

**АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ И ИХ РОЛЬ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ (ЧАСТЬ 2)***Научно-исследовательский институт кардиологии МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия*

В настоящем сообщении рассматриваются вопросы использования антагонистов кальция для вторичной профилактики ИБС, лечения артериальной гипертензии и нарушений ритма сердца, их кардио- и ангиопротекторное действие, способность предупреждать развитие гипертрофии левого желудочка. Обсуждаются проблемы безопасности и показания к дифференцированному применению антагонистов кальция различных групп.

The article covers calcium antagonist use for secondary prevention of CAD, hypertension management and cardiac arrhythmias. Its protective actions on heart and vessels, ability to prevent cardiac hypertrophy are also discussed. Safety issues and indications for use of different types of calcium antagonists are discussed.

**КАРДИОПРОТЕКТОРНОЕ И
АНГИОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ
АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ**

Важным аспектом лечения больных ИБС является вторичная профилактика - предупреждение осложнений, таких как дестабилизация стенокардии (СТ), развитие инфаркта миокарда (ИМ) и внезапной смерти. Целый ряд положительных свойств антагонистов кальция (АК) позволяет применять их как эффективные средства для улучшения прогноза больных ИБС.

Эпидемиологические исследования, проведенные во Фремингеме, установили прямую связь между частотой сердечных сокращений (ЧСС) в покое и прогнозом заболеваний. Риск летальных исходов прямо зависит от ЧСС в покое - чем она выше, тем меньше продолжительность жизни больных [1].

Улучшение прогноза при урежении ритма может быть опосредовано рядом причин: если уменьшается ЧСС, потребность миокарда в кислороде в минуту снижается, что обеспечивает его лучшую доступность к участкам миокарда, снабжаемым пораженными коронарными артериями. Кроме того, урежение ЧСС приводит к удлинению диастолы, во время которой происходит коронарный кровоток, и увеличивается время перфузии миокарда. Увеличение миокардиального кровотока в течение каждой минуты улучшает кровоснабжение наиболее ранимых отделов миокарда - субэндокардиальных слоев.

Недигидропиридиновые АК (верапамил, дилтиазем) обладают кардиодепрессивным эффектом и урежают ЧСС. Этот эффект может быть мало выражен в состоянии покоя, но отчетлив во время физической нагрузки. Урежающие ЧСС АК влияют на преднагрузку, хотя и в меньшей степени, чем дигидропиридины, активны в предупреждении спазма коронарных артерий и оказывают антиагрегантное действие. Кардиопротекторный эффект урежающих ЧСС АК доказан в эксперименте и в клинике при предупреждении развития повторного инфаркта [2,3,4].

Влияние антагонистов кальция на гипертрофию левого желудочка

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является одним из факторов, влияющих на прогноз больных не только гипертонической, но и ИБС [5]. У больных СТ с ГЛЖ потребность миокарда в кислороде возрастает из-за увеличения массы миокарда и относительного уменьшения плотности капиллярной сети. Мета-анализ, проведенный Dahlof et al. [6] показал, что АК уменьшают массу ЛЖ на 10%, а ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) - на 16%. В подавляющем большинстве случаев в анализированных работах использовался нифедипин, принимаемый дважды в день.

Вместе с тем известно, что дигидропиридины короткого действия недостаточно эффективны при редукции ГЛЖ, что связывают с повторными эпизодами симпатической стимуляции [7]. В то же время при использовании нифедипина ультрадлительного действия масса левого желудочка в течение года уменьшалась на 19%, что сопоставимо с эффектом ИАПФ [8].

Антиатеросклеротическое действие антагонистов кальция

Многочисленными экспериментальными исследованиями было доказано, что АК уменьшают площадь атеросклеротического поражения [9], и, кроме того, обладают целым рядом протекторных эффектов, реализуемых посредством различных механизмов, не обязательно связанных с блокадой входа ионов кальция.

Эндотелиальная протекция может быть достигнута вследствие различных механизмов, включающих подавление синтеза эндотелина [10], снижение его вазоконстрикторного эффекта и улучшение эндотелий зависимого расслабления [11], антиоксидантным эффектом [12] и снижением внутрисосудистого давления. Все это ведет к поддержанию целостности эндотелия сосудистой стенки. АК предупреждают аномальный вазоконстрикторный эффект коронарных артерий во время физической нагрузки у больных артериальной гипертензией (АГ), что также создает предпосылки для сохранения целостности эндотелия [13].

В эксперименте показан антиоксидантный эффект АК. Нифедипин, дилтиазем, верапамил снижают активность перекисного окисления липопротеидов низкой плотности (LDL), что было установлено на основании изучения скорости образования малондиальдегида (МДА) в ответ на продукцию свободных радикалов [12], однако пока неясно, приводят ли АК к аналогичному эффекту при длительном пероральном приеме, и какое клиническое значение имеют их антиоксидантные свойства.

Существенное значение в реализации ангио- и кардиопротекторного эффекта АК имеет их антиагрегантная активность [14]. Антиагрегантное действие АК может быть связано с уменьшением ответа цитозольного Ca во время активации тромбоцитов и стимуляцией выработки эндотелий зависящего расслабляющего фактора, который, в свою очередь, также обладает антиагрегантной активностью [15].

Сочетание антиагрегантной активности, антиоксидантных и ангиопротекторных свойств должно приводить к подавлению формирования атеросклеротических бляшек. Этому же способствует ингибция тромбоцитарного фактора роста [11], уменьшение пролиферации интимы, роста и миграции ГМК, формирование эфиров холестерина, однако эти способности проявляются лишь при использовании АК в высоких концентрациях, не применяемых в клинике [16].

В проспективном многоцентровом исследовании INTACT было установлено, что длительное применение нифедипина в дозах 80-100 мг предупреждает развитие новых атеросклеротических изменений в коронарных артериях [17]. Имеются также данные о том, что АК могут усиливать эффект статинов при замедлении прогрессирования коронарного атеросклероза, независимо от изменений общего холестерина [18].

ПРИМЕНЕНИЕ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ ПРИ НАРУШЕНИЯХ РИТМА

Противоаритмическим действием обладают верапамил и дилтиазем [19,20]. Верапамил относится к 4 классу антиаритмических препаратов и обладает способностью блокировать медленные Ca, Ca-Na и Na каналы клеточной мембраны. Он тормозит максимальную скорость деполяризации (фаза 0 потенциала действия) и уменьшает амплитуду потенциала действия (ПД) клеток с медленным ответом. К их числу относятся клетки синусного и АВ-узлов, поврежденные (гипополяризованные) волокна миокарда предсердий, желудочков и волокна Пуркинье.

Кроме того, препарат укорачивает длительность ПД клеток с медленным электрическим ответом, что обусловлено влиянием на калиевые каналы, и удлиняет эффективный рефрактерный период (ЭРП), так как инaktivированные медленные каналы восстанавливаются с некоторой задержкой [21].

Верапамил угнетает физиологический и аномальный автоматизм клеток СУ и АВ-соединения, замедляет сино-атриальное (СА) и АВ-проведение возбуждения, уменьшая тем самым способность АВ-узла проводить предсердные импульсы к желудочкам, и практически не влияет на внутрисердечную и внут-

рижелудочковую проводимость [19].

Основным показанием для назначения верапамила и галлапамила являются наджелудочковые аритмии, и, прежде всего - приступы АВ-реципрокной тахикардии [22, 23]. У больных со скрытым или явным синдромом WPW при ортодромной тахикардии верапамил может использоваться, однако для купирования только пароксизмов с узкими комплексами QRS.

Препарат высоко эффективен для контроля частоты сердечных сокращений у больных с фибрилляцией предсердий и применяется также при лечении наджелудочковой экстрасистолии, очаговых предсердных тахикардий (нейровегетативной, симпатикотонической, постуральной) [22, 24]. Применение верапамила (особенно внутривенное) при мерцательной тахикардии у больных с синдромом WPW противопоказано, так как он может ускорять антероградное проведение по дополнительным путям проведения и увеличивать частоту сокращения желудочков.

С 80-х годов известна разновидность желудочковой тахикардии, чувствительной к верапамилу (идиопатическая ЖТ), при которой длительный прием препарата предупреждает рецидивы в течение нескольких лет [25]. Дилтиазем незначительно укорачивает фазу 2 ПД и общую его продолжительность. Его действие на СУ и АВ-соединение подобно действию верапамила, поэтому также, как верапамил, дилтиазем используется для лечения наджелудочковых аритмий.

ПРИМЕНЕНИЕ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Основным механизмом, обеспечивающим гипотензивное действие АК, является их способность снижать периферическое сосудистое сопротивление. Современные представления о лечении АГ базируются на том, что антигипертензивные препараты должны не только обеспечивать равномерное снижение АД в течение всех суток, но и предупреждать поражение органов-мишеней и развитие осложнений, улучшая прогноз больных.

АК первого поколения (особенно дигидропиридины) приводят к быстрому и выраженному падению АД с быстрым же возвращением его к исходному уровню, что сопровождается рефлекторным возрастанием симпатической активации. Препараты пролонгированного действия - медленно высвобождающиеся формы нифедипина, верапамила и дилтиазема и дигидропиридиновые производные второго (фелодипин) и третьего поколения (амлодипин), обладающие длительным периодом полувыведения, позволяют избежать побочных эффектов, свойственных АК первого поколения [26].

Медленно высвобождающийся верапамил обеспечивает гипотензивный эффект в течение 24 часов. Учитывая угнетающее действие верапамила на СУ, его можно успешно применять у больных с гиперкинетическим типом кровообращения, если имеются противопоказания к назначению бета-адреноблокаторов [27].

Дилтиазем может улучшать функцию почек у больных с гипертонической нефропатией; он не снижает почечный кровоток [28]. При длительном приеме не наблюдается влияния на содержание электролитов, глю-

козы и липидов сыворотки крови. Нифедипин в виде длительно высвобождающихся форм является эффективным средством при лечении умеренной гипертензии и не приводит к значимой тахикардии, однако может вызывать диуретический, натрий- и калийуретический эффект и повышение уровня мочевой кислоты [26].

В многоцентровых исследованиях было показано, что гипотензивный эффект амлодипина, относящегося к препаратам ультрадлительного действия, не уступает таковому атенолола, гипотиазиды и каптопена. Он не вызывает рефлекторной тахикардии [29].

Уменьшение массы левого желудочка является одной из задач при лечении пациентов с АГ. При длительной эффективной гипотензивной терапии ГЛЖ претерпевает обратное развитие, если одновременно не стимулируются факторы роста. При этом препараты, используемые при лечении гипертензии, не должны вызывать электролитных нарушений, стимулировать или усугублять инсулинорезистентность, повышать симпатическую активность.

Такие препараты, как дигидропиридиновые производные длительного и ультрадлительного действия, особенно в сочетании с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, которые обеспечивают равномерное снижение АД в течение суток, увеличивают податливость крупных артерий и предупреждают активацию ростовых факторов, и являются средствами выбора при лечении больных АГ с ГЛЖ.

БЕЗОПАСНОСТЬ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ

В 1995-1996 г. было опубликовано несколько сообщений [30, 31, 32, 33], в которых говорилось о том, что использование коротко действующих дигидропиридинов, особенно нифедипина, может увеличивать риск развития злокачественных опухолей, ИМ и смерти у больных АГ, лиц, перенесших ИМ и страдающих СТ как стабильного, так и нестабильного течения. Возможность подобных осложнений предполагалась и при применении других АК. Все три публикации имели существенные ограничения, а в одной из них была выявлена методическая ошибка при анализе данных [31].

В исследовании Psaty [33] 1730 больных получали короткодействующие дигидропиридины в сочетании с диуретиками или без них, что ассоциировалось с 58-70% возрастанием риска развития ИМ. Чем более высокими были дозы, тем больше увеличивался риск. Ограничением этого исследования было то, что исследования, основанные на сравнении случаев, как бы тщательно они не выполнялись, отражают субъективные склонности к назначению препаратов.

Больные АГ могли получать АК в связи с ИБС, которая сама по себе повышает риск неблагоприятного исхода. Кроме того, использовались быстро высвобождающиеся формы. Несмотря на предписание принимать препараты 3-4 раза в день, большинство больных принимали их 1-2 раза в день, провоцируя рефлекторную тахикардию, которая является дополнительным фактором риска неблагоприятного исхода.

Furberg [31] на основании мета-анализа результатов нескольких многоцентровых исследований заключил, что коротко действующие дигидропири-

дины с увеличением дозы достоверно повышают риск смерти у больных острыми формами ИБС: при использовании дозы 30-50 мг/сут относительный риск составлял 1,06, при дозе 60 мг/сут - 1,18 и при дозе 80 мг/сут - 2,83. Однако мета-анализ включал данные не всех исследований, при этом основным материалом явились трайлы, включавшие больных с высоким риском смерти.

Неадекватно оценивалась также статистическая достоверность и неправильно суммировалось количество больных, упоминавшихся в предшествующих трайлах. При скорректированных данных оказалось, что риск смерти недостоверно отличается от такового в группе сравнения при применении коринфара в дозах 30-60 мг/сут [34].

Pahor et al. [35] связывали повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений у лиц пожилого возраста, по сравнению с больными АГ, лечеными бета-блокаторами или ИАПФ, с антиагрегантным действием АК. Согласно данным, приводимым авторами, частота кровотечений была больше у больных, получавших коротко действующие АК. Однако результаты этого наблюдения также должны интерпретироваться с осторожностью. Нет сведений о длительности и деталях лечения, данных о том, что больные получали АК непосредственно перед желудочным кровотечением.

Установлено, что ионы Са играют существенную роль в процессах клеточной дифференциации и апоптоза или программируемой клеточной смерти. Апоптоз - составная часть эмбриогенеза, инволюции органов, защиты организма против аутоиммунных процессов, рака, ишемии и атеросклероза, он принимает участие в дегенеративных процессах при старении [32, 36, 37].

Теоретически, АК, влияя на апоптоз, могут снижать естественную устойчивость организма к росту и распространению опухолевых клеток, в связи с чем Pahor с соавт. [32] выдвинули предположение, что АК при длительном лечении могут увеличивать риск развития рака. Данными для такого предположения послужили результаты анализа лечения АГ госпитализированных больных пожилого возраста (средний возраст к началу наблюдения - 77,8 лет). Однако лишь незначительная часть пациентов получала АК в виде монотерапии, характер терапии оценивался однократно только в начале наблюдения, не учитывались изменения терапии в процессе лечения.

Поскольку больные с заболеваниями сердечно-сосудистой системы госпитализируются значительно чаще, чем лица без аналогичных заболеваний, вероятность выявления опухоли в стационарах значительно выше, чем в амбулаторных условиях. Наконец, у наблюдавшихся больных были диагностированы различные виды опухолей, имеющих различный патогенез, что не позволяет однозначно оценивать применение АК как триггерный механизм канцерогенеза. Проведенные в последние годы эпидемиологические исследования Olsen [38] и данные кооперативного исследования СТЕРНУ-II [39] также показали, что применение АК в течение трех лет не увеличивало риск развития опухоли у пожилых людей.

Большой клинический опыт многоцентровых ис-

следований подтверждает отсутствие тяжелых осложнений при многомесячном использовании длительно действующих дигидропиридинов и АК, урежающих ЧСС [40, 41, 21]. Что касается дигидропиридинов короткого действия, то, несмотря на критическое отношение к результатам мета-анализа Furberg с соавт. [31], общепринятым в настоящее время является представление, что коринфар короткого действия при использовании в больших дозах (более 60 мг в сут) может приводить к ухудшению течения ИБС, и по возможности должен заменяться препаратами с длительным периодом полужизни.

В опытах на животных была установлена эмбриотоксичность дилтиазема и большинства АК дигидропиридинового ряда. При длительной терапии дилтиаземом, нифедипином и фелодипином в ранние сроки беременности описаны случаи внутриутробной гибели плода и аномалии развития скелета у новорожденных. Поэтому дилтиазем и все дигидропиридиновые производные первого и второго поколения противопоказаны в любые сроки беременности [42, 43].

В то же время верапамил и амлодипин в эксперименте и клинических испытаниях не оказывали не-

благоприятного влияния на плод [44], однако опыт их использования у беременных недостаточно велик, чтобы можно было рекомендовать эти препараты для широкого применения. Во всяком случае беременность не относится к абсолютным противопоказаниям для назначения амлодипина и верапамила, однако по возможности следует избегать их применения в первом триместре беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, антагонисты кальция являются гетерогенной группой соединений, обладающих разнообразными фармакологическими эффектами, благодаря чему они относятся к наиболее распространенным препаратам при лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. Различия в свойствах препаратов и их особенности должны учитываться при их назначении больным с различными патологическими состояниями. При длительной терапии отдается предпочтение препаратам пролонгированного действия, так как они обладают менее выраженными побочными эффектами. Показания к применению различных антагонистов кальция каждой из групп представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Показания к применению антагонистов кальция.

| Показание | Рекомендуемые препараты |
|--|---|
| Аритмии | Дилтиазем и верапамил урежают ЧСС при фибрилляции предсердий, используются при суправентрикулярных пароксизмальных тахикардиях |
| Спазм коронарных артерий | Все препараты |
| Гипертензия | Верапамил, дилтиазем и дигидропиридины длительного действия |
| Диастолическая дисфункция левого желудочка | Верапамил |
| Стабильная стенокардия | Верапамил, дилтиазем, дигидропиридины длительного действия. Часто комбинируются с нитратами и бета-блокаторами |
| Инфаркт миокарда | Антагонисты кальция относительно противопоказаны в остром и раннем постинфарктном периоде ИМ. В позднем постинфарктном периоде - дилтиазем и верапамил, особенно у больных с инфарктом без Q и без сердечной недостаточности. |
| Нестабильная стенокардия | Антагонисты кальция, урежающие ЧСС. Производные дигидропиридина должны сочетаться с бета-блокаторами |
| Систолическая дисфункция левого желудочка | При наличии строгих показаний могут использоваться в сочетании с дигоксином, диуретиками, ингибиторами АПФ |

ЛИТЕРАТУРА

1. Pepine CJ. The role of calcium antagonists in ischaemic heart disease. Eur Heart J 1995;v 16 (Suppl H),19-24.
2. Gibson RS, Boden WE, Theroux P et al. Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q wave myocardial infarction. N Engl J Med 1986;315:423-9.
3. Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. N Engl J Med 1988;319:385-92.
4. Vaage -Nilsen M, Rasmussen V, Hollaender NH et al. Danish Study Group of Verapamil in Myocardial Infarction. Prevalence of transient myocardial ischaemia during the first year after myocardial infarction. Effect of treatment with verapamil. Eur Heart J 1992;13:666-67.
5. Levy D, Garrison R, Savage D. et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. New Engl J Med 1990;322:1561-1566.
6. Dahlöf B, Pennert K, Hansson L. Reversal of the left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A meta-analysis of 109 treatment studies. Am J Hypertens 1992;5:95-100.
7. Leenen FHH, Holliwell DL. Antihypertensive effect of felodipine associated with persistent sympathetic activation and minimal regression of left ventricular hypertrophy. Am

- J Cardiol 1992;69:639-45.
8. Phillips RA, Ardeljan M, Shimabukuro S et al. Normalization of left ventricular mass and associated changes in neurohormones and natriuretic peptide after 1 year of sustained nifedipine therapy for severe hypertension. *J Am Coll Card* 1991;17:1595-1602.
 9. Weinstein DB. Antiatherogenic potential of calcium antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;12:S29-35
 10. Liu JJ, Casley D, Woita J et al. Reduction of endothelin levels by dihydropyridine calcium antagonist nisoldipine and a «natural factor» in cultured human endothelial cells. *J Hypertens* 1993;11:977-82.
 11. Luscher TF, Yang Z. Calcium antagonists and ACE inhibitors. Effect on endothelium and vascular smooth muscle. *Drugs* 1993;46(Suppl 2):121-32.
 12. Mak IT, Weglicki WB. Comparative antioxidant activities of propranolol, nifedipine, verapamil and diltiazem against sarcolemmal membrane lipid peroxidation. *Circ Res* 1990;66:1449-52.
 13. Frielingsdorf J, Seiler C, Kaufman P et al. Normalization of abnormal coronary vasomotion by calcium antagonists in patients with hypertension. *Circulation* 1996;93:1380-87.
 14. Wallen NH, Held C, Rehnquist N, Hiemdahl P. Platelet aggregability in vivo is attenuated by verapamil but not by metoprolol in patients with stable angina pectoris *Am J Am J Cardiol* 1995;75:1-6.
 15. Berkels R, Klaus W, Boller M, Rosen R. The calcium modulator nifedipine exerts its antiaggregatory property via a nitric oxide mediated process. *Thromb Haemost* 1994;72:309-12
 16. Opie LH. Calcium channel antagonists .Part VIII. Current developments. In: *Clinical Use of Calcium Channel Antagonist Drugs*, Second ed. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1990;335:1109-13.
 17. Lichtlen PR, Hugenholtz PG, Rafflenbeul W. et al. Retardation of coronary artery disease in man by the calcium channel blocker nifedipine. Results of INTACT (International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy) *Lancet* 1990; 35:1109-13.
 18. Jukema JW, Zwinderman AH, Van Boven AJ et al. for REGRESS study group (Abstr). *Circulation* 1995;92(Suppl 1):I-197.
 19. Opie L. Calcium channel antagonists: part III: Use and comparative efficacy in hypertension and supraventricular arrhythmias. Minor indications. In: LH Opie ed. *Clinical use of calcium channel antagonist drugs*. 2nd ed. Boston, Dordrecht, London : Kluwer Acad. Publishers: 1990.
 20. Roth A., Harrison E., Mitani et al. Efficacy and safety medium- and high-dose diltiazem alone and in combination with digoxin for control of heart rate at rest and during exercise in patients with chronic atrial fibrillation . *Circulation* 1986;73:316-324.
 21. Vaughan-Williams EM. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs . *J Clin Pharmacol* 1984;24:129-13
 22. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. Л. 1998 .
 23. Hamer A., Peter Th., Mandel W. Atrioventricular node re-entry: intravenous verapamil as a method of defining multiple electrophysiologic types. *Amer Heart J* 1983;105:629-642.
 24. Cobbe SM. Using the right drug. A treatment algorithm for atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1997;18(Suppl C), C33-C39.
 25. Belhassen B., Glick A, Lamiado Sh. Comparative clinical and electrophysiologic effects of adenosine triphosphate and verapamil on paroxysmal reciprocal junctional tachycardia. *Circulation* 1988; 77:795- 805.
 26. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Антагонисты кальция. М., 1997.
 27. Cox J, O Boyle C, Mee F et al. The antihypertensive efficacy of verapamil in the elderly evaluated by ambulatory blood pressure measurement *J Hum Hypertens* 1988;2:41-47.
 28. Pozet N, Brasier J, Aissa A et al. Pharmacokinetics of diltiazem in severe renal failure. *Eur J Clin Pharmacol*. 1983;24:635-638.
 29. Abernethy D, Gytowska J, Lambert M. Amlodipine in elderly hypertensive patients: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;12(Suppl7): S67-71
 30. Furberg CD, Pahor M, Psaty BM. The unnecessary controversy. *Eur Heart J* 1996; 17:1142-1147.
 31. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV Dose-related increase in mortality in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1995;92:1326-31.
 32. Pahor M, Guralnik JM, Salive ME et al. Do calcium channel blockers increase risk of cancer? *Am J Hypertens* 1996;9:695-699.
 33. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995;274:620-625
 34. Messerli FH. Safety of calcium antagonists :dissecting the evidence. *Am J Cardiol* 1996;78(suppl 9A):10-23.
 35. Pahor M, Guralnik JM, Furberg CD et al. Risk of gastrointestinal haemorrhage with calcium antagonists in hypertensive patients over 67 years old. *Lancet* 1996; 347:1061-65.
 36. Carson DA, Ribeiro JM. Apoptosis and disease. *Lancet* 1993;341:1251-54.
 37. Martin SJ, Green DR. Apoptosis and cancer: the failure of controls on cell survival. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995;18:137-53.
 38. Olsen JH, Sorensen HT, Friis S. Et al. Cancer in users of calcium blockers. XIX Congr Eur Soc Card. Stockholm, 1997. No 3034.
 39. Trenkwalder P. Treatment with calcium channel blockers does not increased the risk of fatal and non-fatal cancer in an elderly European population: results from STEPHY-II. XIX Congr Eur Soc Card. Stockholm, 1997. No 2084.
 40. Cohn IN, Ziesche SM, Larrye EL Anderson GF and The V-He-FT Study Group. Effect of felodipine on short-term exercise and neurohormone and long-term mortality in heart failure: Results of V-HeFT VIII. *Circulation* 1995;92:I-143.
 41. Packer M, Nicod P, Khandheria BR et al. Randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled evaluation of amlodipine in patients with mild to moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:274A.
 42. Svensson A. Hypertension in pregnancy. *Clin Exp Hypertension* 1993;15:1353-1361.
 43. Lowe SA, Rubin PC. The pharmacological management of hypertension in pregnancy *J Hypertension* 1992;10:201-207.

44. Pipkin FB. The hypertensive disorders of pregnancy. Br Med J 1995;311:609-613.

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ И ИХ РОЛЬ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ (часть 2)

Э.В.Кулешова

Антагонисты кальция способны улучшать прогноз больных ИБС и артериальной гипертензией. Механизмы, благодаря которым эти препараты могут быть использованы для вторичной профилактики ИБС и артериальной гипертензии - способность предотвращать развитие гипертрофии левого желудочка, урежать частоту сердечных сокращений (верапамил и дилтиазем), антиатеросклеротическое, антиоксидантное и антиагрегантное действие. Препараты всех групп являются эффективным средством при лечении артериальной гипертензии, а производные бензотиазепина и верапамил - при аритмиях. Несмотря на опубликованные ранее данные, в настоящее время длительное применение АК у больных ИБС и артериальной гипертензией считается безопасным, однако предпочтение отдается препаратам пролонгированного действия. Единственная категория лиц, у которых АК - производные дигидропиридина I и II поколения абсолютно противопоказаны - женщины в первом триместре беременности, хотя при лечении у них артериальной гипертензии могут быть при необходимости верапамил и амлодипин.

CALCIUM ANTAGONISTS IN THE MANAGEMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASE (PART 2).

E.V.Kuleshova

Calcium antagonists are known to improve prognosis in CAD and hypertensive patients. These agents may be used for secondary prevention of CAD and systemic hypertension due to its abilities to prevent left ventricular hypertrophy, heart rate decrease (verapamil and diltiazem), antiatherosclerotic, antioxydant and antiaggregant actions. Different types of calcium antagonists are effective hypotensive agents. Benzotiazepine derivatives and verapamil also possess antiarrhythmic properties. Contrary to the earlier published data, long-term treatment of ischemic and hypertensive patients with calcium antagonists is considered safe although sustained-release preparations are preferable. The only patient subgroup for whom dihydropyridine derivatives of I and II generations are absolutely contraindicated is pregnant women during the first trimester although, if necessary, verapamil or amlodipine could be prescribed for hypertension management.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СТЕНОКАРДИИ. СПРАВОЧНОЕ ПОСОБИЕ.

Составлено д.м.н. Э.В.Кулешовой, проф. Е.В.Шляхто, доц. Л.А.Соколовой, доц. А.В.Пановым, доц. В.К.Новиковым, к.м.н. В.М.Тихоненко, к.м.н. М.Л.Гордеевым под редакцией академика РАМН проф. В.А.Алмазова

В справочном пособии представлены сведения о патогенезе стенокардии, приведена классификация форм стенокардии, основанная на рекомендациях рабочей группы экспертов ВОЗ (1979 г.), и классификация Канадской Ассоциации Кардиологов, позволяющая оценить тяжесть коронарной недостаточности как функциональный класс стенокардии. Дано определение нестабильной стенокардии, отражены ее клинические варианты и критерии формирования диагноза нестабильной стенокардии.

В разделе, посвященном диагностике стенокардии детально рассматриваются клинические критерии диагностики стенокардии, а также признаки, ее исключающие. Разбираются методы функциональной диагностики стенокардии, включающие ЭКГ, Холтеровское мониторирование ЭКГ и нагрузочные пробы (велозергометрию, тредмил-тест и чреспищеводную электрокардиостимуляцию). Наглядно продемонстрированы возможности Холтеровского мониторирования в обследовании больных со стенокардией, определены показания, противопоказания и критерии оценки нагрузочных проб. Обсуждается роль медикаментозных проб (с дипиридамолом, добутамином и эргоновином) в диагностике стенокардии

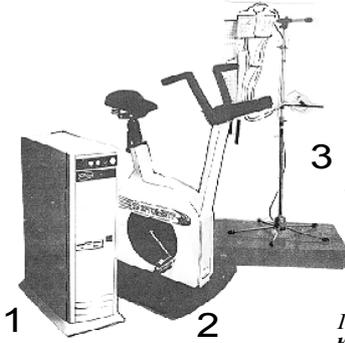
Изложены принципы консервативного лечения больных стабильной и нестабильной стенокардией, включающего устранение факторов риска и патогенетическую медикаментозную терапию. Дана характеристика препаратов, применяющихся для лечения больных стенокардией (нитратов, нитратоподобных соединений, блокаторов бета-адренэргических рецепторов, антагонистов кальция и других препаратов, используемых в лечении стенокардии). Отдельно рассматривается использование нагрузочных проб для подбора и определения эффективности антиангинальных средств, особенности лечения нестабильной стенокардии и безболевого ишемии миокарда.

Подробно обсуждаются показания и противопоказания к проведению коронарной ангиографии, транслюминальной баллонной ангиопластики и аорто-коронарного шунтирования, приводятся отдаленные результаты оперативного лечения.

Цена пособия 10 рублей. Для его получения **наложенным платежом** необходимо при-слать заявку по почте (адрес: РОССИЯ 194156, Санкт-Петербург, ул. Пархоменко 15, АОЗТ "ИНКАРТ") или по электронной почте incart@incart.spb.ru.

Пневмокардиокомплекс «ANALYSER-15»

Медучреждениями России и Украины признан высокий уровень велоэргометрических кардиокомплексов серии VKK-12, получивших дипломы международных выставок. Пришедшие им на смену пневмокардиокомплексы "Analyzer-15" не только не уступают в качестве и надежности всемирно известным аналогам (SIEMENS, SCHILLER, BIOMEDICA, JAEGER - цены от \$42000 до \$95000), но и имеют существенные преимущества: использование стандартных для СНГ методик обследования, распечатка протокола обследования на обычной бумаге формата А4, архив и статанализ.



Комплект поставки

1. Пневмокардиоанализатор 14-ти каналный (12 каналов ЭКГ, 2 пневмоканала).
2. Программно-управляемый велоэргометр.
3. Блок съема ЭКГ со стойкой, комплектом электродов и поясом фиксации электродов.
4. Блок съема пневмоканала с масками и пневмопроводами.
5. Интерфейс системы.
6. Пакет диагностических программ.
7. Эксплуатационная документация.
8. Гарантийное обязательство изготовителя.

По желанию заказчика возможна поставка кардиокомплекса без блока съема пневмоканала.



Пневмокардиокомплекс работает под управлением персонального компьютера. Комплекс может поставляться с компьютером или подключаться к имеющемуся у Вас компьютеру (мин. требования - АТ/486, монитор SVGA, русифицированный принтер).

Комплекс обеспечивает:

В состоянии покоя:

- * **Исследование ЭКГ** в 12 отвед. с формированием синдромального ЭКГ-заключения (контурный анализ и диагностика аритмий).
- * **Анализ ритма сердца**, вариационная пульсометрия.
- * **Исследование функций внешнего дыхания** при выполнении маневров МОД, ЖЕЛ, МВЛ, ФЖЕЛ с выводом кривой "Поток-Объем". Заключение по обструктивным и рестриктивным нарушениям функций легких.

При велоэргометрии:

- * **Программно-управляемый сеанс** по универсальным методикам нагружения, поддерживается заданная нагрузка (10-400вт) независимо от скорости вращения педалей (30-110 об/мин.).
- * **Синхронный съем** -12 каналов ЭКГ (диагностика сердечно-сосудистой системы) -2-х пневмоканалов (диагностика системы дыхания).
- * **Диагностика сердечно-сосудистой системы:**
 - Постоянный мониторинг 12-ти отведений ЭКГ с измерением и индикацией частоты пульса (ЧСС), ST-смещения и наклона, амплитуд зубцов R и T, экстрасистол, интервалов PQ, QRS, QT, звуковой сигнал пульса.
 - Подавление сетевых и мышечных помех, стабилизация дрейфа изолинии, цифровые фильтры.
 - Выбор чувствительности (5-40 мм/мв) и развертки (25-50 мм/с).
 - Запоминание всей кардиограммы обследования для выборочной распечатки.
 - Отображение графиков нагрузок, ЧСС, АД и двойного произведения.

* Диагностика системы дыхания:

- Постоянный мониторинг спирограммы и пневмотахограммы с измерением и индикацией частоты дыхания (ЧД), минутного объема дыхания (МОД), анализом дыхательного объема (ДО).
- Отображение графиков ЧД, МОД, ДО, время выдоха/вдоха.
- Анализ параметров газообмена (динамика потребления кислорода, кислородного пульса и др. показателей с расчетом кислородной стоимости работы, кислородного долга, максимального потребления кислорода и максимальной эффективности дыхания).

* Контроль безопасности обследуемого:

- Если параметры ЭКГ, ЧСС, АД или дыхания превышают допустимые пределы - уменьшается нагрузка, звучит сигнал и выводится сообщение на экран.

* **Подробный протокол обследования**, включающий заключение о функциональном состоянии кардиореспираторной системы, кардиограммы обследования, анализ динамики параметров ЭКГ и дыхания, весь спектр графической информации

* **Архив обследований:** сохранение и сортировка результатов до 20 тыс. обследований, статистический анализ по 26 критериям.

Пневмокардиокомплекс используется для ранней диагностики заболеваний в кардиологии: ИБС, стенокардия, нарушения ритма, гипертония.

в пульмонологии: дыхательная недостаточность, обструктивные и рестриктивные нарушения.

при массовых обследованиях: допризывников, на ВТЭК, диспансеризация и др.

Видеограммы экранов

