

**ДИЛТИАЗЕМ (CARDIL): НОВЫЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ВЫРАЖЕННОГО  
КАРДИОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАСШИРЕНИЯ  
ДИАПАЗОНА НАЗНАЧЕНИЙ**

Р.Г. Бороян

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци,  
кафедра клинической фармакологии, фармакогнозии и ботаники/  
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

*Ключевые слова:* антагонисты кальция, дилтиазем (кардил), артериальная гипертензия, стенокардия, аритмия, кардиопротективное действие

Дилтиазем (кардил) является бензотиазепиновым антагонистом кальция первого поколения и как и другие представители этой фармакологической группы (производное дигидропиридина – нифедипин, производное фенилалкиламина – верапамил) оказывает непосредственное влияние на сердце и кровеносные сосуды. Однако по спектру фармакологического действия и безопасности применения дилтиазем (кардил) выгодно отличается от нифедипина и верапамила и потому, как было выявлено в течение многих лет его использования в клинической практике, может быть отнесен к разряду антагонистов кальция с уникальными свойствами, обусловленными не только блокированием притока  $Ca^{2+}$  внутрь клеток.

Фармакологические свойства дилтиазема достаточно многогранны и в значительной степени обусловлены селективным угнетением трансмембранного кальциевого притока внутрь клеток. Уменьшение дилтиаземом притока  $Ca^{2+}$  внутрь кардиомиоцитов через медленные каналы, происходящего в период возбуждения сарколеммальной мембраны, приводит к нарушению сопряжения возбуждения с сокращением, поскольку ионы кальция выполняют роль медиаторов между  $Na^{+}$ -зависимыми биоэлектрическими явлениями на поверхности мышечного волокна и  $Ca^{2+}$ -зависимыми биохимическими процессами утилизации энергии АТФ для сокращения. В гладких мышцах сосудов, как и в миокарде, вызываемое дилтиаземом уменьшение притока  $Ca^{2+}$  внутрь клеток приводит к угнетению  $Ca^{2+}$ -зависимых механизмов сокращения [образование комплекса  $Ca^{2+}$  с кальмодулином → активирование (фосфорилирование) миозинкиназы → взаимодействие миозина с актином → сокращение] и тем самым понижает их тонус и устраняет спазм. Указанные эффекты дилтиазема, а также его воздействие на проводящую систему сердца явились основанием для его применения в клинической практике в качестве эффективного антигипертензивного, антиангинального и антиаритмического лекарства (таблица).

Антигипертензивное действие дилтиазема, применяемого даже в сравнительно больших дозах, в отличие от действия многих других антигипертензивных лекарств ( $\beta$ -адреноблокаторы, диуретики и др.), не сопровождается нежелательными метаболическими изменениями. Так, в исследованиях, проведенных на 2165 пациентах с эссенциальной гипертензией легкой и средней степени тя-

жести (диастолическое давление 95–115 мм рт.ст), дилтиазем в суточной дозе 240 мг эффективно понижал артериальное давление и в течение сравнительно длительного лечения (40 дней) не изменял уровень липидов, глюкозы и электролитов в крови и не вызывал серьезных побочных эффектов [29].

Таблица

Основные фармакологические свойства дилтиазема (кардила) и механизмы его действия

***Антигипертензивное действие***

Непосредственная релаксация гладких мышц сосудов. Антигипертензивный эффект отчетливо выражен при гипертензии, умеренно — при нормотензии и проявляется в горизонтальном и вертикальном положениях пациента понижением систолического и диастолического давления. В отличие от многих вазодилататоров, понижая артериальное давление, дилтиазем не вызывает рефлекторной тахикардии.

***Антиангинальное действие***

Дилатация коронарных артерий, в том числе эпикардиальных и субэндокардиальных.

Понижение потребности миокарда в кислороде вследствие уменьшения величины двойного произведения (частота сердечных сокращений × систолическое давление) и понижения постнагрузки сердца.

Предупреждение и устранение спазма коронарных сосудов, в том числе при вариантной (вазоспастической) стенокардии Принцметала и при спазме, индуцированном эргоновином.

Повышение толерантности к физической нагрузке.

***Антиаритмическое действие***

Понижение синоатриальной и атриовентрикулярной проводимости, удлинение рефрактерного периода атриовентрикулярного узла.

По антигипертензивной активности дилтиазем не уступает многим антигипертензивным лекарствам и в то же время намного реже вызывает побочные эффекты [17, 20], причем, в отличие от диуретиков и β-адреноблокаторов, его действие не зависит от расовой принадлежности пациента: в дозе 246 мг/сутки он понижает артериальное давление у представителей мексиканско-американской популяции в той же степени, как и у представителей испанской популяции (понижение диастолического давления ниже 90 мм рт.ст. у 57% пациентов против 28% пациентов, получавших плацебо) [17].

Особого внимания заслуживают результаты исследований по изучению антиангинального и антиишемического действия дилтиазема и возможности его применения в качестве кардиопротективного лекарства у больных, перенесших инфаркт миокарда. Полученные данные однозначно свидетельствуют, что дилтиазем способствует повышению выживаемости больных с острым инфарктом миокарда, в том числе и в случаях его комбинированного применения с тромболитическими агентами [6, 37]. По мнению некоторых исследователей, при нестабильной стенокардии дилтиазем по своему лечебному действию практически не уступает нитроглицерину [15], хотя с целью предупреждения спазма

коронарных артерий при операциях на сердце более предпочтителен нитроглицерин [31].

Кардиопротективное действие дилтиазема отчетливо проявляется в его способности в значительной степени понижать вероятность повторного инфаркта миокарда и смертность среди пациентов, перенесших инфаркт миокарда, у которых нет признаков застоя в легких или фракция выброса левого желудочка больше чем 40%, причем он особенно эффективен в случаях инфаркта без зубца Q и при переднестеночном инфаркте с зубцом Q [6]. Этим дилтиазем принципиально отличается от нифедипина, который не только не способен улучшать состояние пациентов, перенесших инфаркт миокарда, или с нестабильной стенокардией, но и повышает риск развития повторного инфаркта и смертность [11, 13, 35, 37; HINT Res. Group., 1986; SPRINT, 1988].

Согласно результатам недавно обобщенных многоцентровых плацебо-контролируемых исследований, при длительном применении дилтиазем в значительной степени (примерно на 42%) понижает смертность и сердечные приступы у больных с острым инфарктом миокарда (без зубца Q) и без признаков легочного застоя [14]. В проспективных сравнительных рандомизированных исследованиях, проведенных на 10881 пациенте в возрасте от 50 до 74 лет, у которых диастолическое давление было равным 100 мм рт. ст. или превышало этот уровень, установлено, что дилтиазем не только понижает артериальное давление, но и уменьшает вероятность развития фатального или нефатального инсульта и инфаркта миокарда [16], причем в случаях профилактического применения диуретиков или  $\beta$ -адреноблокаторов их эффекты значительно потенцируются дилтиаземом. По данным исследования NORDLI Study (2000), дилтиазем является эффективным и сравнительно безопасным лекарством, применение которого приводит к уменьшению смертности от инсульта, инфаркта миокарда или других сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с артериальной гипертензией [16].

Результатами многоцентрового исследования TIMT III b (Thrombolysis in Myocardial Infarction, phase III b) выявлено, что у пациентов с депрессией сегмента ST или с инверсией зубца T на ЭКГ применение дилтиазема, гепарина или  $\beta$ -адреноблокаторов совместно с тканевым активатором плазминогена (tPA) — не менее эффективный, но более безопасный метод лечения, чем катетеризация или ангиопластика. По данным другого многоцентрового исследования — MDPIT (Multi-Center Diltiazem Postinfarction Trial), проведенного в США и Канаде, при инфаркте миокарда без зубца Q раннее назначение дилтиазема на длительный период через 1 год после начала лечения приводит к уменьшению смертности и числа повторного инфаркта среди этих пациентов почти на 40%, и этот эффект дилтиазема сохраняется в течение не менее 4,5 лет. Дилтиазем оказался также эффективным при лечении острого инфаркта миокарда у пациентов пожилого и старческого возраста [1].

Дилтиазем предотвращает послеперфузионное повреждение миокарда, однако его эффекты на регуляцию коронарного кровотока остаются малоизученными. Тем не менее, в опытах на крысах при оценке действия дилтиазема и его хлоридного деривата — клентиазема (Clentiazem) на эндотелиальнозависимую релаксацию коронарных артерий после тотальной ишемии миокарда (ишемия/реперфузия) выяснилось, что предварительное введение (инфузия в течение 10 мин) подопытным животным дилтиазема ( $10^{-9}$ – $10^{-6}$  моль/л) или клентиазема ( $10^{-9}$ – $10^{-7}$  моль/л) предотвращает постишемическое (окклюзия коронарных арте-

рий в течение 30 мин) реперфузионное нарушение ауторегуляции коронарного кровоснабжения [9]. Это их действие, особенно действие дилтиазема, проявляется значительным сохранением эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой релаксации коронарных сосудов, определяемой по изменению коронарного кровотока до и после инфузии соответственно 5-гидрокситриптамина и натрия нитропруссиды.

Дилтиазем, как и активатор АТФ-зависимых калиевых каналов ( $K^+$ -АТФ) никорандил, действуя несколькими механизмами (сбалансированная коронарная и периферическая вазодилатация, понижение потребности миокарда в кислороде вследствие уменьшения постнагрузки сердца и др.), проявляет отчетливое кардиопротективное действие у пациентов с чрезкожной транслюминальной коронарной ангиопластикой. Это находит свое отражение в уменьшении степени повышения сегмента ST во время ишемии и в значительном повышении толерантности к физическим нагрузкам у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, причем в этом отношении дилтиазем не уступает ни нитратам (изосорбида динитрат), ни  $\beta$ -адреноблокаторам (метопролол, атенолол), ни никорандилу [20].

Кардиопротективное действие дилтиазема, подтвержденное многочисленными клиническими испытаниями, настолько отчетливое, что в ближайшие годы можно ожидать расширения его применения именно в качестве лекарства, способного предотвращать необратимое ишемическое повреждение миокарда и уменьшать зону инфаркта миокарда.

Механизмы кардиопротективного действия дилтиазема, по-видимому, намного более сложны, чем только блокирование медленных кальциевых каналов. Более того, учитывая отсутствие кардиопротективных свойств у некоторых весьма активных антагонистов кальция, можно предположить, что антиишемическое, кардиопротективное действие дилтиазема обусловлено не только его способностью ингибировать приток ионов кальция внутрь кардиомиоцитов или его положительными гемодинамическими эффектами, но и непосредственным его воздействием на метаболизм в миокарде. Это предположение подтверждается результатами экспериментальных исследований, в которых было проведено сравнительное изучение кардиопротективного действия дилтиазема и его оптического изомера — *l-cis*-дилтиазема, кальций-блокирующая активность которого в 100 раз меньше, чем у дилтиазема [23, 27]. В результате серии экспериментов, проведенных на анестезированных кроликах, как дилтиазем, так и *l-cis*-дилтиазем при предварительном внутривенном введении (дилтиазем — более 200 мкг/кг, а затем инфузия со скоростью 15 мкг/кг/мин в течение 25 мин; *l-cis*-дилтиазем — в общей дозе 1150 мкг/кг) качественно одинаково ограничивали зону инфаркта миокарда, вызываемого окклюзией огибающей ветви левой коронарной артерии (ишемия/реперфузия), причем *l-cis*-дилтиазем оказывал даже более выраженное кардиопротективное действие, чем дилтиазем [23]. В экспериментах на изолированных сердцах морских свинок и в опытах на кроликах было выявлено, что энантиомер дилтиазема — *l-cis*-дилтиазем — в условиях глобальной ишемии миокарда и реперфузии предотвращает истощение в миокарде запасов макроэргических фосфатов и изменения внутриклеточной pH [23, 27]. Учитывая, что в этих экспериментах один из самых активных антагонистов  $Ca^{2+}$  — нифедипин, по сравнению с *l-cis*-дилтиаземом, не обладающим достаточной кальций-блокирующей активностью, не предотвращал истощение в миокарде запасов макроэргических фосфатов, сделано вполне обоснованное заключение,

в соответствии с которым кардиопротективное действие дилтиазема не зависит от его кальций-блокирующей активности и обусловлено прежде всего его способностью предотвращать нежелательные и даже опасные изменения метаболических процессов в миокарде [27].

Не исключено также, что кардиопротективное действие дилтиазема обусловлено и его достаточно выраженным антиатеросклеротическим свойством и способностью предотвращать окклюзию коронарных сосудов, вызываемую пролиферацией клеток их интимы. Эта способность дилтиазема была выявлена при изучении возможности его применения с целью предотвращения так называемой ускоренной болезни коронарных сосудов, являющейся главной причиной ограничения выживаемости пациентов с трансплантированным сердцем [30].

Согласно ангиографическим исследованиям, примерно 50% пациентов в течение первых пяти лет после трансплантации сердца погибают именно в связи с развитием ускоренной болезни коронарных сосудов, причем этот процесс васкулопатии является скорее всего следствием хронического иммунного повреждения их эндотелия с одновременной быстрой пролиферацией клеток интимы с последующим отложением в ней липидов, приводящим к диффузной прогрессирующей окклюзии коронарных артерий [30]. Авторам этих исследований удалось установить, что дилтиазем обладает отчетливой способностью предотвращать развитие ускоренной болезни коронарных сосудов. Так, по данным серийной количественной коронарной ангиографии, у пациентов с трансплантированным сердцем, которые длительно принимали дилтиазем, уменьшение среднего диаметра просвета коронарных сосудов, по сравнению с контролем (группа пациентов, не получавших дилтиазем), оказалось незначительным, и эта разница сохранялась в течение двух-трех лет, что свидетельствует о протективном эффекте дилтиазема, предотвращающего начальную пролиферацию интимы коронарных артерий и тем самым предупреждающего ускоренную их окклюзию [30].

Дилтиазем, назначаемый внутривенно или внутрь, является, как и верапамил (финоптин), эффективным лекарством для предупреждения повторяющейся суправентрикулярной тахикардии. Установлено, что воздействие дилтиазема на функцию атриовентрикулярного узла зависит от его дозы и от исходной частоты сердечных сокращений, причем у большинства пациентов после внутривенного введения суправентрикулярная тахикардия переходит в нормальный синусовый ритм (рекомендуемая доза — 0.25 мг/кг, вводимая в течение не менее двух минут с последующей поддерживающей инфузией со скоростью от 5 до 15 мг/ч) [26]. По мнению некоторых авторов, дилтиазем может применяться в качестве эффективного лекарства для постоянного контроля частоты сердечных сокращений у пациентов с предсердной фибрилляцией [7, 26], причем он более эффективно, чем дигоксин или галопамил, нормализует частоту сердечных сокращений при физических нагрузках у пациентов с перманентной фибрилляцией при отсутствии органических изменений в сердце [7].

В течение последних нескольких лет достаточно интенсивно исследуются не только антиангинальные, антигипертензивные и антиаритмические эффекты дилтиазема, но и возможность его применения при других заболеваниях. Так, выявлена эффективность дилтиазема при тардивной дискинезии, индуцированной антипсихотическими лекарствами [33], имеются сведения о положительном действии дилтиазема при реанимации. Оказалось, что при оживлении, проводимом с применением адреналина и хлорида кальция, эффективность ниже, чем

при замене хлорида кальция дилтиаземом. По-видимому, дилтиазем при этом препятствует повреждающему действию кальциевой перегрузки клеток.

Дилтиазем эффективен также при нарушениях сокращения пищевода [8]. Нарушения сокращений пищевода характеризуются дисфункциональной амплитудой сокращений его гладких мышц, увеличением длительности самих сокращений и гиперконтрактильностью нижнего эзофагеального сфинктера, клинически проявляясь нарушением акта глотания и болями в грудной клетке. При этих состояниях однократная доза дилтиазема приводит к быстрому улучшению состояния больных, поскольку он понижает и амплитуду, и длительность дисфункциональных сокращений пищевода [8] и, кроме того, лечение дилтиаземом в течение 2–6 месяцев в значительной степени уменьшает симптомы у пациентов с ахалазией.

Антагонисты  $Ca^{2+}$  (дилтиазем и верапамил) способны уменьшать нефротоксические эффекты циклоспорина у пациентов с трансплантированной почкой. Предполагается, что это их действие обусловлено иммуносупрессивным эффектом на кальцийзависимую функцию лимфоцитов [22], однако механизмы иммуносупрессивного действия больших доз дилтиазема, по-видимому, более сложны.

Определенный интерес представляет лечебное действие дилтиазема при мигрени. Предполагается, что приступы мигрени провоцируются уменьшением кровоснабжения мозга, что приводит к развитию гипоксии и внутриклеточной перегрузки кальцием. Выяснилось, что антагонисты  $Ca^{2+}$ , в первую очередь дилтиазем, уменьшают выраженность симптомов мигрени. Так, у пациентов, страдающих мигренью и в течение 6 месяцев получавших дилтиазем, на 98% уменьшается частота ежемесячных приступов (в группе, получавших плацебо частота приступов уменьшалась всего на 20%) и на 99% уменьшалась средняя суточная длительность приступа (в контрольной группе пациентов, получавших плацебо, длительность приступа уменьшалась всего на 8%) [24]. Заслуживает внимания то, что у пациентов, страдающих мигренью, под влиянием дилтиазема параллельно с улучшением течения болезни на 70% уменьшается концентрация серотонина в сыворотке крови [24], который вовлечен в патогенез этого заболевания.

Влияние антагонистов кальция на внутриглазное давление мало изучено, хотя это весьма важная проблема, особенно если учесть, что некоторые антиангинальные лекарства, например, нитроглицерин, повышают внутриглазное давление и потому противопоказаны при глаукоме. Недавно экспериментальными исследованиями, проведенными на бодрствующих кроликах, было установлено, что однократная местная аппликация дилтиазема вызывает дозозависимое понижение внутриглазного давления, причем этот эффект превосходит действие нифедипина и верапамила и является длительным, сохраняясь в зависимости от дозы до 7 дней [28]. Авторы этих исследований полагают, что дилтиазем проявляет настолько выраженное и длительное понижение внутриглазного давления, что он может оказаться эффективным и удобным в применении лекарством для лечения пациентов с глаукомой.

Не исключено, что дилтиазем может найти клиническое применение в качестве урикозурического лекарства. В экспериментальных исследованиях на крысах дилтиазем при внутривенной инфузии в дозе 10  $мкг/мин$ , в отличие от нифедипина, проявлял выраженное урикозурическое действие, причем со значительным возрастанием соотношения величины клиренса мочевой кислоты

и величины клиренса инсулина [36]. На основании этих данных можно предположить, что урикозурическое действие дилтиазема является следствием его непосредственного воздействия на почечные каналцы, а также улучшения почечной гемодинамики, однако обусловленность этого действия блокированием кальциевых каналов маловероятна, поскольку нифедипин в этих опытах, улучшая кровоснабжение почек, не изменял выведение мочевой кислоты почками.

Дилтиазем в большинстве случаев хорошо переносится больными, редко вызывая побочные эффекты (брадикардия, атриовентрикулярная блокада I ст., пастозность в области лодыжек и голеней, астения, зуд, тошнота, головная боль, запоры и др.). Тем не менее некоторые исследователи полагают, что в большинстве случаев, опасаясь развития побочных эффектов дилтиазема, его нередко назначают в неэффективных дозах, что, безусловно, приводит к снижению его терапевтического действия [25]. Максимальная суточная доза дилтиазема составляет 480 мг, однако при нарушенной функции почек и печени, а также при брадикардии (частота сердечных сокращений менее 50 уд/мин) суточная доза чаще всего не должна превышать 60 мг.

Заслуживают внимания особенности взаимодействия дилтиазема с компонентами пищи, которую принимает пациент. Несмотря на то, что эта проблема, как и проблема взаимодействия с пищей других лекарств, имеет исключительно большое практическое значение, она изучена недостаточно. Тем не менее установлено, что в этом отношении дилтиазем с клинической точки зрения занимает более выгодные позиции. В частности, в течение последних лет опубликован ряд научных публикаций, свидетельствующих о способности грейпфрутового сока резко изменять метаболизм и биодоступность многих лекарств, в том числе и антагонистов кальция дигидропиридинового ряда. Подобное действие грейпфрутового сока объясняется ингибированием цитохрома P450 печени содержащимися в нем димерами фурукумарина и 6',7'-дигидроксибергамотином [10, 12]. Однако сок грейпфрута (повторные дозы по 200 мл через 2, 4, 8 и 12 ч) не изменяет максимальную концентрацию дилтиазема в крови, и поскольку соотношение N-деметилдилтиазем/дилтиазем и деацетилдилтиазем/дилтиазем в крови остается при этом постоянным, сделано предположение, что активные вещества сока грейпфрута, изменяющие метаболизм лекарств путем конкурентного оккупирования цитохрома P450, метаболизм и эффективность дилтиазема не изменяют [32].

Дилтиазем противопоказан при синдроме слабости синусового узла, атриовентрикулярной блокаде II и III ст., гипотензии (диастолическое давление < 90 мм рт.ст.), при застойных явлениях в легких. Несмотря на то, что дилтиазем проявляет отрицательное инотропное действие на препараты изолированного сердца, у человека с нормальной вентрикулярной функцией он не понижает сердечный индекс, поскольку сократимость миокарда (dp/dt) существенно не изменяет [39, 40].

Более того, у пациентов с нарушенной вентрикулярной функцией (фракция выброса  $24 \pm 6\%$ ) он улучшает ее, и потому способность дилтиазема ухудшать течение застойной сердечной недостаточности может проявиться лишь в случаях весьма тяжелого ее течения, например, при выраженном застое в легких.

Обобщая полученные в течение последних нескольких лет результаты изучения клинической фармакологии дилтиазема (кардил), в том числе и результаты многоцентровых плацебо-контролируемых исследований, можно за-

ключить, что дилтиазем является эффективным антигипертензивным, антиишемическим и антиаритмическим лекарством, обладающим выраженным кардиопротективным действием. Это свойство дилтиазема подтверждено результатами многоцентровых плацебо-контролируемых исследований. Так, дилтиазем (кардил) у пациентов с острым инфарктом миокарда, которым вводились тромболитические лекарства, уменьшает частоту сердечной смертности, нефатального инфаркта миокарда и рефрактерной ишемии миокарда на 23% (INTERCEPT, 1998), у пациентов с мелкоочаговым инфарктом миокарда уменьшает частоту сердечной смертности и нефатального повторного инфаркта миокарда на 11% (MDPIT, 1988), а при внутривенном введении пациентам с нестабильной стенокардией он даже более эффективен, чем нитроглицерин (DUTCH, 1995). Кроме того, дилтиазем, как и диуретики и  $\beta$ -адреноблокаторы, понижает частоту осложнений и смертность у больных с артериальной гипертензией, но в снижении частоты инсультов он превосходит их (NORDIL, 2000). Согласно полученным результатам, кардиопротективное действие дилтиазема зависит не только от его кальций-блокирующей активности и, по-видимому, его способности предотвращать развитие инфаркта миокарда и понижать смертность среди пациентов, перенесших инфаркт, но и в немалой степени обусловлено вызываемыми им положительными метаболическими изменениями в миокарде (предотвращение истощения при ишемии запасов макроэргических фосфатов и др.) и антиатеросклеротическим действием.

Безусловно, кардиоваскулярные эффекты дилтиазема (кардил) являются наиболее основными, тем не менее результаты современных исследований свидетельствуют, что диапазон его фармакологического действия намного шире и, возможно, он найдет более широкое клиническое применение при гиперурикемии, а также при таких заболеваниях как мигрень и глаукома.

Поступила 22.02.01

ԴԻԼԹԻԱԶԵՄ (CARDIL). ԱՐՏԱՀԱՅՏՎԱԾ ԿԱՐԴԻՈՊՐՈՏԵԿՎԵՍԻՎ ԱՉԳԵՅՈՒԹՅԱՆ  
ՆՈՐ ՀԱՍՏԱՏՈՒՄԸ ԵՎ ՆՇԱՆԱԿՈՒՄՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆԱԿԻ ԸՆԴԱՍՅՆՄԱՆ  
ՀԵՌԱՆԿԱՐՆԵՐԸ

Ռ.Ղ. Բորոյան

Դիլթիազեմը (կարդիլ)՝ ըստ բազմաթիվ այդ թվում և բազմակենտրոն պլացեբո-հսկվող հետազոտությունների արդյունքների, հանդիսանում է առանձնահատուկ Ca-նեղիակնորդ արտահայտված կարդիոպրոտեկտիվ ազդեցությամբ, որով գերազանցում է այլ հակահեղձուկային և հակաիշեմիկ դեղերի համանման ազդեցությունը:

**DILTIAZEM (CARDIL): NEW CONFIRMATIONS OF MARKED CARDIOPROTECTIVE  
PROPERTIES AND PERSPECTIVES OF THE ADMINISTRATION SPECTRUM  
ENLARGEMENT**

R.G. Boroyan

The results of a great number of experiments including multicenter clinical placebo-controlled randomized trials have shown that diltiazem (cardil) differs from many other antianginal and anti-ischemic drugs, being a unique calcium entry blocker with expressed cardioprotective activity.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Aronow W.S. Coron. Artery Dis., 2000, 11(4): 331.
2. Bailey D.G., Arnold J.M.O., Munoz C. et al. Clin. Pharmacol. Ther., 1993, 53: 637.
3. Bailey D.G., Arnold J.M.O., Spence J.D. Clin. Pharmacokinet., 1994, 26: 91.
4. Bailey D.G., Spence J.D., Munoz C. et al. Lancet, 1991, 337: 268.
5. Boden W., Van Gilst W.H., Scheldewaert R.G., Starkey I.R. et al. INTERCEPT. Lancet, 2000, 355 (9217):1751.
6. Boden W.E. et al. J. Cardiol., 1991, 67: 335.
7. Botto G., Bonini W., Broffoni T. Cardiol., 1998, 21, 837.
8. Buckley M.M-T. et al. Diltiazem. Drugs, 1990, 39: 757.
9. Dagenais F., Hollmann C., Buluran J., Cartier R. Can. J. Cardiol., 1995, 11(9):816.
10. Edwards D.J., Bellvue F.H., Woster P.M. Drug Metabol. Disp., 1996, 24: 1287.
11. Ferlinz J. Ann. Intern. Med., 1986, 105: 714.
12. Fukuda K., Ohta T., Oshima Y. et al. Pharmacogenetics, 1997, 7: 391.
13. Furberg C.D. et al. Circulation, 1995, 92: 1326.
14. Gibson R.S., Hansen J.F., Messerli F. et al. Am. J. Cardiol., 2000, 86(3):275.
15. Gubel E.J.A., Hautvast R.W.M., van Gilst W.H. et al. Lancet, 1995, 346, 1653.
16. Hansson L., Hedner T. et al. Lancet, 2000, 356(9227): 359.
17. Herrera C. R., Lewin A., Fiddes R., Friedman J. et al. Pharmacotherapy, 1997, 17(6):1254.
18. Keilich M., Kulinna C., Seitelberger R., Fasol R. Intern. J. of Angiology, 1997, 6:8.
19. Libersa C.C., Brique S.A., Motte K.B. et al. Br. J. Clin. Pharmacol., 2000, 49: 373.
20. Markham A., Plosker G.L., Goa K.L. Drugs, 2000, 60(4): 955.
21. Massie B.M., Chrysant S. G., Jain A. et al. Clin. Cardiol., 1997, 20(6): 562.
22. Nash D. Cardiovasc. Rev. Rep., 1991, 12: 67.
23. Nishida M., Sakamoto K., Urushidani T., Nagao T. Jpn. J. Pharmacol., 1999, 80 (4): 319.
24. Paterna S. et al. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci., 1985, 7: 427.
25. Pool P. E. Clin. Cardiol., 1997, 20(6): 562.
26. Roy D. Can. J. Cardiol., 1995, 11(7): 538.
27. Sakamoto K., Ishikawa M., Koda K., Urushidani T., Nagao T. Jpn. J. Pharmacol., 2000, 83(3): 225.
28. Santafe J., Maria Jesus Martinez de Ibarreta, Segarra J., Melena J. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1997, 195 (5): 645.
29. Santello J. L., Ortega K. C., Jr. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 1996, 66(6).
30. Schroeder J.S., Gao S-Z. Can. J. Cardiol., 1995, 11(8):710.
31. Shapina O.M., Alkon J.D., Macron D.S. et al. Ann. Thorac. Surg., 2000, 70(3): 883.
32. Sigusch H., Henschel L., Kraul H., Merkel U., Hoffmann A. Pharmazie, 1994, 49:675.
33. Soares K.V.S., McGrath J.J. In: The Cochrane Library. Issue 3, 2000.
34. Spence J.D. Clin. Pharmacol. Ther., 1997, 61: 395.
35. Stone P.H. et al. Am. Heart J., 1983, 106: 644.
36. Sugino H., Shimada H. Jpn. J. Pharmacol., 1997, 74 (1): 29.
37. Unido R. Lancet, 2000, 355:1751.
38. Yusuf S. et al. Am. J. Cardiol., 1991, 67: 1295.
39. Боролян Р.Г. Клиническая фармакология. Кн. 1, Ереван, 1992.
40. Свищенко Е.П. Клин. медиц., 1992, 11: 34.

