердечной недостаточности (2,5 и 2,1 случая/1000 человеко-лет соответственно; $p = 0,42$). В группе дилтиазема развитие инсультов отмечалось реже, чем в группе диуретиков и β -блокаторов (6,4 и 7,9 случая/1000 человеко-лет соответственно; $p = 0,04$). Частота развития побочных эффектов в обеих группах была практически одинаковой.

Таким образом, при АГ прием дилтиазема снижает комбинированный показатель неблагоприятных исходов (частота развития смертельного и несмертельного инсульта, смертельного и несмертельного ИМ, смертность от других сердечно-сосудистых заболеваний) в такой же степени, как прием диуретиков и β -блокаторов. Развитие же инсультов в группе дилтиазема отмечалось достоверно реже, чем в группе диуретиков и β -блокаторов [53].

Результаты исследований, оценивающих эффект терапии Алтиаземом РР при изолированной систолической гипертонии у пожилых (>65 лет), также показали удовлетворительный гипотензивный эффект [46, 54]. Алтиазем РР снижает повышенное АД у большинства (67%) больных, причем этот эффект

длиться в течение 24 часов. На этом основании было сделано заключение о том, что рекомендуемая доза препарата (1-2 капсулы в день) является подходящей и для пожилых людей. Это весьма важный аспект, поскольку частота гипертонии увеличивается с возрастом и именно у пожилых представляет важнейшую причину серьезных сердечно-сосудистых осложнений [55, 56].

Практически во всех исследованиях, изучавших антиангинальное, антигипертензивное или антиаритмическое действие Алтиазема РР, оценивалась и переносимость препарата. Было показано, что данная форма не вызывает ортостатической или клиностатической гипотонии даже у пациентов старше 60 лет, где указанный феномен не редкость.

Алтиазем РР вызывал более умеренное, по сравнению с непродолжительным дилтиаземом, урежение сердечного ритма, как у больных с артериальной гипертонией, так и с ИБС. Даже у пожилых больных не зарегистрировано выраженной брадикардии. Изредка на ЭКГ отмечалось умеренное удлинение интервала РR, который, впрочем, почти никогда не превышал 0,2 секунды. Лишь в одном случае при Холтеровском мониторировании ЭКГ была выявлена преходящая АВ блокада 2-й степени, которая возникла через 4 недели лечения Алтиаземом РР по 2 капсулы в день. Этот феномен исчез на второй день без приостановки лечения и не повторялся через 2 и 3 месяца терапии.

Общая переносимость препарата проверялась с помощью биохимических анализов крови и анализов мочи, которые, как правило, делались до и после нескольких месяцев лечения. Множественные тесты, оценивающие функцию печени (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛДГ, щелочная фосфатаза и общий билирубин), функцию почек (остаточный азот, креатинин, мочевиная кислота), а также тесты на углеводный, липидный и белковый обмен, содержание электролитов плазмы не выявили каких-либо нарушений почти ни в одном случае лечения. У некоторых больных были отмечены побочные эффекты от терапии Алтиаземом РР, аналогичные тем, которые наблюдались при применении стандартной формы дилтиазема. При ИБС наиболее частыми побочными эффектами были: головная боль, отечность в области лодыжек и изжога, в то время как у больных гипертонией — головная боль, гипостения, головокружение, отеки лодыжек и запоры. Выраженность указанных симптомов характеризовалась не более, как умеренная. Все эти побочные эффекты наблюдались менее чем у 5% больных [36, 44, 46, 48, 52, 53].

Таким образом, алтиазем РР, принимаемый только 2 раза в день, обладает таким же антиангинальным и антигипертензивным эффектом как 4-кратный прием обычной формы дилтиазема в той же дозе. При стенокардии напряжения он существенно уменьшает число больных, испытывающих чувство стеснения в груди при физической нагрузке, и общее число сердечных атак в течение дня, увеличивает толерантность к физической нагрузке и снижает тяжесть ишемии, оцениваемой по глубине депрессии сегмента ST. Алтиазем РР эффективно обеспечивает снижение АД у больных мягкой и умеренной АГ, благоприятно влияет на суточный профиль АД, приводя к его нормализации более, чем у половины больных. Дилтиазем влияет на эластичность магистральных артерий со снижением скорости кровотока, что может быть полезно при лечении изолированной систолической гипертонии. Выраженность антигипертензивного эффекта у алтиазема РР сопоставима с таковой для ретардных форм производных дигидропиридина, ингибиторов АПФ и β -блокаторов.

Таким образом, алтиазем РР, принимаемый только 2 раза в день, обладает таким же антиангинальным и антигипертензивным эффектом как 4-кратный прием обычной формы дилтиазема в той же дозе. При стенокардии напряжения он существенно уменьшает число больных, испытывающих чувство стеснения в груди при физической нагрузке, и общее число сердечных атак в течение дня, увеличивает толерантность к физической нагрузке и снижает тяжесть ишемии, оцениваемой по глубине депрессии сегмента ST. Алтиазем РР эффективно обеспечивает снижение АД у больных мягкой и умеренной АГ, благоприятно влияет на суточный профиль АД, приводя к его нормализации более, чем у половины больных. Дилтиазем влияет на эластичность магистральных артерий со снижением скорости кровотока, что может быть полезно при лечении изолированной систолической гипертонии. Выраженность антигипертензивного эффекта у алтиазема РР сопоставима с таковой для ретардных форм производных дигидропиридина, ингибиторов АПФ и β -блокаторов.

Литература

1. Soward A.L., Vanhaleweyk G.L.J., Serreys P.W. The Haemodynamic effects of Nifedipine, Verapamil and Diltiazem in patients with coronary artery disease. A Review.// *Drugs* 1986, 32: 66-101.
2. Воеводина И.В., Майчук Е.Ю. Место и значение антагонистов кальция в практике кардиолога// *Русский медицинский журнал*, 2004- № 9.
3. Марцевич С.Ю. Роль антагонистов кальция в современном лечении сердечно-сосудистых заболеваний// *Русский Медицинский Журнал* 2003, №9
4. Gordin A., Pohto R., Sundberg S. et al. Pharmacokinetics of slow – release diltiazem and its effects on atrioventricular conduction in healthy volunteers // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1986, 31:432-426.
5. Kinney E.X., Moskowitz R.M., Zelis R. The pharmacokinetics and pharmacology of oral diltiazem in normal volunteers// *Clin. Pharmacol.* 1981, 21: 337-342.
6. Hung J., Hackett. P.L., Gordon S.P.R, et al. Pharmacokinetics of diltiazem in patients with unstable angina pectoris // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1988, 43:466-70.
7. Clozel J. P., Gaille G, Taeymans Y. et al. High-performance liquid chromatographic determination diltiazem and six of its metabolites in human urine // *J. Pharmaceutical sciences.* 1984, 73 (6): 771-773.
8. Pozet N., Brazier J.L., Aissa A.H. et al. Pharmacokinetics of diltiazem in several renal failure // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1983, 24: 635-638.
9. Piepho R. W., Bloedow D.C., Lacz J.P. et al. Pharmacokinetics of diltiazem in selected animal species and human beings// *Am J. Cardiol.* 1982, 49: 525.
10. De Bernardi di Valserra M. Studio della biodisponibilita nell'uomo di Diltiazem Resinato (capsule pari a 180 mg di diltiazem cloridrato). Pavia, 30 giugno 1989, (Vol. 10 della parte IVA del dossier).
11. Zelis R.F., Kjnney E.L. Pharmacokinetics of diltiazem in healthy men // *Am J. Cardiol.* 1982, 49:529.
12. Chaffman N., Brodgen R. N. Diltiazem. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy// *Drugs* 1985, 29 (5): 387- 454.
13. Hermann Ph., Rodger S.D., Remones G. et al. Pharmacokinetics of diltiazem after intravenous and oral administration // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1983, 24:149-352.
14. Smith M.S., Verghese CP., Shand D.G. et al. Pharmacokinetics of intravenous and oral diltiazem // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1983, 33(2):210; (abs).
15. Kates R.E. Calcium antagonists. Pharmacokinetics properties // *Drugs.* 1983, 25; 113-124.

16. Sugihara J., Sugawara Y., Ando H. et al. Studies on metabolism of diltiazem in man // *Pharm. Dyn.* 1984, 7, 24-33.
17. Meshi T., Sugihara J., Sato Y. Metabolic fate of d-cis-3-acetoxy 5-12-(dimethylamino) ethyl-2,3-dihydro-2 (p-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-one hydrochloride (CRD-401) // *Chem. Pharm. Bull.* 1971, 19 (S); 1546-1556.
18. Bareagi S. Studio della bioequivalenza nell'uomo di due preparati a base di diltiazem in formulazione normale (cloridrato) ed in formulazione ritardo (Diltiazem Resinato). Milano, 23 giugno 1988. (Vol. 11 della parte IVA del dossier).
19. Cheron G.M. Etude de pharmacocinétique sur le produit Diltiazem Resinate. Paris, le 18 mai 1989. (Vol. 12 della parte IVA del dossier).
20. Safar M. E., Simon A. Ch., Levenson J.A. et al. Hemodynamic effects of diltiazem in hypertension // *Circ. Res.* 1983, 52 (suppl. 1): 169-173.
21. Amodeo C., Kobrin I., Ventura H.O. et al. Immediate and short-term hemodynamic effects of diltiazem in patients with hypertension // *Circulation.* 1986, Vol. 73 No. 1: 108-113.
22. Finch M.B., Johnston G.D. The peripheral vascular effects of diltiazem-dose-response characteristics // *Br. J. Pharmacol.* 1985, 20:447-451.
23. Soward A.L., Vanhaleweyk G.L.J., Serreys P.W. The haemodynamic effects of Nifedipine, Verapamil and Diltiazem in patients with coronary artery disease. A Review // *Drugs* 1986, 32: 66-101.
24. Hossack K.F., Bruce R.A., Ritterman J.B. Divergent effects of diltiazem in patients with exertional angina // *Am J. Cardiol.* 1982, 49(1 S): 53S.
25. Sunderrajan S., Reams G., Baure J.H. Long-term renal effects of diltiazem in essential hypertension // *Am. Heart J.* 1987, 114:383.
26. Altman R., Scazzioti A., Dujiovne C. Diltiazem potentiates the inhibitory effect of aspirin on platelet aggregation // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1988, 44:320-5.
27. Mohanty P.K., Sowers J.P., McNamara C. et al. Effects of diltiazem on hormonal and hemodynamic responses to lower body negative pressure and tilt in patients with mild to moderate systemic hypertension // *Am. J. Cardiol.* 1985, 56; 2SH-33H.
28. Magometshnigg D., Hortnagl H., Rameis H. Diltiazem and Verapamil: functional antagonism of exogenous noradrenalin and angiotensin II in man // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 26:1984.
29. Andren L., Hoglund P., Dotevall A. et al. Diltiazem in hypertensive patients with type II diabetes mellitus // *Am. J. Cardiol.* 1993, 62:114G-120G.
30. Ames R.P. Antihypertensive drugs and lipid profiles // *Am. J. of Hypertension* 1988, 1:421-427.
31. Bourassa M.C., Cote P., Theroux P. et al. Hemodynamic and coronary flow following diltiazem administration in anesthetized dogs and in humans // *Chest.* 1980, 78 (1): 224.
32. Kawai C., Konishi T., Matsuyama E. et al. Comparative effects of three calcium antagonists, diltiazem, verapamil and nifedipine, on the sinoatrial and atrioventricular nodes. Experimental and clinical studies // *Circulation.* 1981, Vol.63, No.5: 1035-1042.
33. Strauss W.E., Parisi A.F. Superiority of combined diltiazem and propranolol therapy for angina pectoris // *Circulation* 1985, 71 (5): 951-957.
34. Hung J., Lamb I.H., Connolly S.S. et al. The effect of diltiazem and propranolol, alone and in combination, on exercise performance and left ventricular function in patients with stable effort angina: a double-blind, randomized, and placebo-controlled study // *Circulation* 1983, 68 (3): 560-567.
35. Hendeles L., Hill M., Herman E. et al. Dose-response of inhaled diltiazem on airway reactivity to methacholine and exercise in subjects with mild asthma // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1988, 43:387-92.
36. Аметов А.С., Черникова Н.А., Демидова Т.Ю. Антиишемическая гипотензивная активность ретардной формы дилтиазема у пациентов с АГ на фоне сахарного диабета // *Практикующий врач*, 2000, №18, 26-30.
37. Luurila O.J., Grohn P., Heikkila J. et al. Exercise capacity and hemodynamic in person aged 20 to 50 years with diltiazem and atenolol // *Am. J. Cardiol.* 1987, 60: S32-835.
38. Szlachcic J., Hirseh A.T., Tubau J.F. et al. Diltiazem versus propranolol in essential hypertension; responses of rest exercise blood pressure and effects on exercise capacity // *Am J. Cardiol.* 1987, 59: 393-399.
39. Pool P. E. et al. Diltiazem as monotherapy for systemic hypertension: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial // *Am. J. Cardiol.* 1986, 57:212.
40. Bala Subramaniam V., Khurmi N.S., Bowles M.J. et al. Objective evaluation of three dose levels of diltiazem in patients with chronic stable angina // *Am. J. Coll. Cardiol.* 1983, 1(4):1144-1153.
41. Lindenberg B. S., Weiner D.A., McCabe C.H. et al. Efficacy and safety of incremental doses of diltiazem for the treatment of stable angina pectoris // *Am. J. Coll. Cardiol.* 1983, 2:1129-1133.
42. Juneau M., Theroux P., Waters D. Effect of diltiazem slow-release formulation on silent myocardial ischemia in stable coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* 1992, 69 (7): 30B-35B (abs).
43. Павлова Т.С., Фахим Амир М. Антиангинальная активность ретардных форм антагонистов кальция // *РМЖ*, 1997, №16.
44. Бритов А.Н. Алтиазем РР РР – новый ретардный антагонист кальция для лечения ишемической болезни сердца и артериальной гипертонии // *Российский кардиологический журнал*, 2000, №3, 46-52.
45. Голиков А.П., Аленова И.Б., Элькина Н.С. Антагонист кальция дилтиазем: оценка антиангинального эффекта у больных с инфарктом миокарда и острым коронарным синдромом // *Кардиология*, 1999, 12, 55.
46. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б. Возрастные аспекты гипотензивного действия антагонистов кальция у больных артериальной гипертонией // *Кардиология*, 1999, №11, 18-21.
47. Леонова В.М., Демонова А.В., Малышева Е.А. и др. Влияние антагонистов кальция длительного действия на суточный профиль АД у больных с артериальной гипертонией // *Российский кардиологический журнал*, 1999, №3, 36-39;
48. Тваладзе И.А., Небиеридзе Д.В., Бригов А.Н. и др. Метаболические эффекты пролонгированного антагониста кальция – Алтиазема РР у больных с мягкой артериальной гипертонией // *Российский кардиологический журнал*. 2001, №4, 46-49.
49. Подзолков В.И., Бартиева Д.М., Маколкин В.И. Клиническая эффективность, центральные и периферические гемодинамические эффекты дилтиазема при гипертонической болезни // *Российский кардиологический журнал*, 2004, №2, 49-53.
50. Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., Метельская В.А. и др. Антигипертензивная эффективность дилтиазема и его влияние на эндотелиальную функцию у мужчин с мягкой и умеренной артериальной гипертонией // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2004, №3, 4-9.
51. Pahor M., Psaty B., Alderman M. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Lancet* 2000; 356:1949-1954.
52. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE-inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials // *Lancet* 2000; 355:1955-1964.
53. Hansson L., Hedner T., Lund-Johansen P., et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and β -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study // *Lancet* 2000; 356:359-65.
54. Савенков М.П., Иванов С.Н., Сафонова Т.Е. и др. Применение дилтиазема длительного действия для лечения артериальной гипертонии у пожилых // *Кардиология*, 2000, №10, 34-37.
55. Hokala S.M., Tilvis R.S. Determinants and significance of declining blood pressure in old age. A prospective birth cohort study // *Eur Heart J.* 1998; 19:1872-1878.
56. Staessen J.A. Blood pressure in very old subjects: a dilemma for the clinicians // *Eur Heart J* 1998; 19:1743-1744.

Поступила 09/03-2007