

П. Вердечиа, профессор кафедры кардиоваскулярных заболеваний Университета провинции Перуджа, г. Перуджа, Италия

# Доклинический и клинический опыт применения телмисартана при ремоделировании сердца

**С момента своего старта в 1948 г. Фрамингемское исследование (Framingham Heart Study) стало источником важных данных, позволивших лучше понять патогенез заболеваний сердца и идентифицировать факторы риска их развития. Путем сравнения исходных показателей электрокардиографии (ЭКГ) и изменений их в динамике у пациентов с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) было установлено, что ГЛЖ является значимым фактором риска кардиоваскулярной заболеваемости и смертности (Levy, 1998). Фрамингемское исследование показало, что ГЛЖ является независимым предиктором ишемической болезни сердца (ИБС), застойной сердечной недостаточности и поражения периферических артерий. Использование ЭКГ для оценки ГЛЖ позволило исследователям точно определить ее распространенность и после коррекции относительного риска по другим переменным установить, что наличие ГЛЖ ассоциируется с увеличением риска смерти вдвое (Benjamin, Levy, 1999).**

Гипертрофия левого желудочка, обнаруженная с помощью ЭКГ, также является мощным фактором риска цереброваскулярных событий (Levy, 1998). По результатам наблюдения за более чем 2 тыс. пациентов с артериальной гипертензией (АГ) диагноз ГЛЖ по данным ЭКГ был связан с повышенным риском инсульта и транзиторной ишемической атаки независимо от АГ и других отдельных факторов риска (Verdecchia et al., 2001).

Дальнейшие доказательства мощной, непрерывной и независимой корреляции между ГЛЖ и последующими кардиоваскулярными событиями были получены в итальянском исследовании MAVI (MASSA Ventricolare sinistra nell'Iperensione). После коррекции по таким переменным, как возраст, курение, сахарный диабет и креатинин сыворотки, наличие ГЛЖ, подтвержденной электрокардиографически, ассоциировалось с повышенным кардиоваскулярным риском, при этом с каждым увеличением массы левого желудочка на  $39 \text{ г/м}^2$  наблюдалось независимое увеличение вероятности крупного кардиоваскулярного события на 40% (Verdecchia et al., 2001).

## Значение гипертензии при ГЛЖ

У пациентов с АГ структурная патология сердца встречается очень часто (Laufer et al., 1989). Гипертрофия левого желудочка (определенная по массе левого желудочка, индексу толщины его стенки и соотношению толщина стенки/радиус) была диагностирована у 40% пациентов с мягкой АГ, а также у значительно большего числа больных с более тяжелой АГ. Кроме того, по сравнению с нормотензивными пациентами у больных с АГ достоверно чаще диагностируются патологические изменения скорости транзитрального кровотока (Laufer et al., 1989).

В исследовании Schillaci и соавт. (2000) на протяжении в среднем 4 лет наблюдали за более чем 2 тыс. пациентов европеоидной расы с неосложненной эссенциальной АГ. При помощи 24-часового амбулаторного мониторинга артериального давления (АМАД) была установлена мощная взаимосвязь между ГЛЖ и риском кардиоваскулярных событий. При разделении пациентов на квинтили по выраженности ГЛЖ на момент включения в исследование отмечалось пропорциональное увеличение кардиоваскулярного риска на протяжении всего спектра значений ГЛЖ. У пациентов с наиболее выраженной ГЛЖ (верхний квинтиль) частота кардиоваскулярных событий увеличивалась в 3,5 раза по сравнению с пациентами с наименее выраженной ГЛЖ (нижний

квинтиль). Достоверное повышение относительного риска наблюдалось и у больных с так называемым высоким нормальным АД.

Данные, полученные с помощью АМАД, позволяют с большей достоверностью прогнозировать развитие ГЛЖ по сравнению с офисным измерением АД (Verdecchia et al., 1990). Нами было продемонстрировано, что максимальный риск развития ГЛЖ имеют те пациенты с АГ, у которых АМАД показало значительно более высокие цифры АД, чем этого можно было ожидать на основании клинического измерения артериального давления, что подчеркивает значение циркадного ритма как важного прогностического фактора. Например, у женщин с АГ при любом уровне среднесуточного АД «уплощенный» суточный профиль артериального давления (т.е. без ночного снижения) ассоциируется с более выраженной ГЛЖ (Verdecchia et al., 1995). У мужчин дневная гипертензия независимо от ночного снижения АД является маркером утолщения стенки левого желудочка (Verdecchia et al., 1995). Особое значение имеет повышение АД ранним утром и его влияние на развитие ГЛЖ. У пациентов с АГ и повышением АД на 10 мм рт. ст. и более после пробуждения наблюдалось увеличение конечносистолической толщины стенки (Ikeda et al., 2002) и массы левого желудочка (Ikeda et al., 2002; Matsuo et al., 2002).

## Влияние антигипертензивных препаратов на ГЛЖ

На основании убедительных доказательств того, что высокое АД является мощным фактором риска ГЛЖ, логично предположить, что агрессивный контроль АД, в том числе устранение утренних подъемов АД, позволит достичь регрессии ГЛЖ и улучшить прогноз пациента. В проспективных исследованиях было установлено, что антигипертензивная терапия сопровождается регрессией ГЛЖ (Schmieder, Messerli, 2000) и что уменьшение ГЛЖ является благоприятным прогностическим признаком в плане снижения риска будущих кардиоваскулярных событий (Verdecchia et al., 2004). Метаанализ подтвердил, что регрессия ГЛЖ во время антигипертензивной терапии ассоциируется с выраженным снижением риска развития кардиоваскулярных заболеваний (Verdecchia et al., 2003).

Однако не все антигипертензивные препараты способны эффективно уменьшать ГЛЖ, что связано с особенностями механизмов действия, фармакодинамики и фармакокинетики. В руководстве по ведению АГ Всемирной организации здравоохранения/

Международного общества по АГ (1999) подчеркивается, что, учитывая потенциальные долгосрочные эффекты непрерывного антигипертензивного действия, в лечении пациентов с АГ предпочтение необходимо отдавать длительнодействующим препаратам (WHO-ISH guidelines for the management of hypertension, 1999). В метаанализе рандомизированных двойных слепых клинических исследований, в которых изучали влияние диуретиков,  $\beta$ -блокаторов, ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) на регрессию ГЛЖ по данным ЭхоКГ у пациентов с АГ, были продемонстрированы преимущества воздействия на ренин-ангиотензиновую систему (РАС) (Klingbeil et al., 2003). При этом наиболее эффективное влияние на ГЛЖ оказывали препараты из группы БРА (рис. 1). С учетом продолжительности терапии и изменения диастолического АД (ДАД) лечение БРА сопровождалось снижением индекса массы левого желудочка (ИМЛЖ) на 13% по сравнению с 8% в случае применения диуретиков и только на 6% –  $\beta$ -блокаторов.

В клинических исследованиях с использованием АМАД было доказано, что блокатор рецепторов ангиотензина II телмисартан обеспечивает 24-часовой контроль АД (White et al., 2004) и сохраняет свою эффективность даже в случае пропуска очередной дозы (Lacourciere et al., 2004). Продолжительное антигипертензивное действие телмисартана связано с большим периодом полувыведения – около 24 ч (Stangier et al., 2000), а также высокой липофильностью и, следовательно, улучшенным проникновением в ткани (Wienen et al., 2000).

## Телмисартан в доклинических исследованиях in vitro

При ГЛЖ в миокарде левого желудочка происходит накопление коллагена (Gonzalez et al., 2004). Lijnen и соавт. (2001), используя модель миокардиального фиброза in vitro, показали, что добавление ангиотензина II к культуре сердечных фибробластов взрослых крыс дозозависимо стимулирует выработку и секрецию коллагена. При этом предварительная экспозиция фибробластов с телмисартаном полностью блокировала ангиотензин II-индуцированный синтез и секрецию коллагена. В этом исследовании также было установлено, что негативные эффекты ангиотензина II связаны с селективной стимуляцией рецепторов ангиотензина II I типа (AT1), которые блокирует телмисартан, и что препарат P-186 – селективный

антагонист  $\text{AT}_2$ -рецепторов – при добавлении к культуре фибробластов не оказывал никакого воздействия на продукцию и секрецию коллагена.

## Модели АГ у животных

У крыс с АГ, индуцированной искусственным сужением аорты, телмисартан снижал АД и массу сердца (Nolly et al., 2004). В других исследованиях было показано, что этот эффект препарата проявляется не только благодаря снижению АД и, следовательно, нагрузке на сердце, но и путем других механизмов, уникальных для телмисартана. Так, на модели повышенного риска инсульта у крыс с АГ назначение телмисартана, каптоприла и лосартана приводило к одинаковому снижению АД (Wagner et al., 1998). Однако по влиянию на левый желудочек эти антигипертензивные препараты значительно различались, и только телмисартан уменьшал массу левого желудочка и перегородки сердца. У трансгенных мышей TGR(mREN2)27 телмисартан в дозах 0,1–10 мг/кг/сут обеспечивал статистически значимое уменьшение гипертрофии сердца (Bohm et al., 1996), притом что самая низкая оцениваемая доза не оказывала какого-либо влияния на АД.

## Профилактика гипертрофии сердца

В двух исследованиях на животных было доказано, что телмисартан может эффективно предотвращать развитие ГЛЖ. У мышей, получавших изопроterenол для индукции увеличения массы сердца, терапия телмисартаном значительно снижала выраженность ГЛЖ (Amende et al., 2001). У крыс с аортокавальным шунтом (экспериментальная модель хронической сердечной недостаточности) телмисартан полностью предотвращал увеличение массы сердца. Этот эффект ослаблялся  $\text{AT}_2$ -антагонистом, что свидетельствует о способности телмисартана оказывать дополнительные негемодинамические эффекты путем влияния на РАС благодаря стимуляции  $\text{AT}_2$ -рецепторов (Nolly et al., 2004).

## Модели АГ и сахарного диабета у животных

Сочетание сахарного диабета и АГ очень часто ассоциируется с ГЛЖ. В исследовании Wienen и соавт. (2001) у мышей с АГ вызывали сахарный диабет путем назначения стрептозотоцина. Длительное лечение животных телмисартаном или лизиноприлом приводило к сопоставимому снижению АД, а также массы левого желудочка и перегородки сердца.

## Телмисартан в клинических исследованиях. Влияние на регрессию ГЛЖ при АГ 1-2 степени

В открытом проспективном исследовании с участием 85 пациентов с АГ 1-2 степени и ГЛЖ телмисартан снижал систолическое артериальное давление (САД) и ДАД (Mattioli et al., 2004). Уменьшение АД сопровождалось времязависимым достоверным снижением ИМЛЖ со  $119 \pm 7$  до  $109 \pm 3 \text{ г/м}^2$  ( $p < 0,001$ ) (рис. 2), определенным с помощью двухмерной ЭхоКГ, на протяжении 12-месячного периода наблюдения. В 2-летнем исследовании Alizade и соавт. (2002) телмисартан эффективно уменьшал ГЛЖ (также по данным двухмерной ЭхоКГ) у 76 пациентов с впервые диагностированной АГ. В двойном слепом исследовании с использованием двухмерной ЭхоКГ приняли участие 30 пациентов с АГ (Martina et al., 2003). Впервые установленный диагноз АГ имели 70% больных, и у 30% была подтверждена ГЛЖ. Несмотря на относительно низкий ИМЛЖ на момент включения, после 6 мес

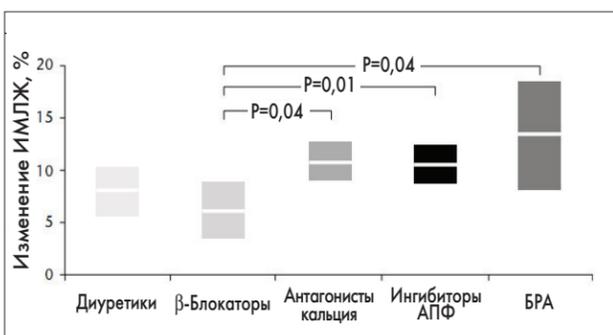


Рис. 1. Классовый эффект антигипертензивных препаратов на индекс массы левого желудочка (Klingbeil et al., 2003)

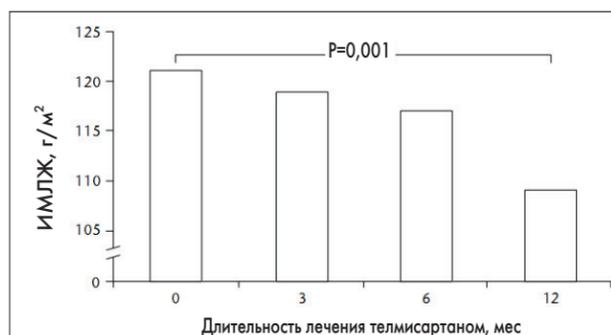


Рис. 2. Влияние терапии телмисартаном 40-80 мг/сут на индекс массы левого желудочка (Mattioli et al., 2004)

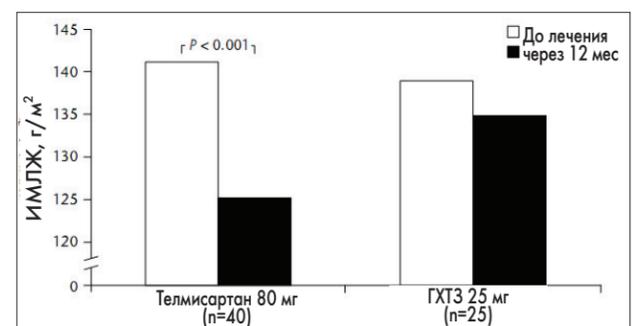


Рис. 3. Влияние телмисартана и гидрохлоротиазида (ГХТЗ) на индекс массы левого желудочка, измеренной с помощью трехмерной эхокардиографии (Galzergano et al., 2004)

лечения телмисартаном масса левого желудочка значительно снизилась.

Следует отметить, что, хотя двухмерная ЭхоКГ и ЭхоКГ в М-режиме широко используются в диагностике ГЛЖ и считаются в целом достоверными методами, эти исследования требуют проведения геометрических расчетов и могут приводить к ошибкам в позиционировании плоскости изображения, что, в свою очередь, может снижать точность измерений массы и объема левого желудочка (Gopal et al., 1997). Эта проблема в наибольшей степени выражена у пациентов с неправильной формой левого желудочка, которая часто наблюдается у больных АГ (Vachenberg et al., 1991). Подобных недостатков лишен более современный метод трехмерной ЭхоКГ, позволяющий избежать геометрических расчетов.

С помощью динамической трехмерной ЭхоКГ Galzerano и соавт. (2004) показали, что после 12 мес лечения у 40 пациентов, получавших телмисартан, наблюдалось значительно более выраженное снижение ИМЛЖ по сравнению с 25 больными, которые принимали гидрохлоротиазид (рис. 3). Регрессия ГЛЖ могла быть связана со снижением АД, так как телмисартан обеспечивал статистически более выраженное снижение среднесуточного амбулаторного САД и ДАД по сравнению с гидрохлоротиазидом. В другом исследовании, проведенном этими же авторами, было установлено, что благоприятное действие телмисартана обусловлено как выраженным антигипертензивным действием, так и другими эффектами, не связанными со снижением АД. В ходе данного исследования трехмерную ЭхоКГ дополняли проведением магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца. В настоящее время МРТ считается золотым стандартом для применения в клинических исследованиях, так как предоставляет изображения высокого качества и способна обнаружить изменения в толщине стенки левого желудочка начиная с 1 мм. У 82 пациентов, включенных в исследование, телмисартан значительно превосходил карведилол в уменьшении массы левого желудочка, несмотря на то что оба препарата приводили к одинаковому снижению АД (Galzerano et al., 2004).

#### Влияние на функцию левого желудочка

При наличии ГЛЖ систолическая функция, как правило, в начале остается нормальной, однако часто страдает диастолическая функция. Значительная перегрузка давлением в конечном итоге приводит к нарушению систолической функции и развитию левожелудочковой сердечной недостаточности. По данным различных исследований, телмисартан улучшает функцию левого желудочка даже до того, как можно обнаружить положительную динамику его массы. Через месяц лечения телмисартаном снижалась систолическая работа левого желудочка, а кровотоки по плечевой артерии и ударный объем системных сосудов повышались (Delgado et al., 2001). У пациентов с гипертензивной кардиопатией и ИБС телмисартан, назначаемый в комбинации с диуретиками и карведилолом, по данным ЭхоКГ, улучшал конечно-диастолический диаметр и фракцию выброса левого желудочка (Tudogica et al., 2004). Эти благоприятные эффекты обнаруживались после 3 мес лечения и становились более выраженными на протяжении последующих 9 мес терапии. В исследовании Delgado и Delgado-Leon (2002) было показано, что функция левого желудочка улучшается уже после 4 нед лечения телмисартаном. В этом исследовании был установлен еще один благоприятный эффект препарата, проявляющийся в уменьшении жесткости сосудов.

В сравнительном исследовании телмисартана и валсартана оба препарата через 4 нед лечения снижали АД. При этом телмисартан улучшал постнагрузку и индекс сократимости путем снижения системного сосудистого сопротивления и увеличения эластичности сосудов, в то время как валсартан на эти параметры влияния не оказывал (Celis et al., 2002).

Гемодинамические различия наблюдались также при сравнении телмисартана с амилоридом (Delgado et al., 2002). Оба препарата снижали САД и ДАД, однако только телмисартан улучшал постнагрузку и индекс сократимости, снижал системное сосудистое сопротивление и повышал эластичность сосудов.

#### Влияние на объем и функцию левого предсердия

Хроническая АГ может приводить к увеличению объемов и нарушению пассивного опорожнения левого предсердия, а также к повышению систолической насосной функции (Egol et al., 2002). Последний эффект является компенсаторным механизмом у пациентов с АГ и ГЛЖ. Регрессия ГЛЖ, наблюдаемая Mattioli и соавт. (2004) у пациентов с АГ, на протяжении года получавших телмисартан, сопровождалась уменьшением размера и объема левого предсердия, улучшением его сократительной способности и нормализацией коэффициента Е/А.

#### Выводы

Результаты доклинических исследований предоставили убедительные доказательства благоприятного действия телмисартана в отношении гипертрофии сердца и улучшения сердечной функции. Эти эффекты препарата обусловлены не только контролем АД,

но и другими механизмами, не связанными с АД, что выгодно отличает телмисартан от ингибиторов АПФ и остальных БРА. По данным клинических исследований, у пациентов с мягкой и умеренной АГ телмисартан способен обеспечивать регрессию ГЛЖ и таким образом проявлять кардиопротекторные свойства. При этом снижение массы левого желудочка под действием телмисартана у пациентов с АГ происходит даже в случае отсутствия явной ГЛЖ. Регрессия ГЛЖ может частично быть обусловлена сопутствующим снижением АД, наблюдаемым в этих исследованиях, но также может быть связана с негемодинамическими эффектами телмисартана, направленными на РАС. Кроме того, появляется все больше данных о существовании клинически значимых различий среди БРА вследствие разных физико-химических свойств препаратов этой группы. В частности, телмисартан выгодно отличается от других БРА хорошим

проникновением в ткани и высокой продолжительностью антигипертензивного эффекта. Результаты клинических исследований с телмисартаном согласуются с наблюдением, что ангиотензин II стимулирует развитие ГЛЖ при АГ независимо от уровня АД (Jacobi et al., 1999).

Наиболее значительные доказательства эффективности телмисартана у пациентов с АГ и ГЛЖ были получены в исследовании TRANSCEND, которое было частью масштабной программы ONTARGET. В этом исследовании уменьшение ГЛЖ при лечении телмисартаном сопровождалось снижением кардиоваскулярного риска на 38%.

Статья напечатана в сокращении.  
P. Verdecchia. Pre-clinical and Clinical Experience of Telmisartan in Cardiac Remodelling. The Journal of International Medical Research, 2005; 33 (Suppl 1): 12A-20A.

Перевод с англ. Алексея Гладкого



## ДОВЕДЕНО: МІКАРДИС® - СИЛА! ДОВЕДЕНО: МІКАРДИС® - ЗАХИСТ!

- доведена 24-годинна ефективність у зниженні артеріального тиску<sup>1,2</sup>
- доведено зниження рівня смертності, ризику інфаркту міокарда й інсульту<sup>3</sup>
- винятково хороша переносимість<sup>3</sup>
- висока прихильність до лікування для найкращого захисту від ускладнень<sup>3</sup>

**ЗАХИСТ**

**ПЕРЕВАГА 24 ГОДИНИ**

**ПЕРЕНОСИМІСТЬ**

**МІКАРДИС**  
ТЕЛМІСАРТАН

**МІКАРДИС ПЛЮС**  
ТЕЛМІСАРТАН + ГІДРОХЛОРТИАЗИД

**Boehringer Ingelheim**

**Література:**  
1. Lacourcière Y et al. (A multicenter, 14-week study of telmisartan and ramipril in patients with mild-to-moderate hypertension...) J. Hypertens 2006; 19:104-112.  
2. White WB et al. (Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan...) AJH 2004; 17:347-353.  
3. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358:1547-1559.

Реєстраційне посвідчення UA/2681/01/01, UA/0465/01/01

Представництво Boehringer Ingelheim Pharma в Україні: 01054, Київ, вул. Тургенівська, 26, тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05

MIC1/02/09