

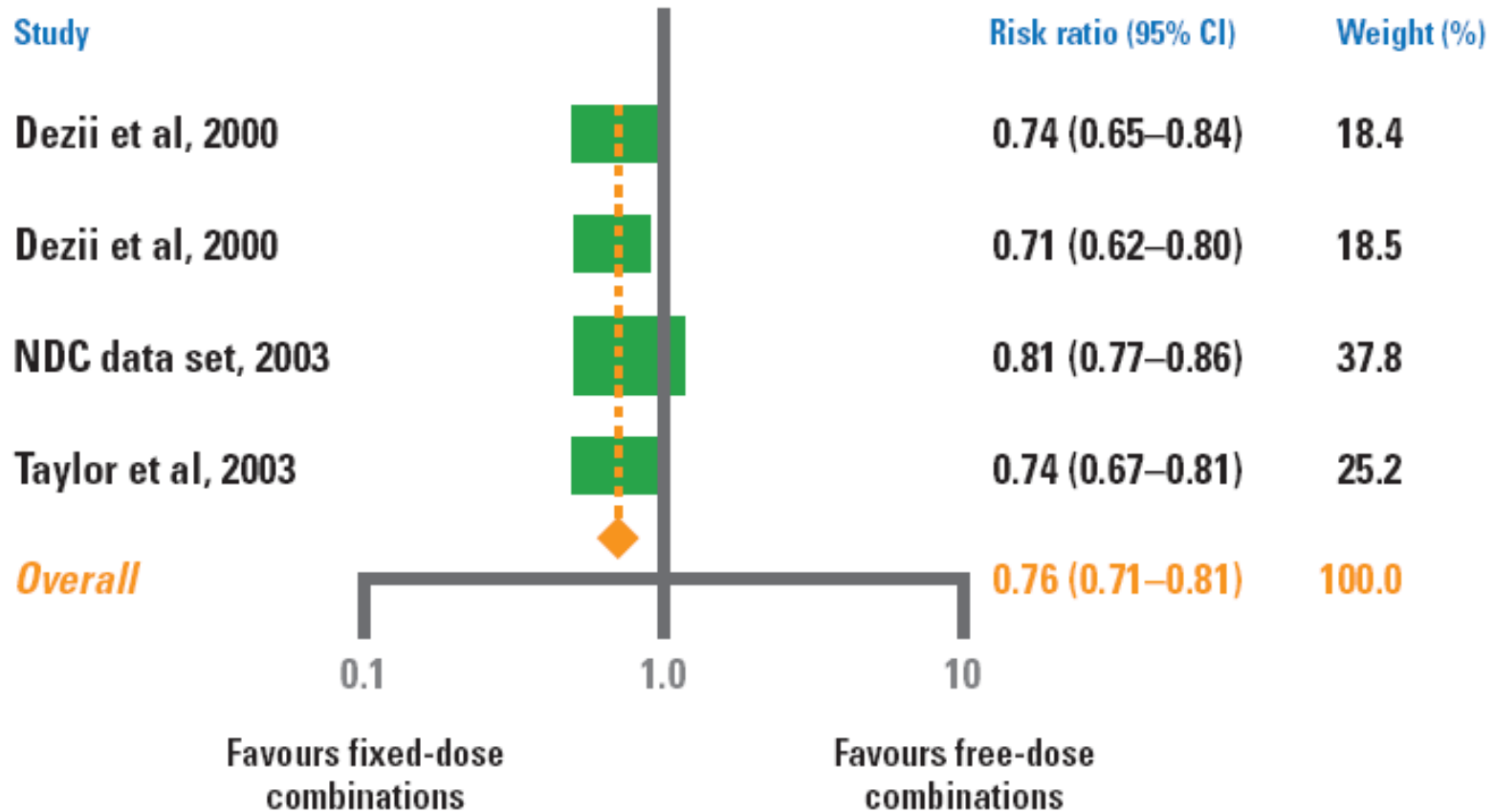
Фармакологични предимства на комбинацията Olmesartan/Amlodipine при артериална хипертония

Професор Георги Момеков, дф
Катедра по фармакология,
фармакотерапия и токсикология,
Фармацевтичен факултет на МУ-София

Какво пречи на постигането на целеви стойности на АН?

- Причина за неадекватен контрол на АН могат да бъдат фактори свързани, както с лекуващия лекар, така и с пациента.
- Факторите, свързани с лекуващия лекар могат да включват **въздържане от повишаване на дозата на медикамента или от добавяне на допълнителни антихипертензивни средства.**
- **Основният фактор, свързан с пациента, е непридържане към назначената антихипертензивна терапия.**
- Освен разходите за лечението, важни фактори за непридържане към терапията могат да бъдат нежеланите реакции и схемата на дозиране.

Комбинираната антихипертензивна терапия е асоциирана с адитивно потенциране на ефикасността, но не и на НЛР (мета-анализ на 354 проучвания).



Heterogeneity $\chi^2=6.30$ ($P=0.10$);
 Publication bias (Egger's) $P=0.05$

Bangalore S. Am J Med. 2007;120:713-9.

- Повечето пациенти се нуждаят от два или повече АХ медикамента за да постигнат прицелните стойности на АН
- Комбинираното АХ лечение е терапевтична стратегия на първи избор при висок сърдечносъдов риск
- Много пациенти се нуждаят от повече от 1 медикамент, за да постигнат адекватен контрол на АН
- **Включването на допълнителен лекарствен продукт има негативно въздействие върху компаянса**

Причини за нонкомплајнс:

■ Физиологични фактори...сензорни и когнитивни нарушения, имобилизиране, депресия,при хронични заболявания, при които непосредствените следствия на нонкомплајнса не са ясно осезаеми или заболяването няма симптоматика....

■ информационно претоварване – несправяне, неправилно възприемане, филтриране, забавено възприемане на информацията, игнориране

■ Поведенчески фактори: социална изолация,убеждения и вярвания, икономически статус

■ Фактори, свързани с терапията: НЛР, възприятия на пациента, клас медикаменти (89% антиаритмични, 78% инсулини...60% антихипертензивни....), продължителност на лечението, проблеми – интервал, брой ЛП, път на въвеждане...

“Тялото ви трябва да си почива от лекарствата от време на време, защото ще спрат да действат”

“Трябва да се лекувате само като се чувствате зле, но не и като се подобрите”

“Ако една доза действа добре то две ще действат още по добре”



Ключови проблеми – полипрагмазия и комбинирано лечение, НЛР...

Фактори, свързани с взаимоотношенията на лицето осигуряващо здравни грижи и пациента



Последствия от нон-комплаянса:

- 125 000 хоспитализации годишно в САЩ поради нонкомплаянс към кардиологични лекарства
- 23% от домашните визити и 10% от хоспитализациите са свързани с неспособност на пациента да се придържа към лечението
- По-чести визити от ОПЛ или специалист.... По-високи дози.....повече НЛР.....нонкомплаянс
- Допълнителни разходи за (не)нужни лекарствени продукти и диагностични тестове

Фиксирани дозови комбинации vs. монопродукти?

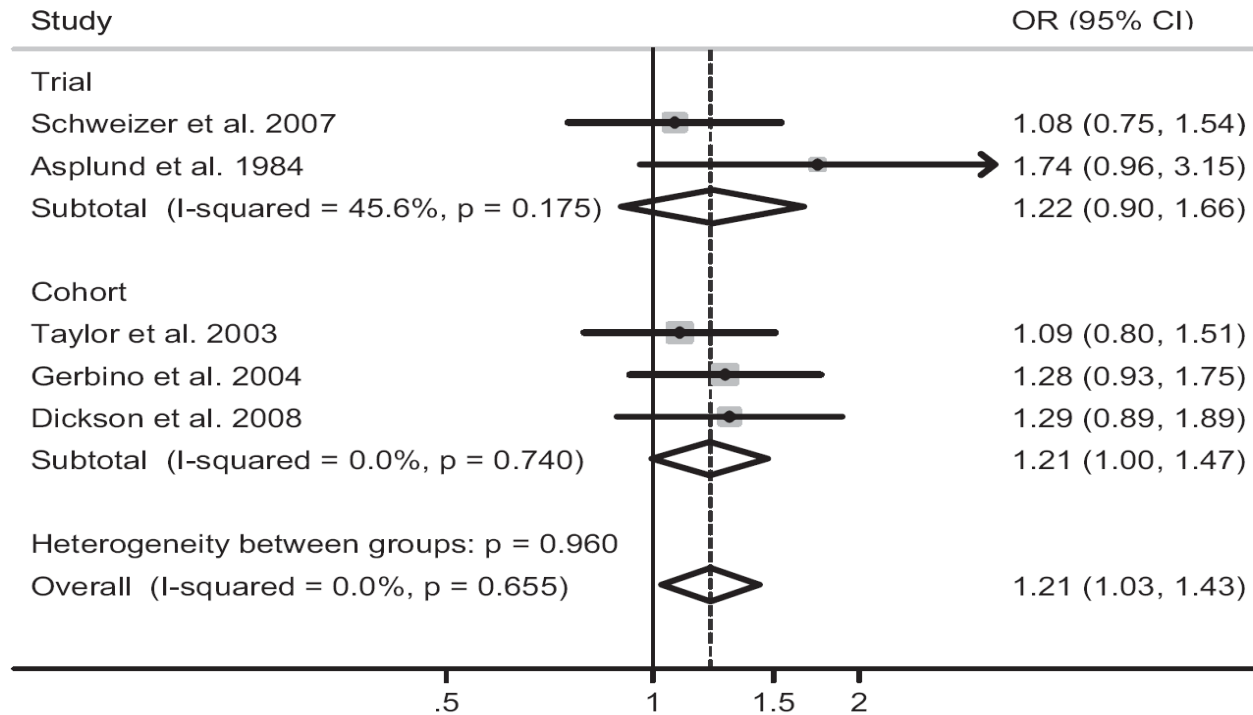
- Rifater (Isoniazide + Ethambutol + Rifampicin)



- Atripla (Emtricitabine/tenofovir/efavirenz)

Фиксираните дозови комбинации подобряват комплайнса в сравнение със свободните комбинации

FDC and Compliance ratios



Благоприятства
свободните
комбинации

Благоприятства Фиксираните
дозови комбинации

Hypertension
JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



Compliance, Safety, and Effectiveness of Fixed-Dose Combinations of Antihypertensive Agents: A Meta-Analysis

Ajay K. Gupta, Shazia Arshad and Neil R. Poulter

Разработване на фиксирани дозови комбинации от антихипертензивни продукти

- **Фармакодинамика** - Лекарствените компоненти трябва да имат различни и допълващи се механизми на действие; Комбинацията трябва да осигурява протекция на целевите органи
- **Синергизъм** - Антихипертензивният ефект на комбинираната терапия трябва да е по-изразен от този на всеки медикамент в монотерапия
- **Подходящ ФК профил и приемлив риск от ЛВ**
- **Отсъствие на потенциране на НЛР** - Честотата на нежелани реакции трябва да бъде по-ниска или поне да не се повишава
- **Отсъствие на Rebound феномен предвид неизбежните “лекарствени ваканции”**
- **КОМПЛАЯНС** - Комбинацията трябва да постига терапевтичен ефект при еднократно дневно приложение!!! (което е възможно само при подбор на компоненти с подходящи фармакокинетични и фармакодинамични свойства)

WANTED



REWARD

Индивидуализиране на избора на подходящ а комбинация с РААС блокери

РААС
блокери

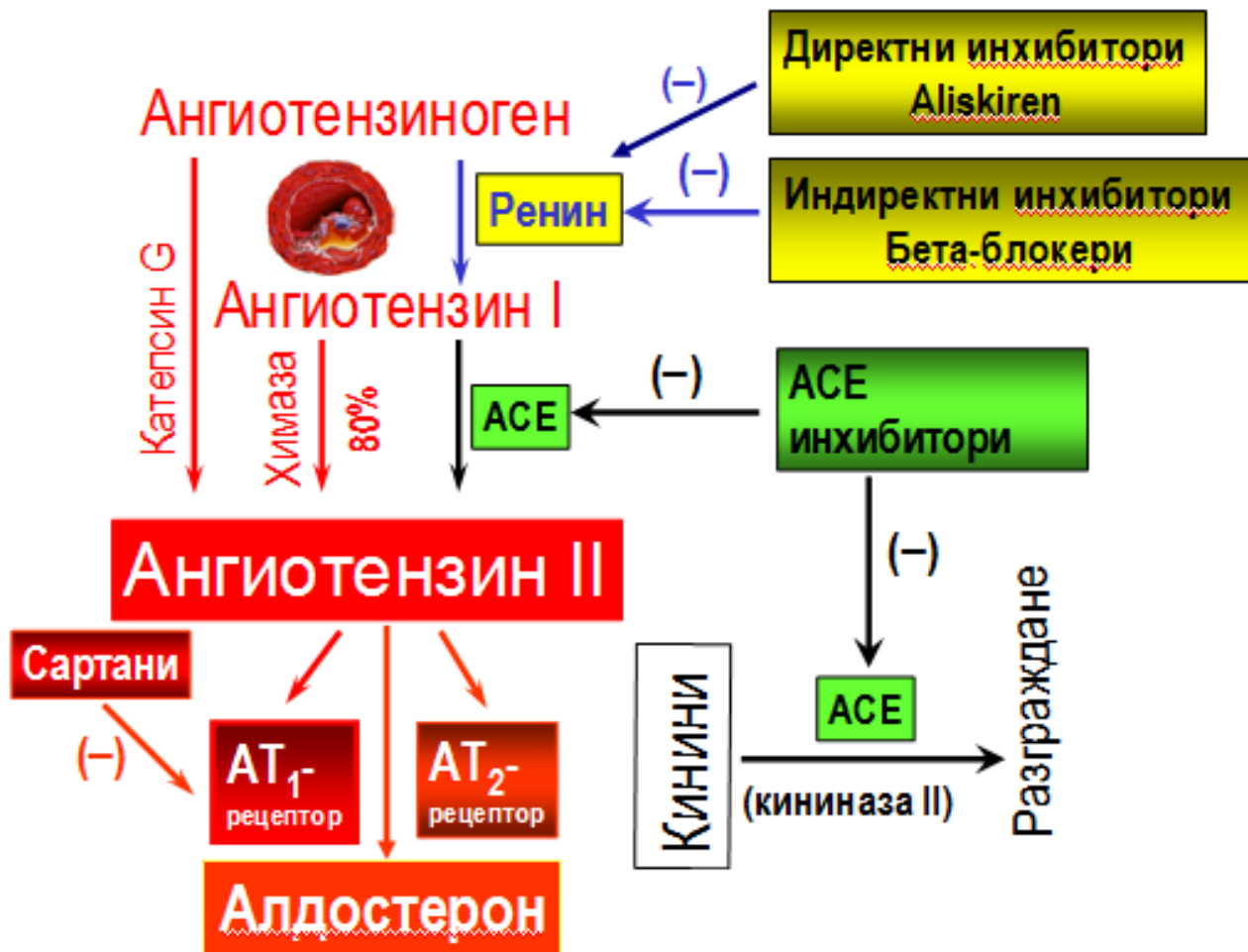
БКК

Тиазиден
диуретик

- **Метаболитен синдром**
- **Нарушен глюкозен толеранс**
- **Диабет**
- **Промени в липидния профил**
- **Профилактика на хипокалиемията**
- **Хиперурикемия/подагра**
- **Свръхчувствителност към сулфонамиди**

- Липса на метаболитни проблеми
- Хиперволемиа
- Напреднала нефропатия

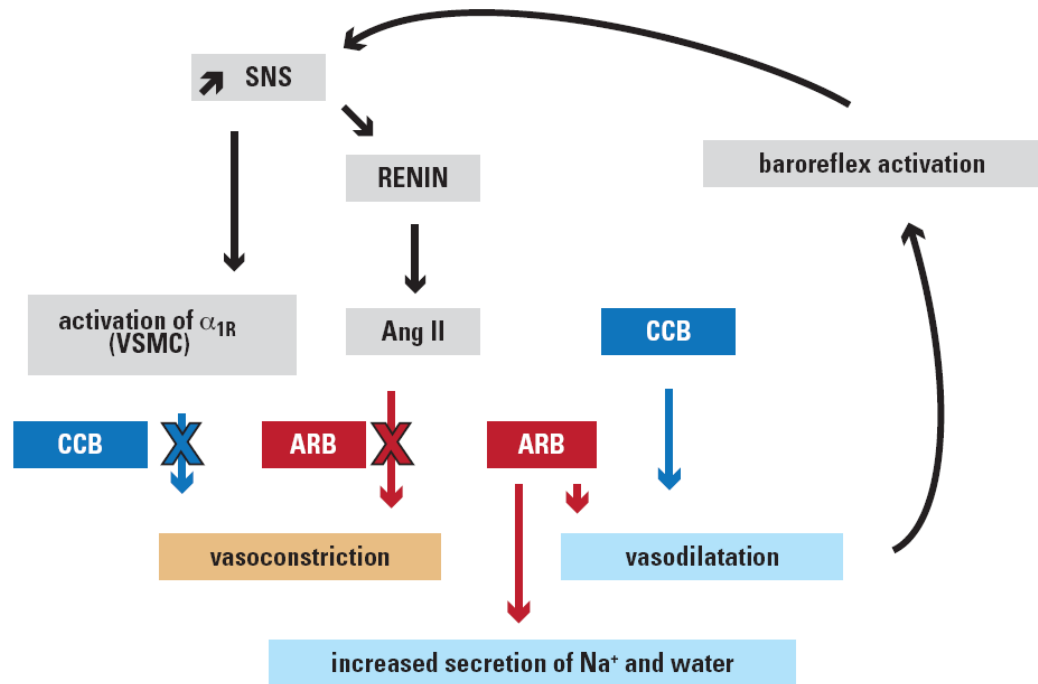
Лекарства, действащи върху РААС



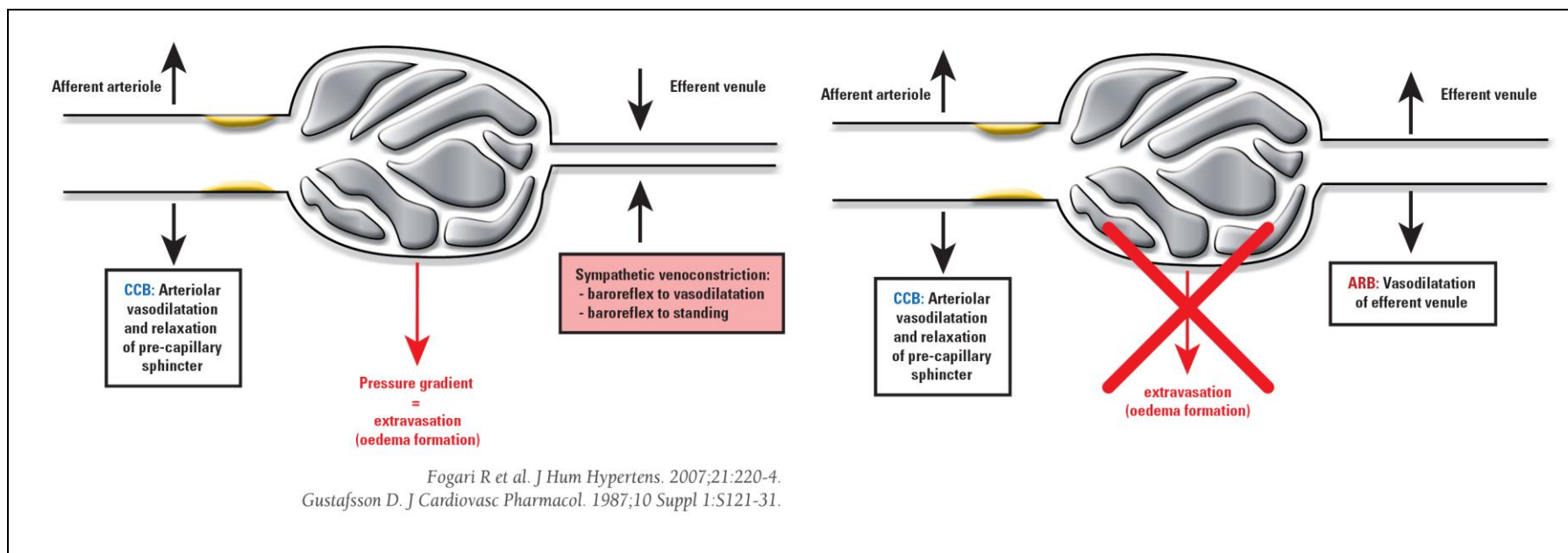
Не повлияват метаболизма и плазмените нива на кинините и не потенцират ефектите им. Блокират напълно AT₁-рецепторите и затова алтернативните пътища за AT биосинтез през химаза и други ензими са без значение. Индиректно стимулират AT₂-рецепторите за разлика от ACE инхибиторите, които неактивират както AT₁-, така и AT₂-рецепторите. По-малко НЛР, но...

АРБ + БКК

- Имат алтернативни и допълващи се фармакодинамични характеристики;
- Антихипретензивният ефект на комбинацията е адитивен;
- Комбинациите имат благоприятен профил на безопасност, тъй като фармакологичните особености позволяват взаимно минимизиране на НЛР



Редукция на НЛР



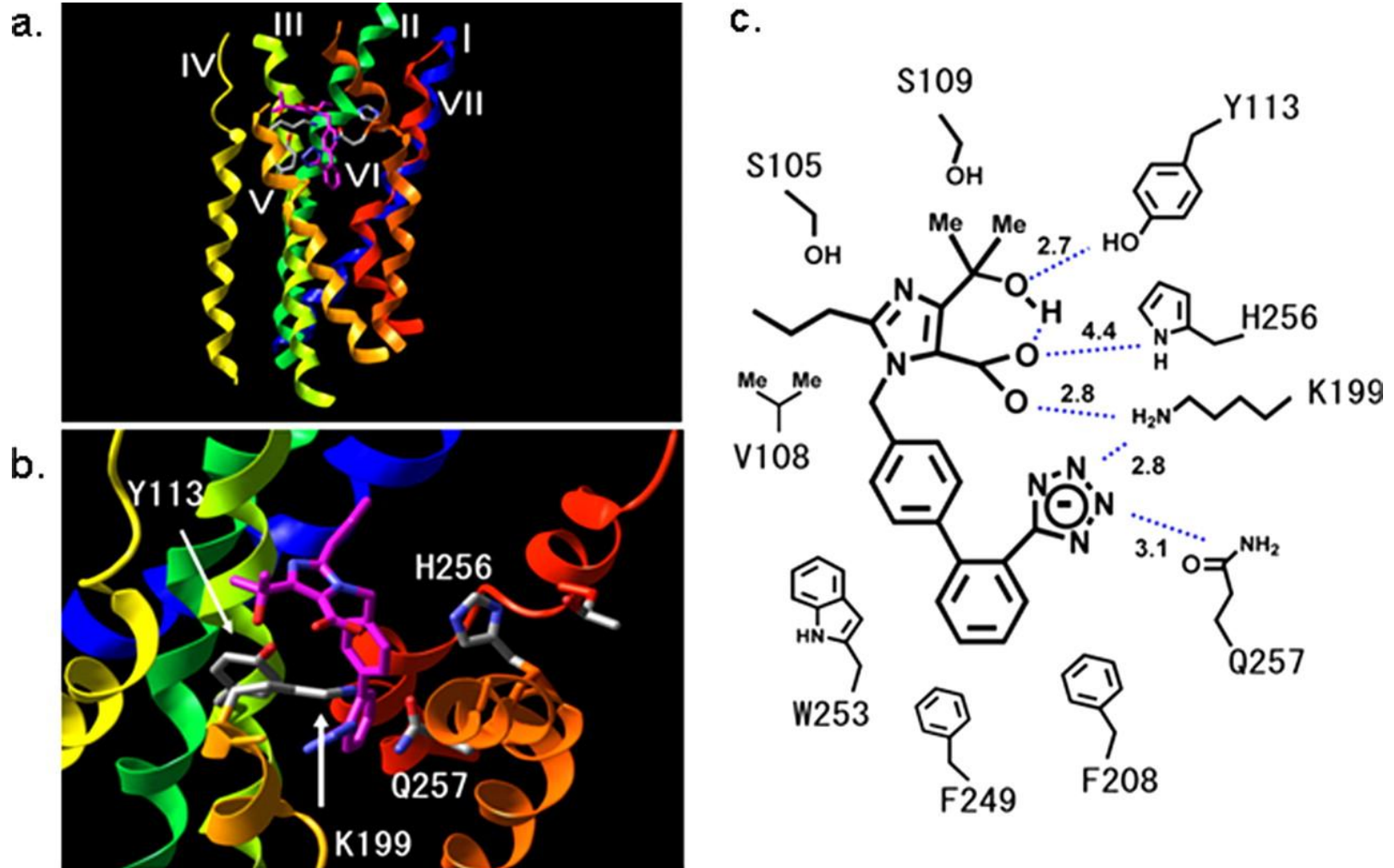
АРБ намаляват тежестта и честотата на периферните отоци, асоциирани с калциевите антагонисти

Редукция на НЛР: АРБ и АСЕ-И намаляват тежестта и честотата на периферните отоци, асоциирани с калциевите антагонисти

Oedema definition	Монотерапия с БКК			РААС-блоккер и БКК		
	N	Regimen	Incidence %	N	Regimen	Incidence %
Периферни	176	Felodipine 8 weeks	10.8	319	Felodipine+Enalapril 8 weeks	4.1
Отоци	144	Amlodipine 4 weeks	4.9	137	Amlodipine+Benazepril 4 weeks	1.5
Глезени	80	Amlodipine 6 weeks	30.0	80	Amlodipine+Valsartan 6 weeks	7.5
Периферни	460	Amlodipine 8 weeks	8.7	1437	Amlodipine+Valsartan 8 weeks	5.4

1. Fogari R, Zoppi A, Derosa G, *et al.* J Hum Hypertens 2007;21:220-4.
2. Gradman AH, Cutler NR, Davis PJ, *et al.* Am J Cardiol 1997;79:431-5.
3. Messerli FH, Oparil S, Feng Z. Am J Cardiol 2000;86:1182-7.
4. Philipp T, Smith TR, Glazer R, *et al.* Clin Ther 2007;29:563-80.

Olmesartan



Miura S et al. J. Biol. Chem. 2006;281:19288-19295

Сравнителни фармакологични и ФК свойства на АРБ

Table 1 Pharmacology and pharmacokinetics of angiotensin receptor blockers

	Candesartan	Losartan	Valsartan	Olmesartan	Telmisartan	Eprosartan	Irbesartan
Food Interaction	No	10% decrease in biov.	Not Significant	No	6%–20% decrease in biov.	Not significant	No
Drug–drug interaction that may require therapy modification	Amifostine Lithium Rituximab	Amifostine Lithium Fluconazole Nifedipine Sulfadiazine Rituximab	Amifostine Lithium Rituximab	Amifostine Lithium Rituximab	Amifostine Lithium Rituximab Digoxin	Amifostine Lithium Rituximab	Amifostine Lithium Rituximab
Dose in hepatic impairment	Lower dose in moderate hepatic failure	Lower dose	No change in dose	No change in dose	No change in dose	No change in dose	No change in dose
Dose in renal impairment	No change in dose	No change in dose	No change in dose	No change in dose	No change in dose	No change in dose	No change in dose
PPAR-G binding	Yes	Yes	None	None	Yes	None	Yes
AT(1) receptor binding	Insur	Sur	Insur	Insur	Insur	Sur	Insur
Dissociation $t_{1/2}$ (min)	120	Fast EXP = 30	17	75	25		7
Binding potency candesartan = 1	1	0.014 EXP = 0.45	0.17	0.73	0.083		0.15
AT(1) receptor selectivity versus AT(2)	A	C	C	A	C	B	B
Inverse agonism	Yes	None	Yes	Yes	None	None	None

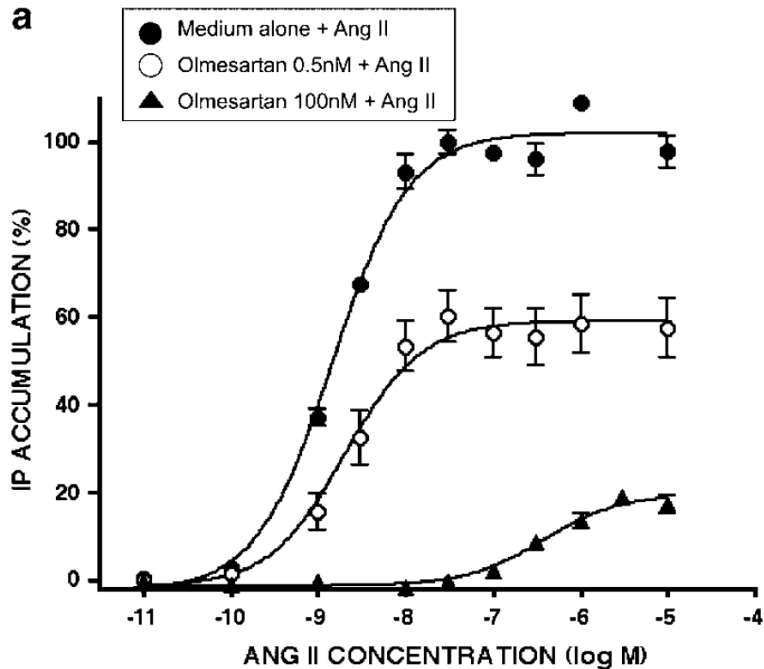
Сравнителни фармакологични и ФК свойства на АРБ

Table 1 Pharmacology and pharmacokinetics of angiotensin receptor blockers

	Candesartan	Losartan	Valsartan	Olmesartan	Telmisartan	Eprosartan	Irbesartan
Total daily dose (mg)	8–32	50–100	80–320	20–40	40–80	400–800	150–300
Number of doses (daily)	1–2	1–2	1–2	1	1	1–2	1
P450 metabolism	Not significant	CYP 2C9 and 3A4	Unknown	No	No	No	CYP 2C9
Protein binding	99%	High	95%	99%	99.5%	98%	90%
Half life (hours)	5–9	6–9	6	13	24	5–9	11–15
Time to peak serum (hours)	3–4	3–4	2–4	1–2	0.5–1	1–2	1.5–2
Excretion	Urine (26%)	Urine (10%)	Feces (83%)	Feces (50%) Urine (50%)	Feces (97%)	Feces (90%) Urine (7%)	Feces (50%) Urine (50%)
Time to BP effect (weeks)	2–4	3–6	4	1–2	4	2–3	2

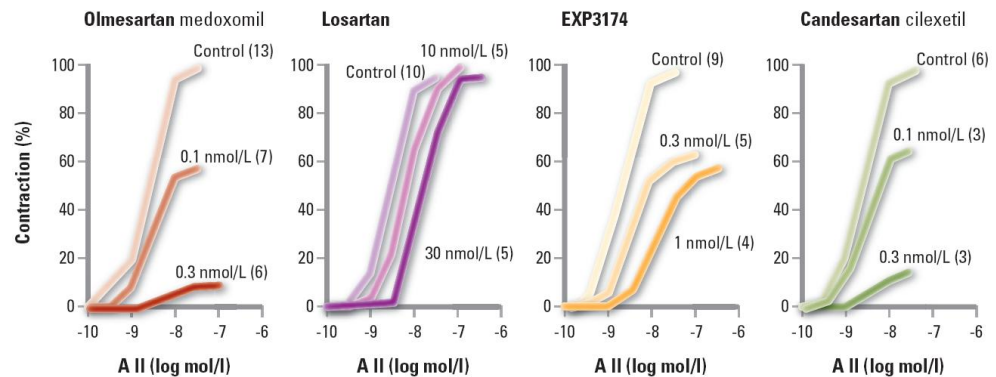
Abbreviations: AT(1), angiotensin type 1 receptor; AT(2), angiotensin type 2 receptor; CYP, cytochrome; EXP, EXP3174, the active metabolite of losartan; PPAR-G, peroxisome proliferator activated receptor gamma; A, highest level of affinity; B, second in line after A; C, third in line after A and B; sur, surmountable; insur, insurmountable; Biov., bioavailability; BP, blood pressure.

АРБ – преодолим или непреодолим антагонизъм



Непреодолим антагонизъм:

- Персистиращо инхибиране на рецептора
- Бавно дисоцииране
- Необратимо инхибиране
- Конформационни промени
- Интернализиране



Koike H et al. J Hypertens. 2001;19:S3-S14.

British Journal of Pharmacology (2007) 151, 952–962
© 2007 Nature Publishing Group All rights reserved 0007-1188/07 \$30.00
www.bjppharmacol.org

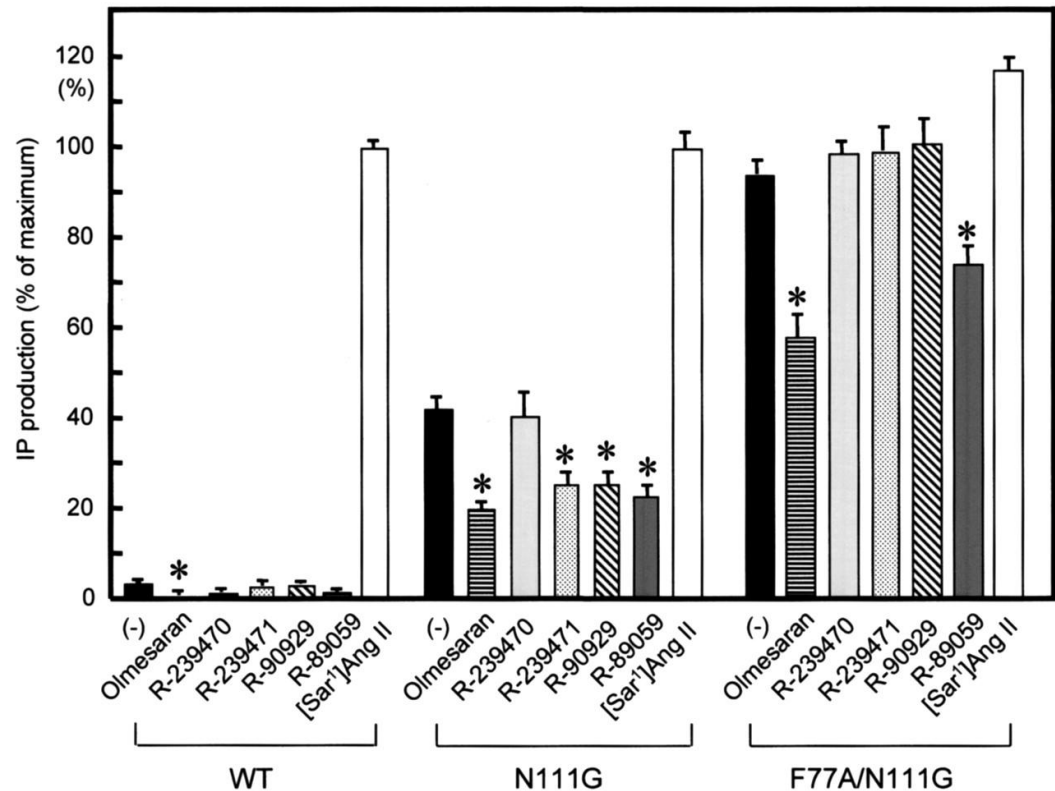
RESEARCH PAPER

Molecular characterisation of the interactions between olmesartan and telmisartan and the human angiotensin II AT₁ receptor

MT Le¹, MK Pugsley², G Vauquelin¹ and I Van Liefde¹

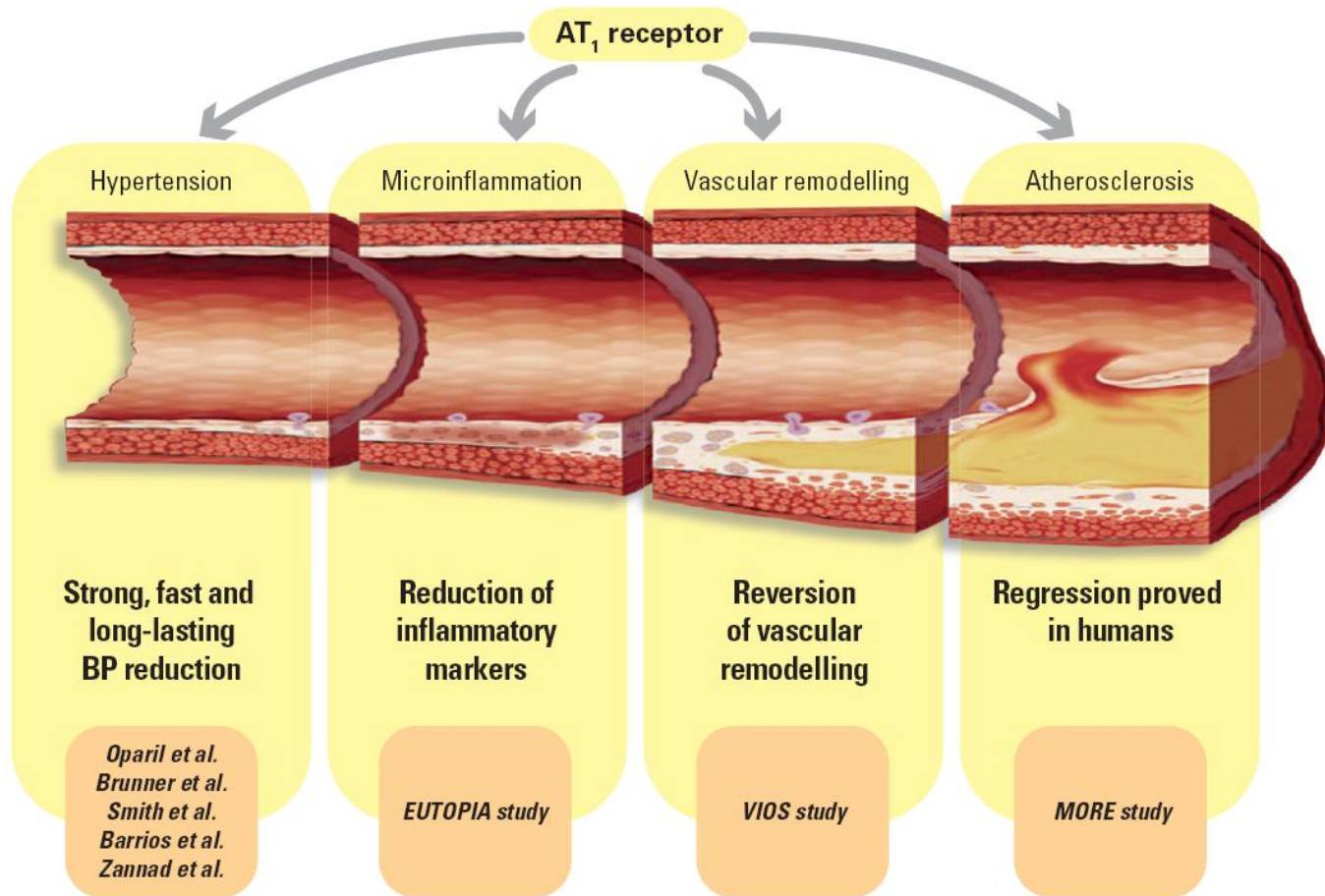
Olmесartan като инверсен агонист на AT1 рецепторите

- GPCR рецепторите имат базална активност, т.е. могат да отключват клетъчни ефекти и в отсъствие на агонист
- Вещества които намаляват или блокират тази конститутивна рецепторна активност се дефинират като инверсни агонисти

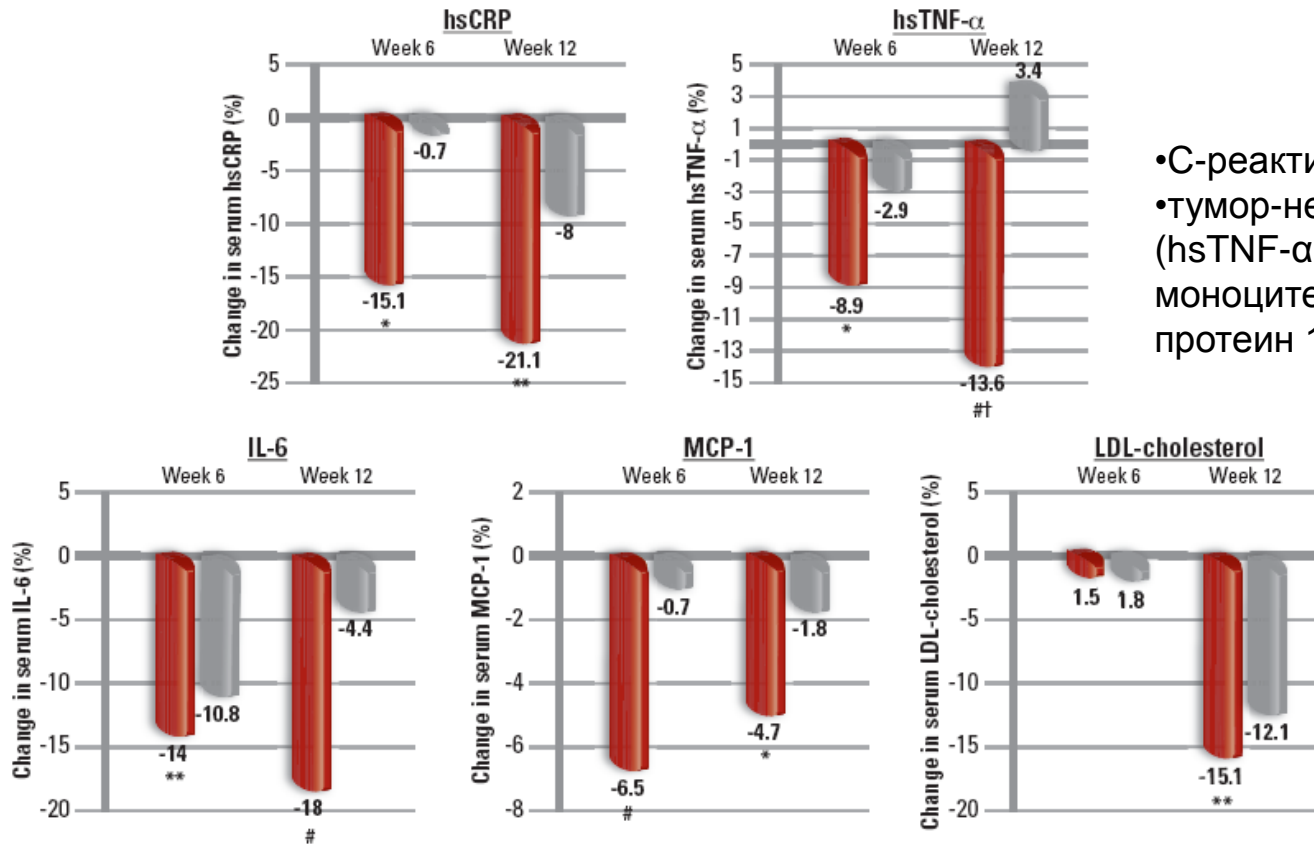


% от максималната продукция на IP със или без 10 μM от тестваните APB или 0.1 μM [Sar1]Ang II в COS1 клетки експресиращи WT (a), N111G (b), или F77A/N111G (c) AT1 рецептор.

Ефикасност на olmesartan в спектъра на сърдечно-съдовия континуум



Olmesartan- повлияване на възпалителни маркери

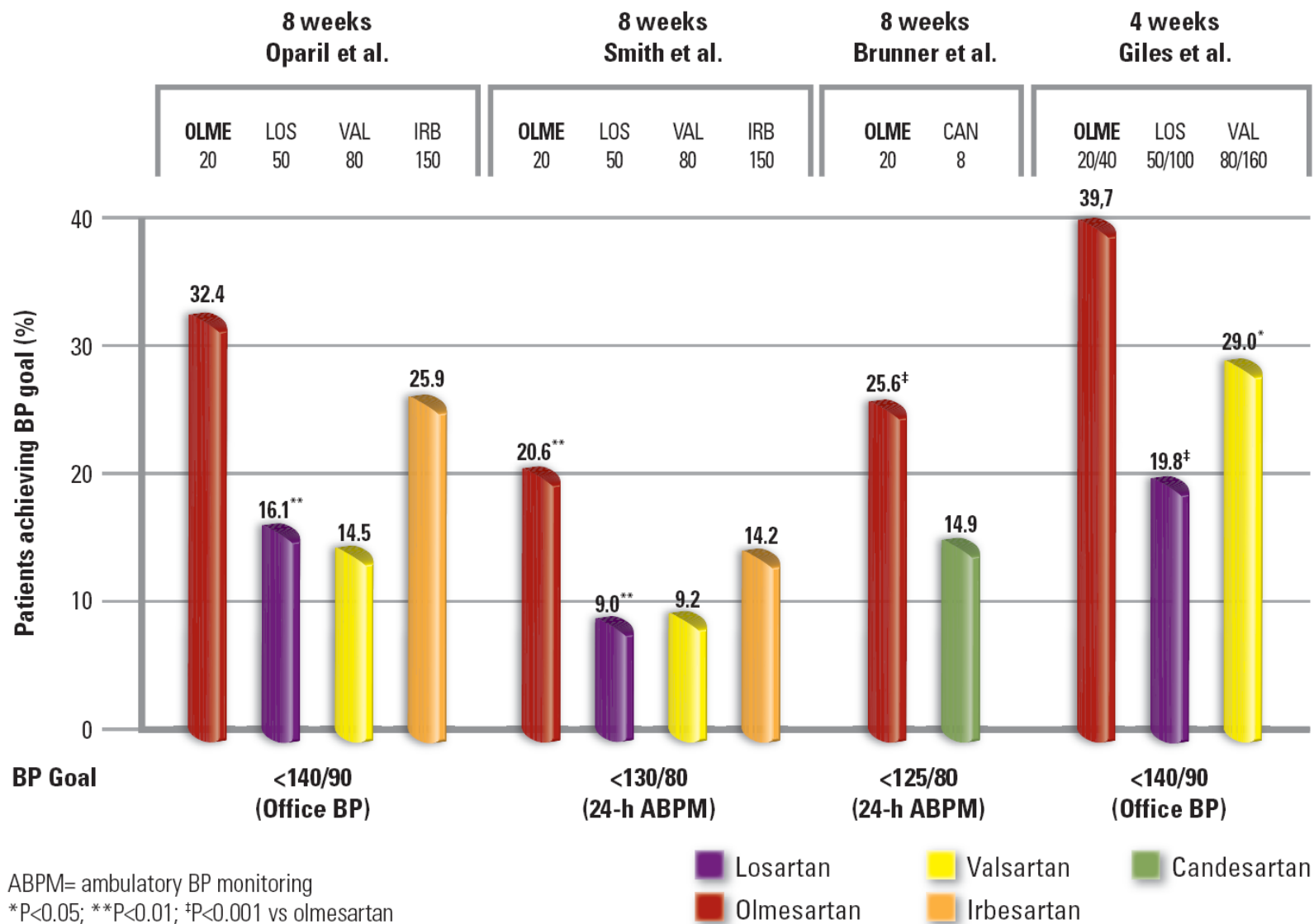


- С-реактивен протеин (hsCRP),
- тумор-некротизиращ фактор α (hsTNF-α), интерлевкин-6 (IL-6), моноцитен хемотактичен протеин 1 (MCP-1)

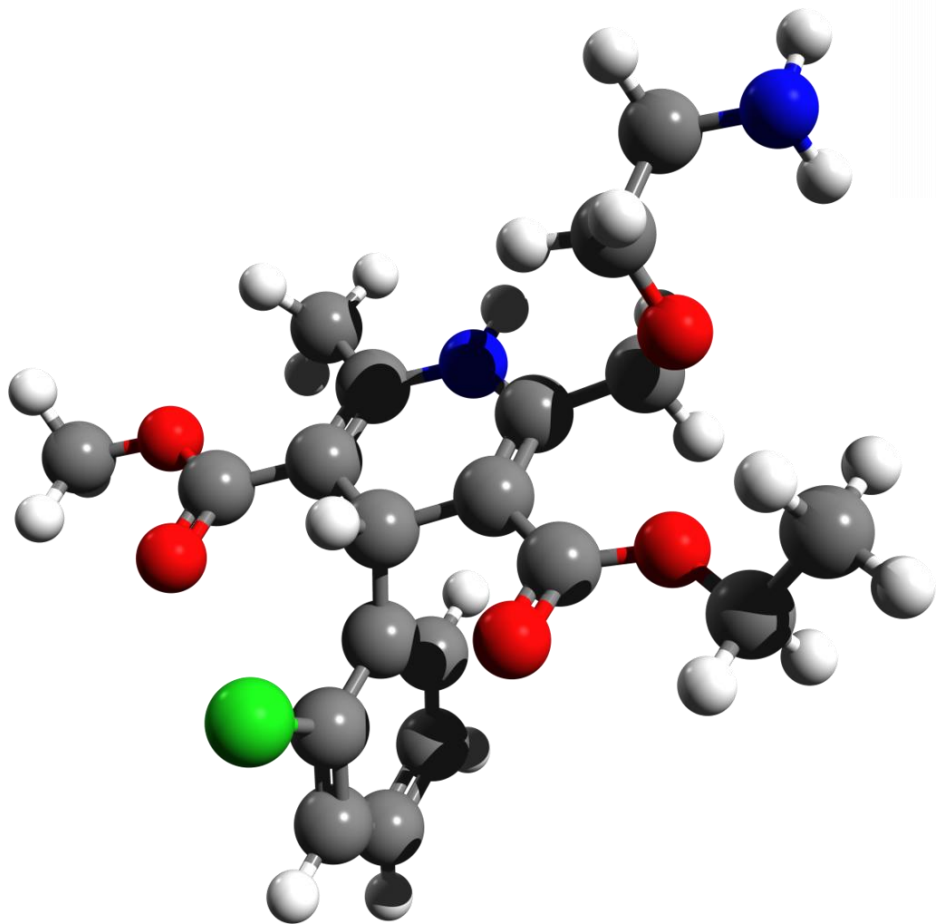
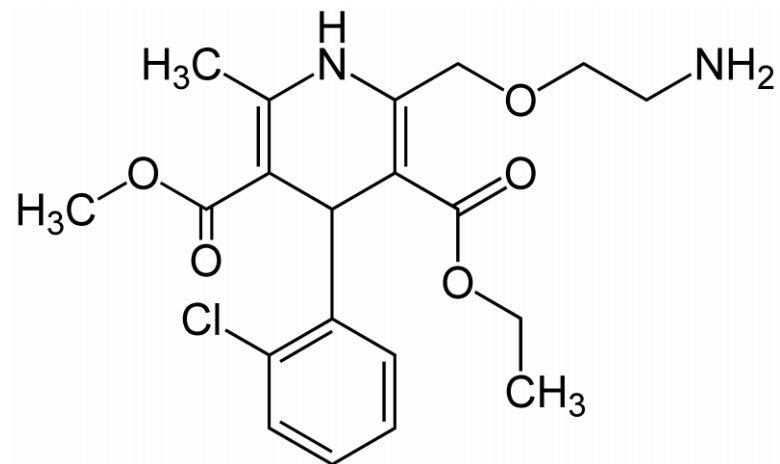
*P<0.05; **P<0.02; #P<0.01 vs baseline
 †P<0.05 olmesartan vs placebo

■ Olmesartan
 ■ Placebo

Постигане на целеви нива на АН

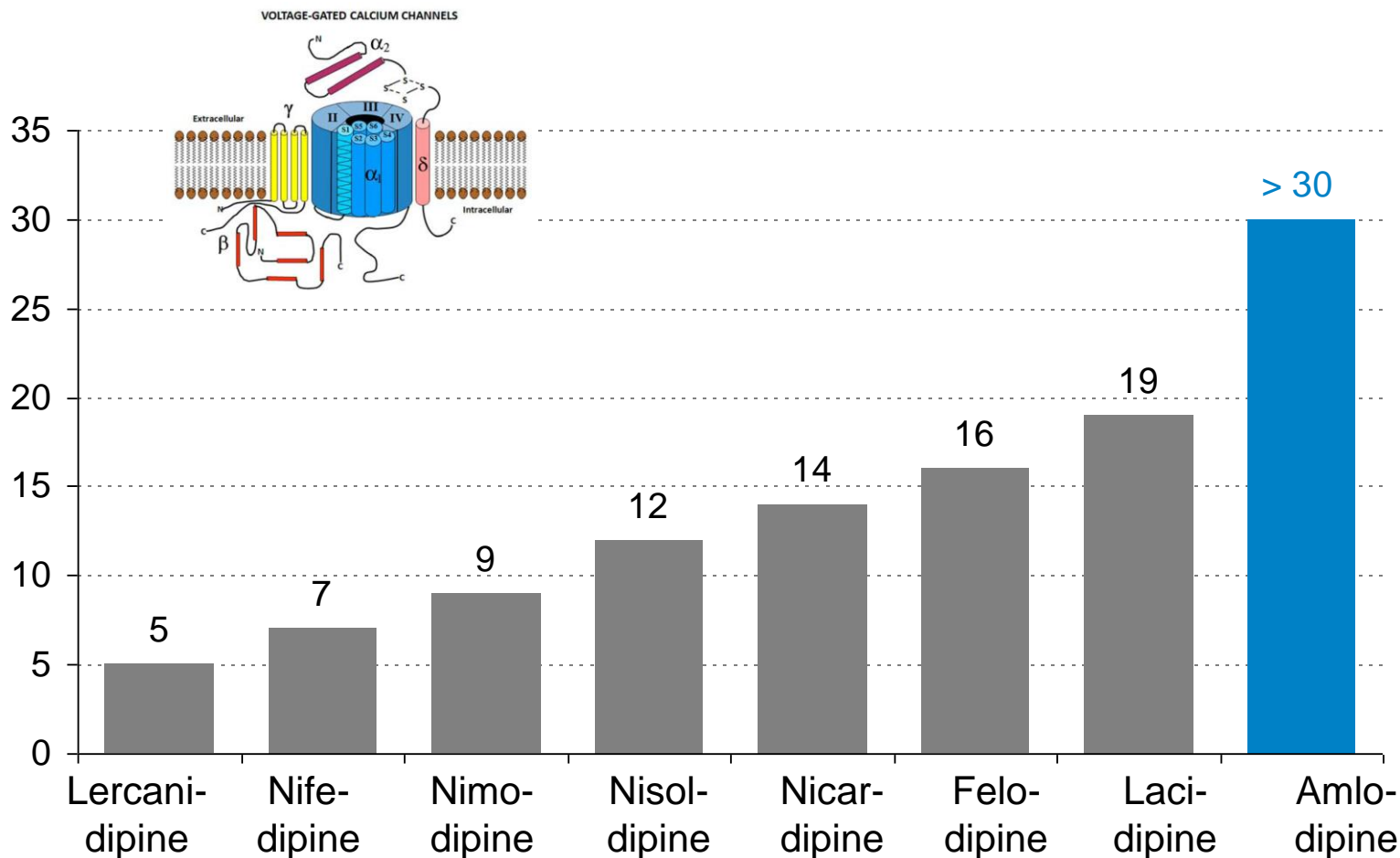


Amlodipine



Amlodipine се характеризира с надежден 24 часов ефект
Оптимален профил на безопасност в сравнение с другите Дихидропиридинови
По-малко значими лекарствени взаимодействия

Плазмен полуживот



Лекарствени взаимодействия – СУРЗА4

Calcium channel antagonist	Dose (mg)	GFJ (mL)	AUC (value relative to control)	Cmax (value relative to control)	Bio-availability (%)	Reference
Dihydropyridine						
Amlodipine	5	250	1.14	1.15	64	Josefsson et al., 1996
	10	240	1.08	1.07		Vincent et al., 2000
Azelnidipine	8	250	3.28	2.49	NA	Hirashima et al., 2006
Efonidipine	40	250	1.67	1.55	NA	Yajima et al., 2003
Felodipine	5	200, 250	2.51–2.88	2.23–4.00	15	Bailey et al., 1991
	10	200, 240	1.72–2.16	2.38–3.25		Edgar et al., 1992
						Lown et al., 1997
						Lundahl et al., 1997, 1998
						Dresser et al., 2000a
Manidipine	40	250			NA	Uno et al., 2006
(S)-manidipine			2.37	2.40		
(R)-manidipine			3.03	3.39		
Nicardipine	40	300			15–45	Guengerich et al., 1991
(+)-nicardipine			1.43	—		Uno et al., 2000
(-)-nicardipine			1.84	—		
Nifedipine	10	200	1.47–1.58	1.04–1.16	43	Waller et al., 1984
	20	200, 250	1.09–2.02	1.27–2.00		Rashid et al., 1993, 1995
						Sigusch et al., 1994
						Azuma et al., 1998
Nisoldipine	10	250	4.55	3.06	3.7–8.4	Friedel and Sorkin, 1988
	20	250	1.76	3.50		Bailey et al., 1993
						Azuma et al., 1998
Nitrendipine	20	150			5–30	Krol et al., 1987
(S)-nitrendipine			2.22	2.01		Mikus et al., 1987
(R)-nitrendipine			2.36	2.15		Soons et al., 1989, 1991

Клинично валидирана вторична фармакодинамика на Amlodipine

- антиоксидантни ефекти (намаляване на липидната пероксидация, реактивиране на NOS)
- възстановяване на ремоделирането на интимата и медията
- повишаване на експресията на NO-синтетазата
- **намаляване на артериалната ригидност**
- **потискане на съдовата гладкомускулна пролиферация**
- **инхибиране на продукцията на MMP-1 и потискане на колагеназната активност**

Hasegawa H, Takano H, Kohro T, *et al.* Amelioration of hypertensive heart failure by amlodipine may occur via antioxidative effects. *Hypertens Res* 2006;29:719-29.

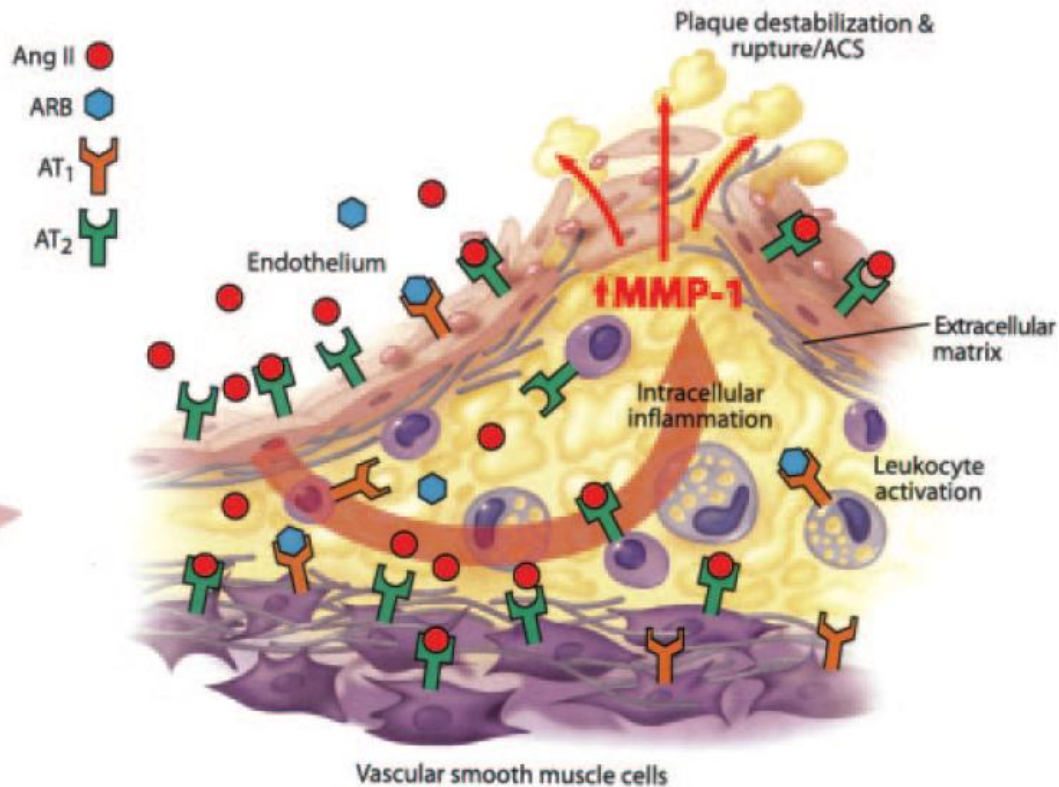
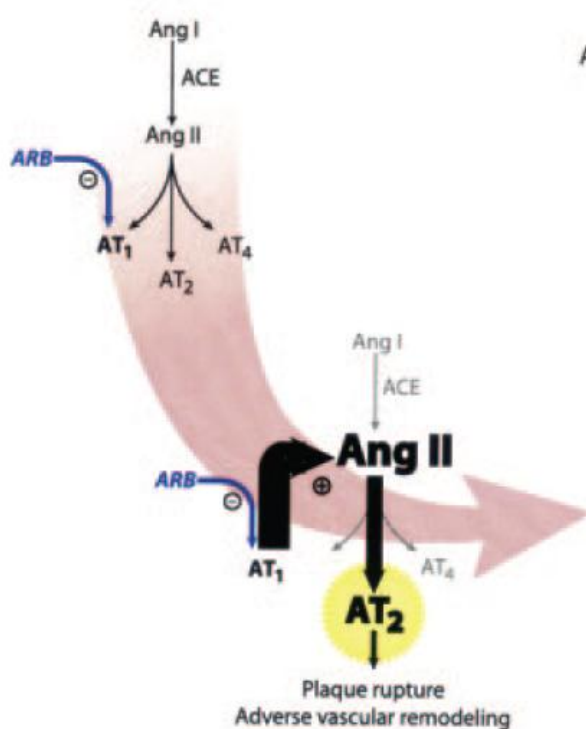
Pitt B, Byington RP, Furberg CD, *et al.* PREVENT Investigators. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000;102:1503-10.

Terpstra WF, May JF, Smit AJ, *et al.* Effects of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial). *J Hypertens* 2004;22:1309-16.

Lenasi H, Kohlstedt K, Fichtlscherer B, *et al.* Amlodipine activates the endothelial nitric oxide synthase by altering phosphorylation on Ser1177 and Thr495. *Cardiovasc Res* 2003;59:844-53.

Ichihara A, Kaneshiro Y, Sakoda M, *et al.* Add-on amlodipine improves arterial function and structure in hypertensive patients treated with an angiotensin receptor blocker. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;49:161-6.

Ziesche R, Petkov V, Lambers C, *et al.* The calcium channel blocker amlodipine exerts its anti-proliferative action via p21(Waf1/Cip1) gene activation. *FASEB J* 2004;18:1516-23.



AT1-рецептораната блокада води до повишени нива на AT-II

Взаимодействието с AT2 рецепторите (не се блокират от АРБ)

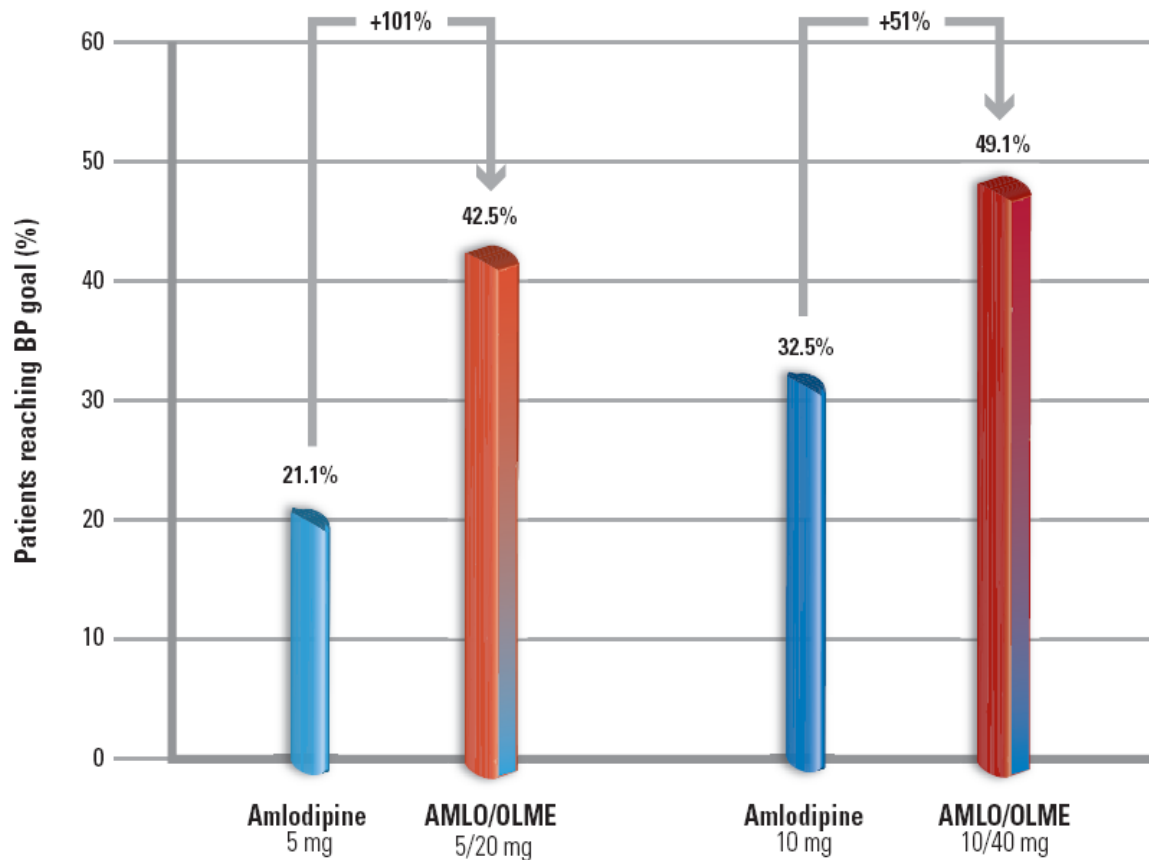
AT2-ефекти – атерогенни, руптура на плаки, хипертрофия на ЛК, инхибиране на хипоксия-индуцираната неоваскуларизация (основен адаптивен отговор при хронична миокардна исхемия)

Amlodipine/Olmesartan

- Proof of principle?



% пациенти постигащи целеви стойности на АН при ФДК, спрямо монотерапия (СОАСН)

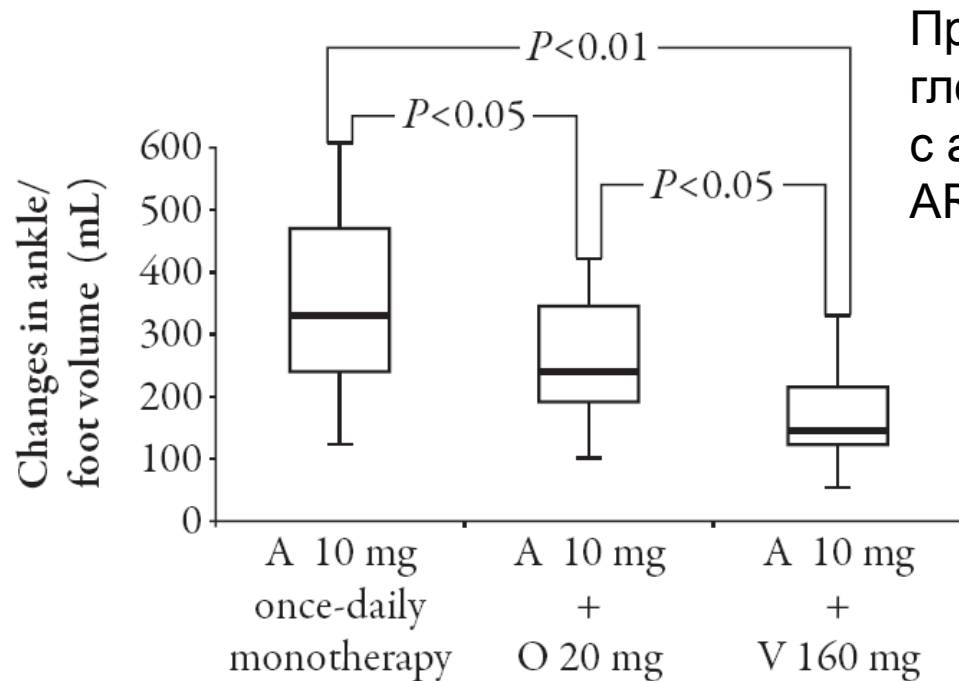


Chrysant SG, Melino M, Karki S, et al.
Clin Ther 2008;30:587-604.

Профил на поносимост на olmesartan, amlodipine и на комбинацията от двата медикамента (COACH).

% of pts with:	Placebo	OLME mono	AMLO 5 mg	AMLO 10 mg	AMLO/OLME 5/10-40 mg	AMLO/OLME 10/10-40 mg
Главоболие	14.2	7.6	8.1	4.9	3.9	6.2
Умора	3.7	2.7	3.1	1.8	3.3	3.9
Замайване	5.6	4.8	3.1	2.5	3.7	3.5
Отоци*	12.3	14.3	13.0	36.8	19.1	25.2

*Oedema combined includes: oedema, peripheral oedema, pitting oedema, generalized oedema and localized oedema



Промяна в обема на глезена/стъпалото при монотерапия с амлодипин или при комбинация с ARB

Adv Ther (2010) 27(1):48-55.
DOI 10.1007/s12325-010-0002-0

ORIGINAL RESEARCH

Effect of Valsartan or Olmesartan Addition to Amlodipine on Ankle Edema in Hypertensive Patients

Roberto Fogari · Gian Malamani · Luca Corradi · Amedeo Mugellini · Paola Preti · Annalisa Zoppi · Giuseppe Derosa

Вместо заключение – Olmesartan + Amlodipine

- **Фармакодинамика и синегизъм** - Лекарствените компоненти трябва да имат различни и допълващи се механизми на действие; Комбинацията трябва да осигурява протекция на целевите органи
- **Отсъствие на потенциране на НЛР** - Честотата на нежелани реакции трябва да бъде по-ниска или поне да не се повишава
- **Отсъствие на Rebound феномен**
- **КОМПЛАЯНС** - Комбинацията трябва да постига терапевтичен ефект при еднократно дневно приложение!!! (което е възможно само при подбор на компоненти с подходящи фармакокинетични и фармакодинамични свойства)

