

УДК:616.12-008.331.1-08:615.225.2

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И МЕСТО ДИЛТИАЗЕМА В СОВРЕМЕННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В. П. Вдовиченко¹ (доц., к. м. н.), С. В. Совца², Т. А. Коршак¹
(доц., к. м. н.), Л. В. Гасак¹

1-Гродненский государственный медицинский университет

2-Территориальное медицинское объединение №1 г. Гродно

Дилтиазем является одним из наиболее часто назначаемых врачами всего мира средств из группы антагонистов кальция (блокаторов кальциевых каналов). Поэтому существует большое количество коммерческих препаратов дилтиазема, что создаёт определенные трудности оптимального выбора из них врачом. В обзоре подвергнуты анализу фармакокинетические и фармакодинамические параметры дилтиазема, перечислены основные лекарственные взаимодействия, побочные реакции и противопоказания. На основании данных 23 литературных источников последних лет, содержащих результаты, полученные в клинике, обращается внимание на необходимость применения для лечения артериальной гипертензии исключительно препаратов пролонгированного действия. С точки зрения фармакоэкономики (параметр «стоимость-эффективность» и коэффициент затратной эффективности) оптимальным является использование препарата Алтиазем РР.

Ключевые слова: дилтиазем, фармакологические свойства, артериальная гипертензия, фармакоэкономика.

Diltiazem is one of the most common calcium channel-blockers in clinics all over the world.

That's why there is a great amount of commercial diltiazem preparations, that puts certain problems in optimal choice of proper one by doctors. Pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters have been analyzed in the review, the principal drug interaction, adverse effects and contraindications are listed in it. The review, which is based on 23 literature recent sources and contains the results achieved in clinic, pays attention to the necessity of administration of exclusively extended-action preparations for treatment of arterial hypertension. It has been noted that Altiазem RR is optimal from the point of view of pharmacoeconomic parameters (cost/effectiveness ratio and low coefficient of cost/effectiveness).

Keywords: diltiazem, pharmacological properties, arterial hypertension, pharmacoeconomy.

Дилтиазем, представитель антагонистов кальция группы бензотиазепинов находится в арсенале клинической медицины с конца 70-х годов и представлен на рынке рядом препаратов, включая пролонгированные (ретардные) формы. В странах СНГ известен ряд препаратов дилтиазема: Алдизем (Aldizem); Диакордин 90 ретард (Diacordin 90 retard); Дилтиазем ретард (Diltiazem retard); Алтиазем РР (Altiазem RR); Дилкардия (Dilcardia); Дилтиазем-ратиофарм (Diltiazem-ratiopharm); Блокальцин (Blockalcin); Дилтазем СР (Diltazem SR); Дилтиазем-Тева (Diltiazem-Teva); Диазем (Diazem); Дилтазем-60 (Diltazem-60);

Кардил (Cardil); Диакордин 60 (Diacordin 60); Диакордин 120 Ретард (Diacordin 120 Retard); Дилтиазем (Diltiazem); Тиакем (Tiakem); Дилтиазем Ланнахер (Diltiazem Lannacher) и др.

Механизм действия [8, 16].

Ионы кальция через так называемые медленные кальциевые каналы обеспечивают а) деполяриза-

цию (возбуждение) гладкомышечных клеток сосудов; б) деполяризацию (наряду с ионами натрия, поступающими через быстрые каналы) клеток миокарда и в) автоматизм и проводимость в синусовом и атриовентрикулярных узлах. Соответственно при блокаде этих кальциевых каналов будут наблюдаться эффекты, противоположные эффектам деполяризации. Расширение артериол вызывает снижение периферического сопротивления сосудов, что и является главным механизмом гипотензивного действия дилтиазема. Величина гипотензивного эффекта пропорциональна степени гипертензии, т. е. у гипертоников давление снижается, а у нормотоников наблюдается лишь незначительное снижение артериального давления [15]. При этом, при расширении коронарных артерий повышается снабжение кислородом миокарда. Уменьшение автоматизма и проводимости в синусовом и атриовентрикулярных узлах обычно проявляется замедлением частоты сердечных сокращений (ЧСС)[4].

Вдовиченко Владимир Петрович – каф. фармакологии с курсом клинической фармакологии ГГМУ, доц., к. м. н., тел. 442567
Коршак Татьяна Александровна – каф. фармакологии с курсом клинической фармакологии ГГМУ, доц., к. м. н., тел. 442567
Совца Сергей Владимирович – поликлиника № 1, ТМО № 1, главврач, тел. 771384
Гасак Людмила Васильевна, студентка 4-го курса леч. фак. ГГМУ.

Фармакокинетика [8,16].

Дилтиазем хорошо всасывается из ЖКТ, подвергается интенсивному метаболизму первого прохождения, что снижает его биодоступность примерно до 40% по сравнению с биодоступностью при внутривенном введении. Это вещество метаболизируется в печени и только в незначительном количестве (2-4%) выделяется в неизменённом виде с мочой. Вещества, ингибирующие или индуцирующие микросомальные ферменты печени, будут, соответственно, изменять и количество дилтиазема в организме. Дилтиазем на 70-80% связан с белками плазмы крови, причём его связывание не нарушается одновременным приёмом дигоксина, гидрохлортиазида, пропранолола, фенилбутазона, индометацина, салициловой кислоты и варфарина. Период полувыведения из плазмы крови дилтиазема короткого действия составляет примерно 3-4.5 ч. У препаратов пролонгированного действия TS удлинняется до 14.7 ч (препарат Алтиазем РР). Дезацетилдилтиазем (10-20% от исходной дозы дилтиазема) является активным метаболитом (25-50% фармакологической активности дилтиазема). При циррозе печени как TS, так и AUC дилтиазема увеличиваются, что необходимо учитывать для корректировки в сторону уменьшения дозы дилтиазема. Почечная недостаточность не влияет на фармакокинетические параметры дилтиазема. Дилтиазем, подобно большинству антагонистов кальция, подвергается интенсивному метаболизму первого прохождения при приёме внутрь и имеет непродолжительный период полувыведения и невысокую биодоступность (около 33-44%). Максимальная концентрация дилтиазема в плазме крови наблюдается примерно через 3-4 ч. После попадания в кровь дилтиазем примерно на 80% связывается с белками плазмы, что создаёт возможность лекарственных взаимодействий из-за конкуренции за связь с белками (например, с непрямыми антикоагулянтами, фениитоином и др.). Метаболизм дилтиазема протекает в печени, причём основной метаболит (дезацетилдилтиазем) также фармакологически активен. При нарушении функции печени (при циррозе) период полувыведения удлинняется. Выводится дилтиазем преимущественно с желчью (примерно 60%). С мочой выводится, главным образом, в виде метаболитов 36-39.5% вещества. При почечной недостаточности не наблюдается существенных изменений периода полувыведения дилтиазема.

Показания к применению [8,16].

Дилтиазем применяется для лечения артериальной гипертензии (АГ), в качестве антиангинального средства (профилактика приступов стенокардии, включая вазоспастическую), в качестве антиаритмика при суправентрикулярных тахикардиях и при болезни Рейно.

Побочные реакции [8,16].

Дилтиазем относится к лекарствам с хорошей переносимостью, и частота побочных реакций не превышает 6%, составляя, в среднем, примерно 3%. Как и у других лекарств, некоторые побочные эффекты являются продолжением его фармакологического действия (чрезмерная гипотензия, брадикардия, атриовентрикулярные блокады). Наиболее частые (3-6% пациентов) побочные реакции: головная боль, головокружение, брадикардия, атриовентрикулярная блокада 1-й степени, реже (1.5-3% пациентов): отёчность лодыжек (она связана с повышением гидростатического давления и выхода жидкости в окружающие ткани), тошнота, запоры, чувство усталости, бессонница.

Противопоказания и предосторожности [8, 16].

При наличии АГ дилтиазем противопоказан: а) при синдроме слабости синусового узла; б) при атриовентрикулярной блокаде II и III степени (кроме пациентов с кардиостимулятором); в) при острым инфаркте миокарда и застойных явлениях в лёгких (подтвержденных рентгенографически при поступлении в больницу); г) при сердечной недостаточности с низким ударным объёмом; д) при синдроме WPW и е) при тяжёлых нарушениях функции печени. Из-за одностороннего действия на сердечный автоматизм и проводимость (повышенного риска сердечных блокад), дилтиазем не рекомендуется применять (особенно у пожилых больных) в сочетании с бета-блокаторами и сердечными гликозидами. Действие дилтиазема усиливается на фоне применения циметидина (ингибитора микросомальных ферментов), а угнетение сократимости сердца дилтиаземом усиливается ингаляционными общими анестетиками. Дилтиазем следует отменить при наличии стойкой аллергической сыпи. Дилтиазем относится к веществам категории С (т. е. безопасность при беременности неизвестна: опыты на животных продемонстрировали нарушения при беременности, однако исследования у людей не проводились) и не рекомендуется при кормлении грудью [14].

Применение дилтиазема при АГ.

Как и другие представители группы антагонистов кальция, дилтиазем считается препаратом выбора у больных с АГ, имеющих противопоказания к назначению бета-адреноблокаторов и диуретиков [14, 22]. Применение дилтиазема в кардиологии подчиняется общей тенденции – постепенному исчезновению короткодействующих препаратов из группы антагонистов кальция из клинического употребления [6, 8, 9, 13, 15, 16, 18, 20]. Так, в США в 2003 году из четырёх препаратов дилтиазема не применялось ни одного короткодействующего [15]. У дилтиазема не отмечены нарушения суточного ритма артериального давления,

рефлекторная тахикардия и ортостатическая гипотензия [12]. Известно, что эффективность веществ из группы антагонистов кальция при АГ примерно одинакова [8, 9, 13], однако дилтиазем переносится лучше других веществ, в частности, не вызывая типичную для дигидропиридиновых производных тахикардию [8, 16]. По этой причине он считается препаратом выбора из антагонистов кальция при АГ [13]. При длительном применении дилтиазем вызывает обратное развитие гипертрофии левого желудочка сердца [19]. При более тяжелых проявлениях АГ рекомендуются комбинации дилтиазема с другими гипотензивными средствами, особенно с диуретиками и ингибиторами АПФ [5]. При сочетании его с бета-адреноблокаторами и у больных с сердечной недостаточностью требуется крайняя осторожность, т. к. может быть утяжеление сердечной недостаточности и серьезные нарушения внутрисердечной проводимости [15]. Наряду с верапамилом, дилтиазем считается препаратом выбора из группы блокаторов кальциевых каналов при наличии у пациентов в анамнезе предсердной тахикардии и мерцательной аритмии [8]. На фармацевтическом рынке РФ существует ряд препаратов дилтиазема как кратковременного, так и длительного действия. Как указывалось выше, дилтиазем кратковременного действия в принципе не годится для лечения АГ [9, 18]. Напротив, препараты длительного действия обеспечивают длительный и стабильный уровень препарата в крови [3, 4, 6, 11, 21, 23]. Пролонгированные препараты дилтиазема особо рекомендуются пациентам с АГ, у которых ко-морбидными состояниями являются стенокардия: хроническая стабильная или вазоспастическая [15, 17]. Длительное действие таких препаратов, удобное для пациентов (приём препарата 1-2 раза в день), и отсутствие противопоказаний к физической работе являются факторами повышения качества жизни пациента [1, 5]. Пролонгированные препараты дилтиазема назначаются 2 раза в день, препарат Алтиазем РР допустимо использовать 1 раз в день для поддерживающего лечения АГ [3]. Согласно недавним исследованиям российских авторов [1], с точки зрения фармакоэкономики, для лечения АГ Алтиазем РР является одним из самых лучших современных гипотензивных препаратов на российском фармацевтическом рынке (см. табл. 2). Причиной является его превосходство над остальными гипотензивными средствами (он уступал только препарату Тенолол (Атенолол), превосходя амлодипин и пролонгированный препарат нифедипина) по параметрам «стоимость-эффективность» и коэффициенту затратной эффективности [1, 2]. Это даёт основание считать пролонгированные препараты дилтиазема, в частности, Алтиазем РР, од-

Таблица 1.

Препарат	Средняя суточная доза (мг)	Коэффициент затратной эффективности
Корвитол (метопролол)	63.8	1.1
Тенолол (атенолол)	190	0.62
Пропранолол SR	107.8	2
Алтиазем РР	279.2	0.7
Нифелат Р (нифедипин ретард)	40.9	1.4
Норваск (амлодипин)	5.2	7.7
Моккс (моксиприл)	15	3.5
Тритаце (рамигрил)	3.6	3.1
Эднит (эналаприл)	16	2.8
Кардура (доксазозин)	4.4	12.5
Козаар (лозартан)	68.2	20.8

ними из средств выбора для моно- и комбинированной терапии артериальной гипертензии любой стадии.

Литература

- Захаревич О. А. Клинико-фармакоэкономическое исследование современных гипотензивных препаратов: Автореф. дисс. ... к.м.н. - Москва, 2001. - 20 С.
- Захаревич О. А., Леонова М. В., Белоусов Ю. Б. Анализ минимизации затрат и «затраты - эффективность» лечения больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией // Проблемы стандартизации в здравоохранении. - 2001. - №2. - С.5-51.
- Хохлов А. Л., Фёдоров В. Н., Раков А. А. Сердечно-сосудистые средства. Руководство для врачей, ординаторов и студентов медицинских вузов. - Ярославль, 2002. - С. 24-35.
- Applegate W. B. et al. Evaluation of blood pressure response to the combination of enalapril (single dose) and diltiazem ER (four different doses) in systemic hypertension // Am. J. Cardiol. - 1996. - 78. - 58.
- Glowne leki kardiologiczne. Tom III, MAKO PRESS. - Warszawa, 1999. - S.105-155.
- Graney W. F. et al. Clinical experience with a once-daily, extended-release formulation of diltiazem in the treatment of hypertension// Am. J. Med. - 1992. - 93 (Suppl.2A) - 57 S.
- Hardman J. G., Limbird L. E., Molinoff P. B., Rudden R. W., Gilman A. G. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. - 9th Ed. - McGraw-Hill, 1996. - P. 767-774, 799-801.
- Katzung B. G. Basic & Clinical Pharmacology. - 9th Ed. - McGraw-Hill. - 2004. - P. 187-191.
- Koda-Kimble M. A., Young L. Y., Kradjan W. A., Guglielmo B. J. Handbook of Applied Therapeutics. - 7th Ed. - Lippincott Williams & Wilkins, 2002. - P.1.1-12.1, 14.1-19.1
- Kostowski W. Farmakologia/Podstawy farmakoterapii. - Wydanie II. - PZWL, 2001. - S. 517-523.
- Lacourciere Y. et al. Clinical efficacy of force titrated doses of diltiazem extended release// Am. J. Hypertens. - 1995. - 8. - P. 282.
- Massie B. M. et al. 24-hour efficacy of once-daily diltiazem in essential hypertension. // Clin. Cardiol. - 1992, 15. - 365.
- McCormack J. Drug Therapy Decision Making Guide. W. B. Saunders Company, 1996. - P. 2-30.
- Melmon & Morrelli's Clinical Pharmacology. - 4 ed. - McGraw-Hill, 2000. - P. 84
- Monthly Prescribing Reference. January 2003, N.Y. - P. 2-40.
- Moser M. Clinical Management of Hypertension. - 2nd ed. - PCI, 1997. - 192 P.
- Physicians' Desk Reference. - 53 ed. - 1999. - P. 309-1313.
- Saseen J. J., Carter B. J. Essential Hypertension, Chapter 12: in Koda-Kimble M. A., Young L. Y., Kradjan W. A., Guglielmo B. J. Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs. - 7th Ed. - Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- Szlachcic J. et al. Effects of diltiazem on left ventricular mass and diastolic filling in mild to moderate hypertension// Am. J. Cardiol. - 1989. - 63. - P.198.
- Tarascon Pocket Pharmacopoeia. Loma Linda, CA: TP, 2001. - P.75.
- Weir R. J. et al. A multicentre study to compare the therapeutic efficacy of sustained release diltiazem and enalapril in the treatment of patients with mild to moderate hypertension// BJCP. - 1994. - 48. - P.287.
- Weir R. J. et al. Diltiazem: ten years of clinical experience in the treatment of hypertension// J. Clin. Pharmacol. - 1995. - 35. - P.220.
- Wolfson P. et al. Diltiazem and captopril alone or in combination for the treatment of mild to moderate systemic hypertension// Am. J. Cardiol. - 1988. - 62. - 103G.