Дружество
на кардиолозите
в България

Зимно училище
за специализанти по кардиология

19-22 март 2015 г.
х. Астера Банско, гр.Банско

Предимства на фиксираната комбинация Telmisartan/Hydrochlorothiazide

Проф. Георги Момеков, дф

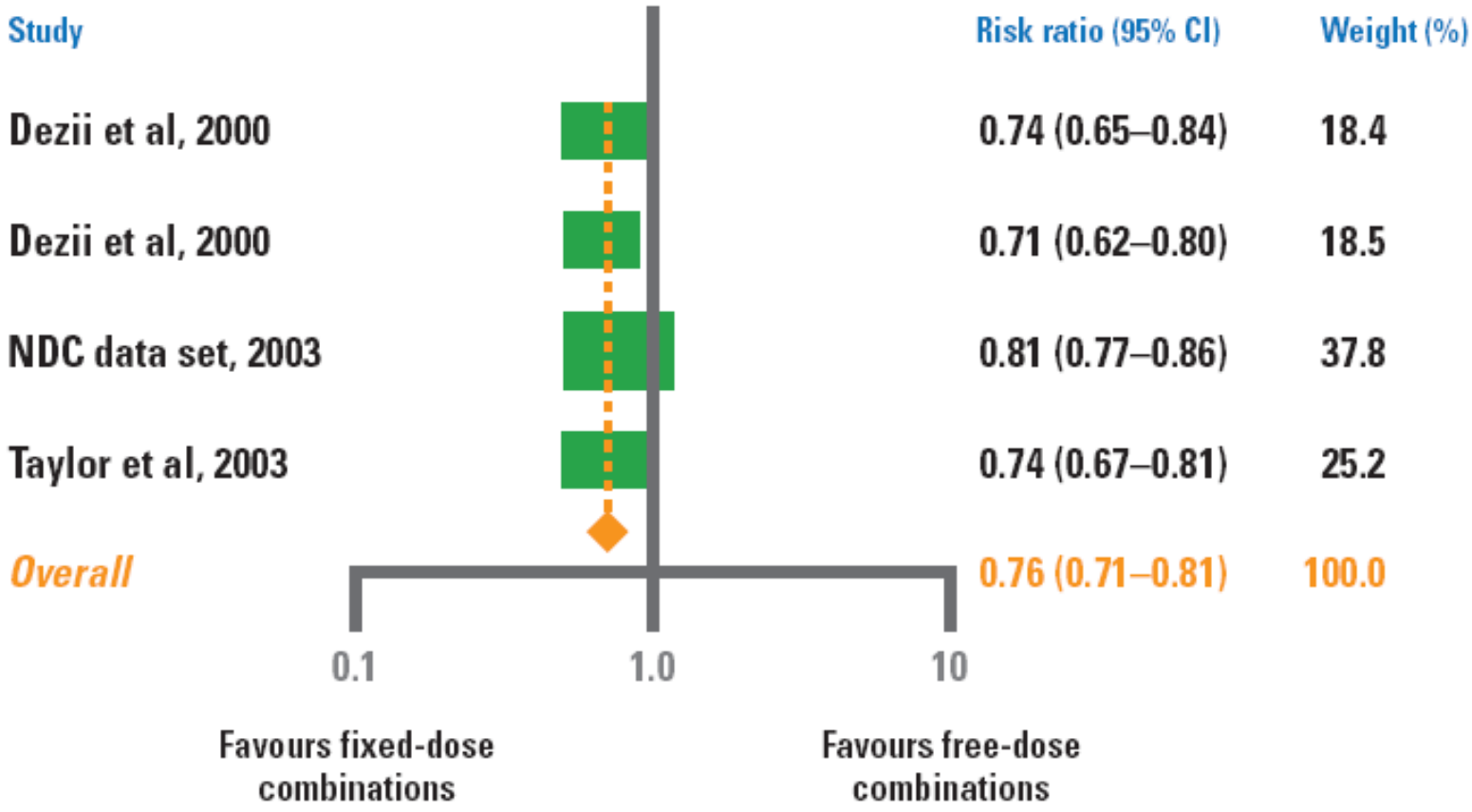
Катедра по фармакология, фармакотерапия и токсикология, Фармацевтичен факултет на МУ-София

Председател на Българското научно дружество по фармация

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 антихипертезивни 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.

JNC VII ESH/ESC NICE JSH

- 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 комплаянса

Chobanian et al. *JAMA.* 2003;289:2560–2572; Mancia et al. *Eur Heart J.* 2007;28:1462–1536; http://www.nice.org.uk/download.aspx?o=CG034fullguideline (accessed January 2010); Ogihara et al. *Hypertens Res.* 2009;32:3–107.

Причини за нонкомплаянс:

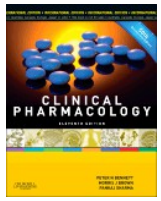
- Физиологични фактори….сензорни и когнитивни нарушения, имобилизиране, депресия, …..при хронични заболявания, при които непосредствените следствия на нонкомплаянса не са ясно осезаеми или заболяването няма симптоматика….

- **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

Ключови проблеми – полипрагмазия и комбинирано лечение, НЛР…
Фактори, свързани с взаимоотношенията с пациента

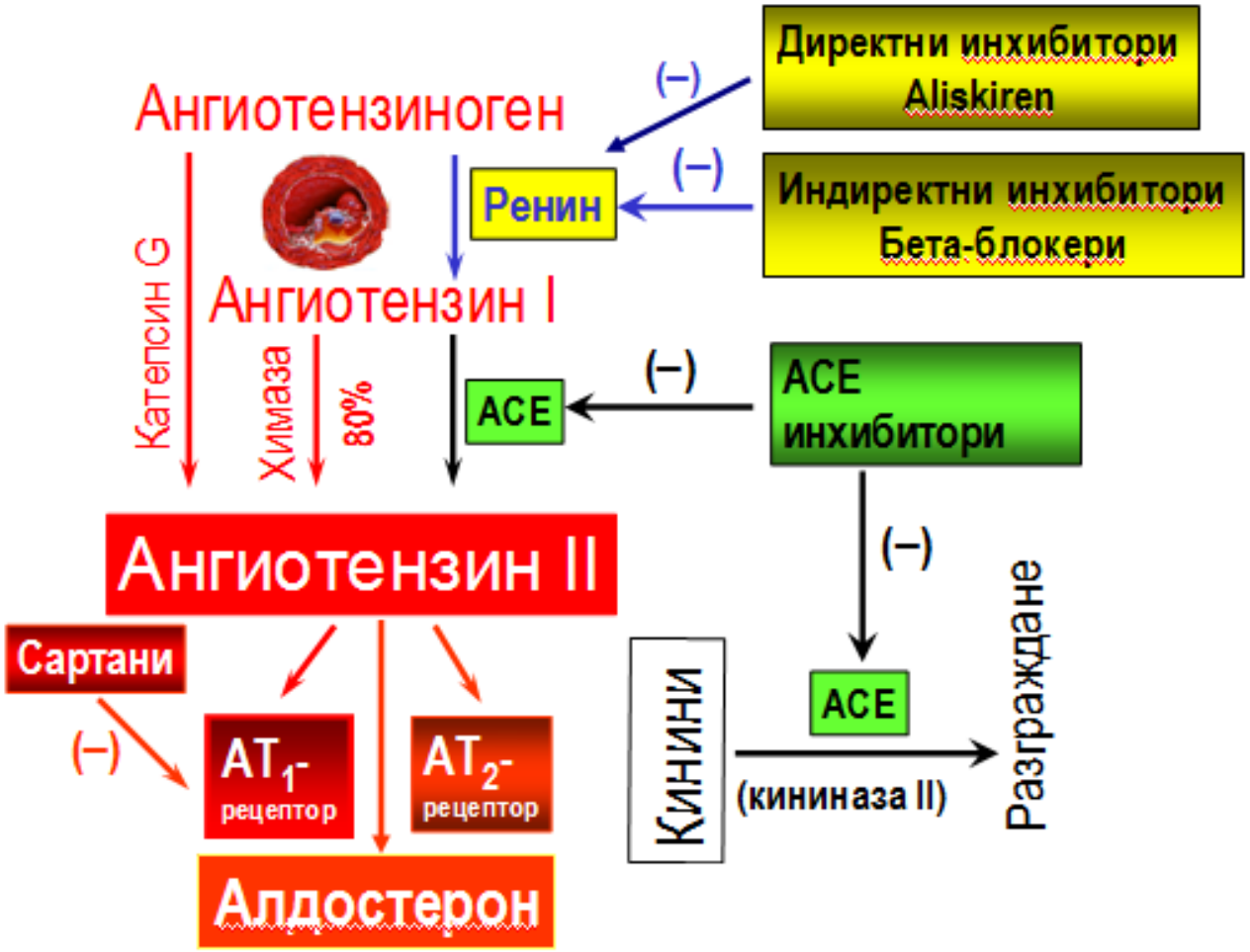


Разработване на фиксирани дозови комбинации от антихипертензивни продукти

- **Фармакодинамика** - Лекарствените компоненти трябва да имат различни и допълващи се механизми на действие; Комбинацията трябва да осигурява протекция на таргетните 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 подбиране на компоненти с подходящи фармакокинетични и фармакодинамични свойства)**

1. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. CPMP/EWP/238/95. London: EMEA, 1998.

ЛЕКАРСТВА, ДЕЙСТВАЩИ ВЪРХУ РААС



АРБ -Не повлияват метаболизма и плазмените нива на кинините и не потенцират ефектите им. Блокират напълно АТ1-рецепторите и затова алтернативните пътища за АТ биосинтез през химаза и други ензими са без значение. Индиректно стимулират АТ2-рецепторите за разлика от АСЕ инхибиторите, които неактивират както АТ1-, така и АТ2-рецепторите. По-малко НЛР, но...

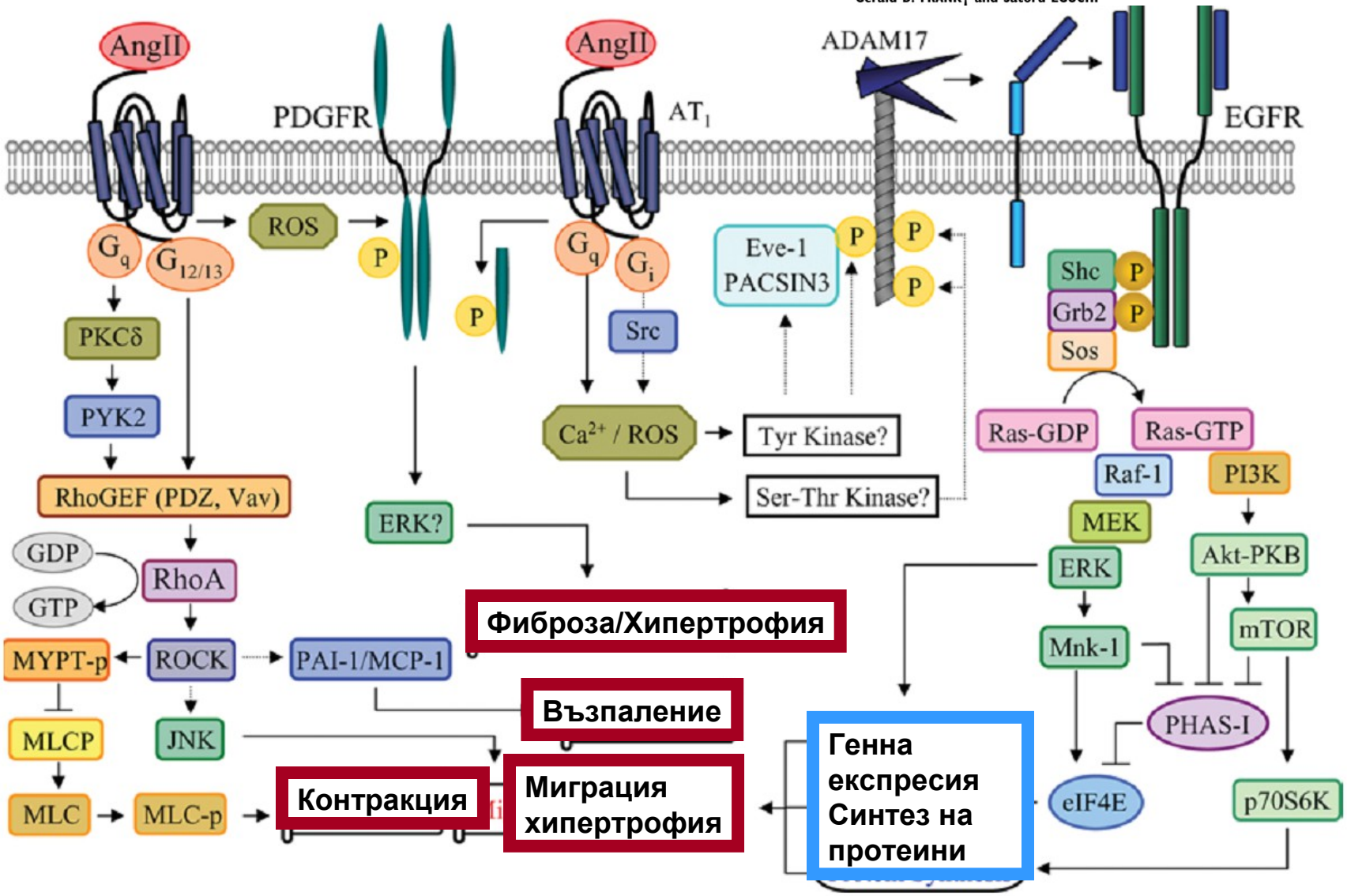
Многоликите ефекти на AT-II

Clinical Science (2007) 112, 417–428 (Printed in Great Britain) doi:10.1042/CS20060342

R E V I E W

Angiotensin II signal transduction through the AT_1 receptor: novel insights into mechanisms and pathophysiology

Sadaharu HIGUCHI*[1], Haruhiko OHTSU*[1], Hiroyuki SUZUKI*, Heigoro SHIRAI*, Gerald D. FRANK† and Satoru EGUCHI*



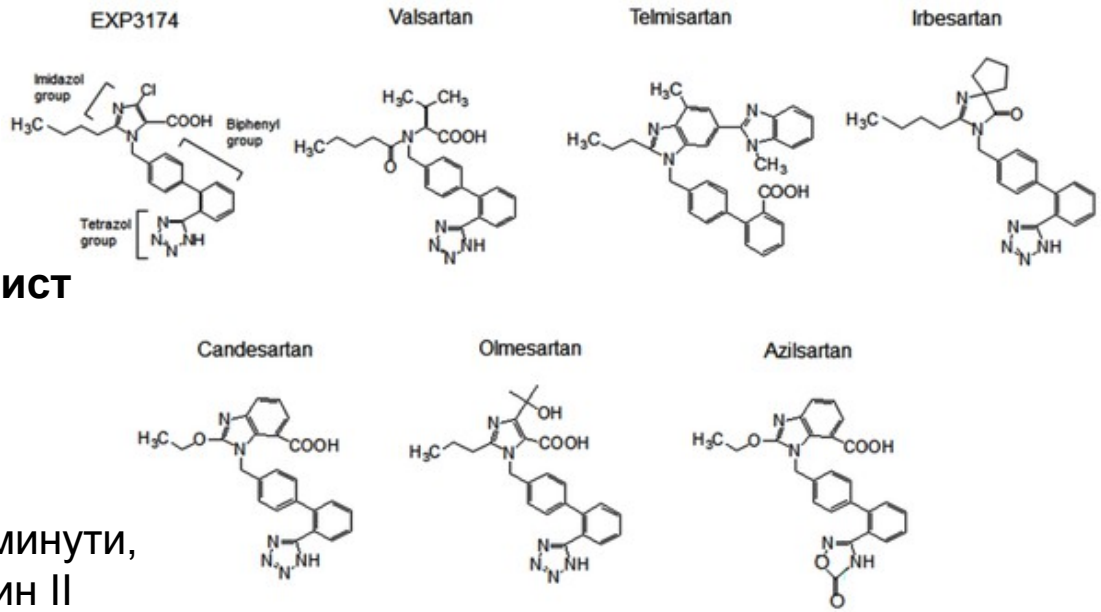
- Фармакодинамика – селективен нсепреодолим агонист
- Дълъг плазмен полуживот и бавна рецепторна дисоциация с оглед надежден 24 часов контрол
- Вторична фармакодинамика по отношение на рискови групи испециални популации
- Подходящ ФК профил и приемлив риск от ЛВ
- Малък риск от Rebound феномен предвид неизбежните “лекарствени ваканции”
- КОМПЛАЯНС - Комбинацията трябва да постига терапевтичен ефект при еднократно дневно приложение!!! (което е възможно само при подбиране на компоненти с подходящи фармакокинетични и фармакодинамични свойства)

Сравнителни фармакологични и ФК свойства на АРБ

ЛВ (INN)	AT1 антагонизъм	Акт. метаб.	БН (%)	Плазмен полуживот (ч)		Протеинно свързване (%)		Елиминиране (%)	
				ЛВ	Метаб.	ЛВ	Метаб.	Ренално	Хепатално
Telmisartan	Непреодолим	Не	43	24	—	>99	—	0.5	>97
Losartan	Преодолим	Да	33	2	6–9	98.7	99.8	35	60
Valsartan	Преодолим	Не	25	9	—	95	—	13	83
Irbesartan	Непреодолим	Не	70	11–15	—	90–95	—	20	80
Candesartan	Непреодолим	Да	42	3.5–4.0	3–11	99.5	—	33	67
Eprosartan	Преодолим	Не	15	5–7	—	98	—	7	90
Olmesartan	Непреодолим	Да	26	˜13	—	>99	—	35–50	50–65

Cernes et al. Vascular Health and Risk Management 2011:7 749–759

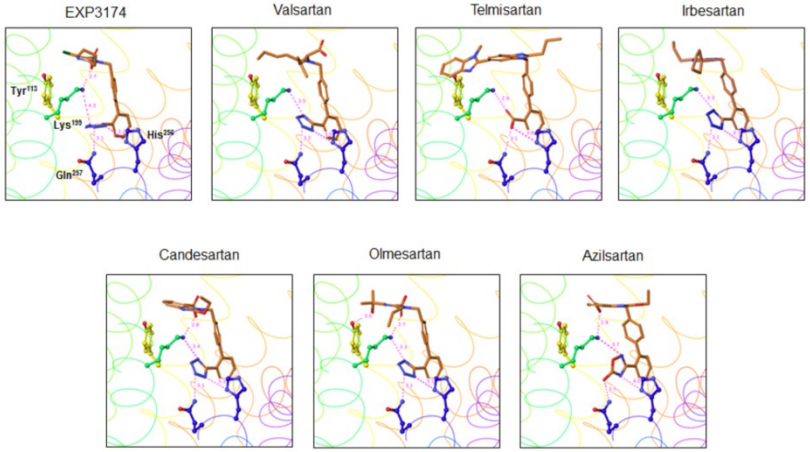
Telmisartan



- **Високо селективен , конкурентен непептиден AT1 - рецепторен антагонист**

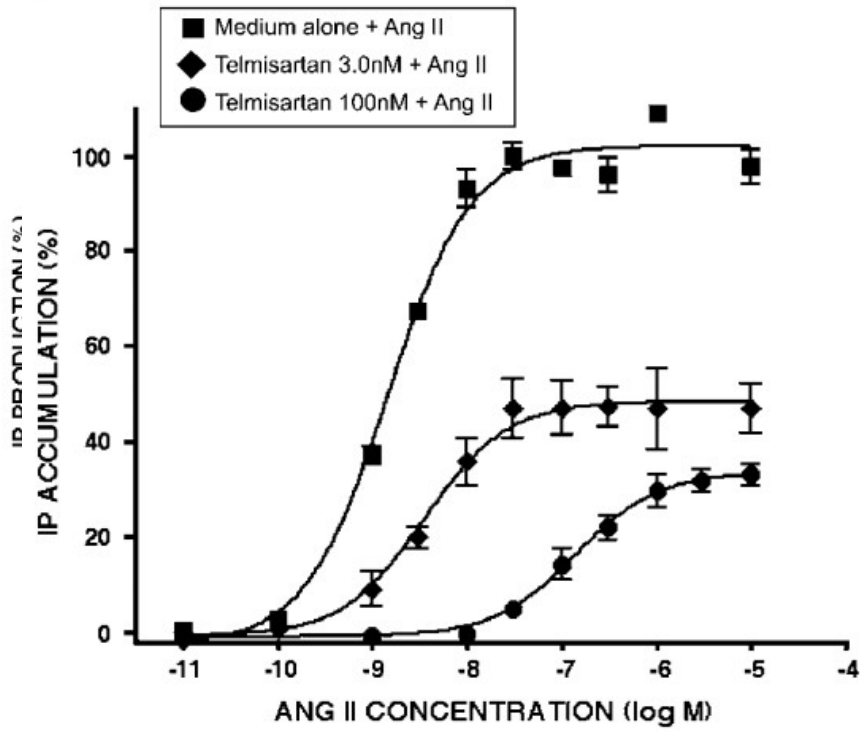
- Kd = 3.7 nM
- Дисоциира бавно от AT 1 рецептори с дисоциационен полуживот от около 75 минути, в сравнение с 14,5 минути за ангиотензин II

- **Няма афинитет към AT2 рецепторите, но е парциален агонист на PPAR-γ**
- logP = 3.20 >> logP на кандесартан (-0.96), ирбесартан (1.48), валсартан (-0.95), или EXP-3174 (-2.45
- Голям Vd (≈500 L), подобрено тъканно разпределение и бионаличност



Miura SI, Nakao N, Hanzawa H, Matsuo Y, Saku K, et al. (2013) Reassessment of the Unique Mode of Binding between Angiotensin II Type 1 Receptor and Their Blockers. PLoS ONE 8(11): e79914. doi:10.1371/journal.pone.0079914
http://127.0.0.1:8081/plosone/article?id=info:doi/10.1371/journal.pone.0079914

АРБ – преодолим или непреодолим антагонизъм



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.brjpharmacol.org

RESEARCH PAPER

Molecular characterisation of the interactions between olmesartan and telmisartan and the human angiotensin II AT_1 receptor

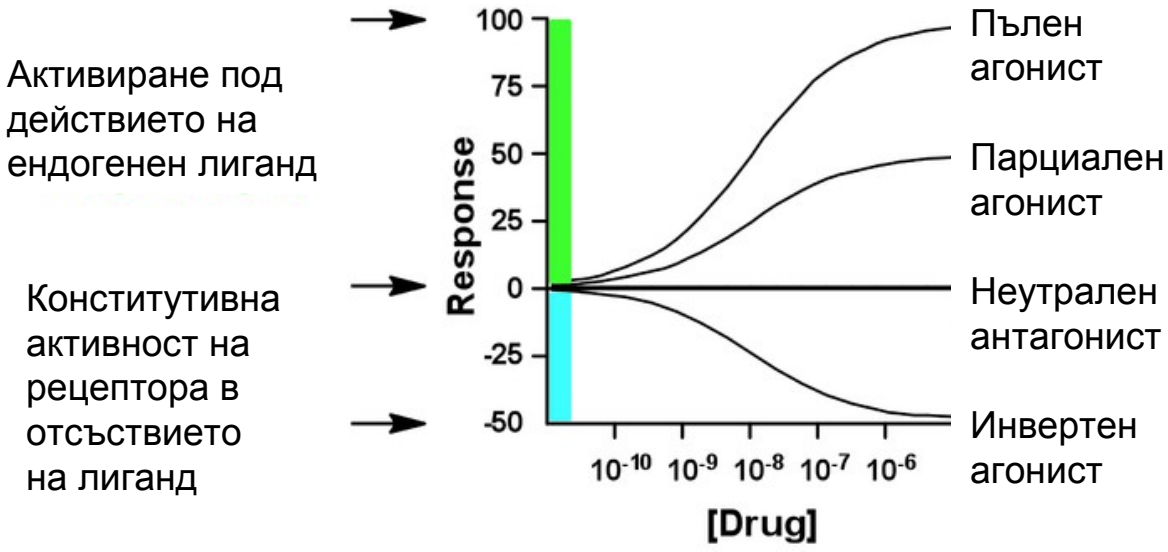
MT Le[1], MK Pugsley[2], G Vauquelin[1] and I Van Liefde[1]

Непреодолим антагонизъм:

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

ARB като инвертни агонисти на AT1 рецепторите

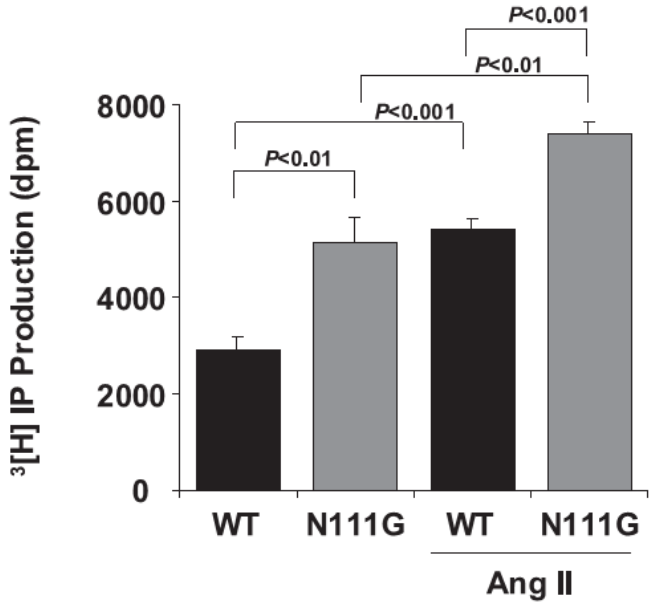
- GPCR рецепторите имат базална активност, т.е. могат да отключват клетъчни ефекти и в отсъствие на агонист
- Вещества които намаляват или блокират тази конститутивна рецепторна активност се дефинират като инверсни агонисти
- Някои АРБ са дефинирани като инверсни агонисти

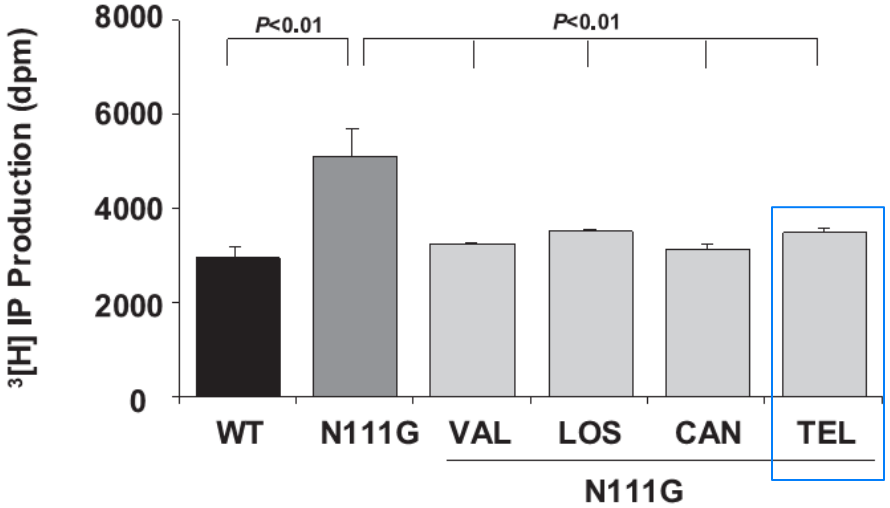


Miura S et al. J. Biol. Chem. 2006;281:19288-19295

jbc

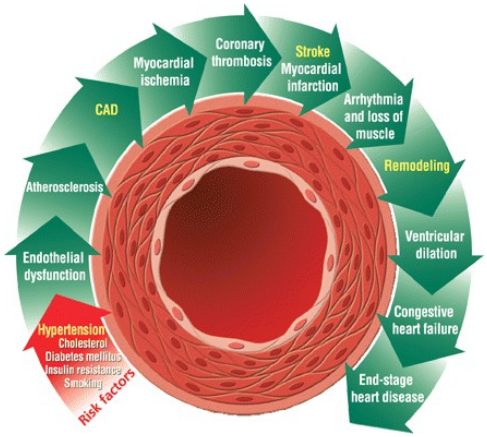
ARB като инвертни агонисти на AT1 рецепторите





Ефект на AT1 - рецепторни антагонисти върху продукцията на IP от див тип (WT) и N111G мутантни AT1 рецептори . A) производство IP в отсъствието и присъствието на 1 μM Ang II (сив бар) от COS- 7 клетки, експресиращи WT и N111G мутантни AT1 рецептори . Б) Инхибиране на производство IP от 1 μM валсартан , losartan , кандесартан, и telmisartan

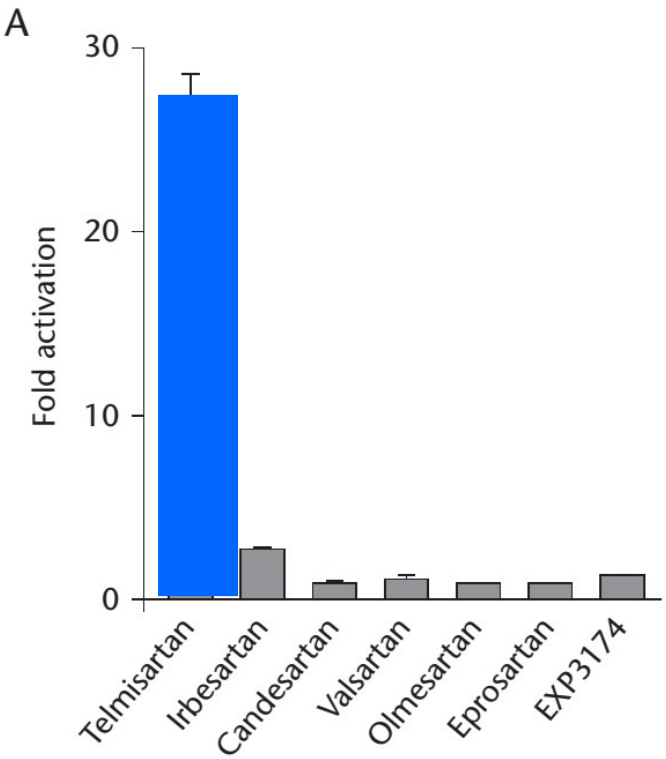
Предклинична ФД

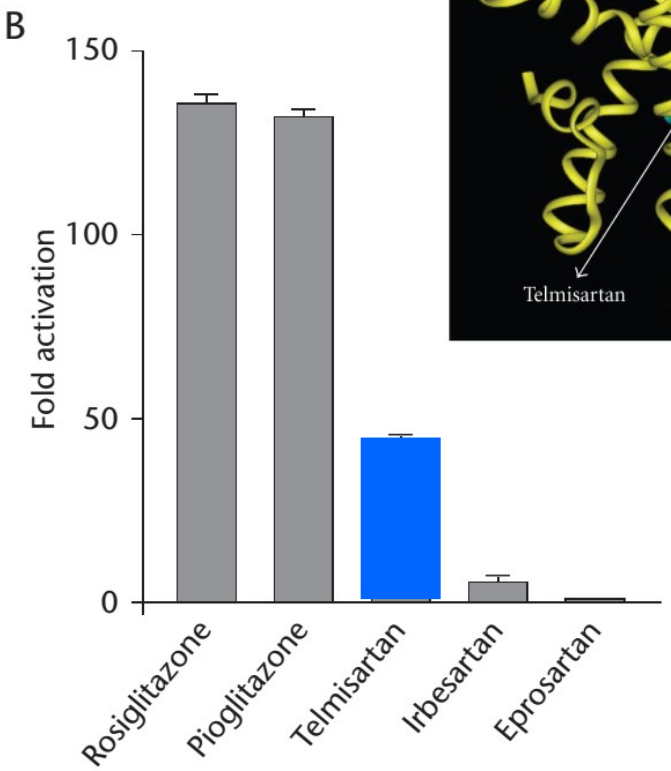


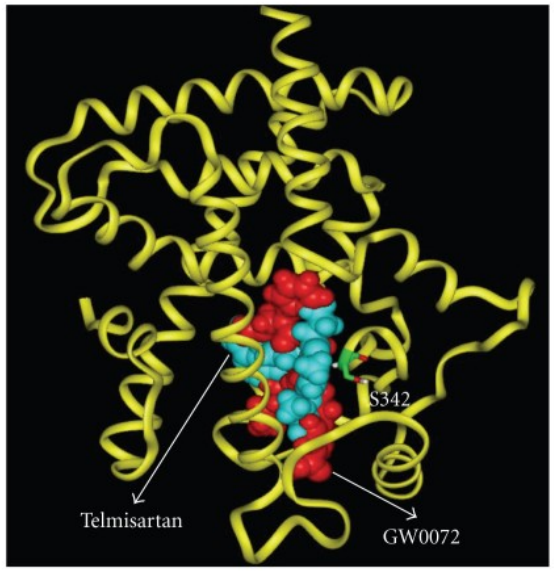
- Дозозависимо инхибиране на ефектите на екзогенен ангиотензин II при плъхове и кучета
- Модулация на бъбречната екскреторна функция в изолирани бъбреци на плъхове
- Диуретичен ефект при плъхове и кучета
- Намаляване гломерулосклерозата и протеинурията, както и сърдечна хипертрофия в различни животински модели на хипертония и диабет
- Прониква през кръвно-мозъчната бариера на плъхове и инхибира централно медиираните ефекти на ангиотензин II
- Парциален агонист на на PPARγ
- Намалява наддаването на тегло и намалява серумните триглицериди и нивата на глюкоза в модел на диета-индуцирана инсулинова резистентност при плъх

Marc P Maillard & Michel Burnier. Vascular Health and Risk Management 2007:3(3)

Telmisartan – агонист на PPAR-γ рецепторите

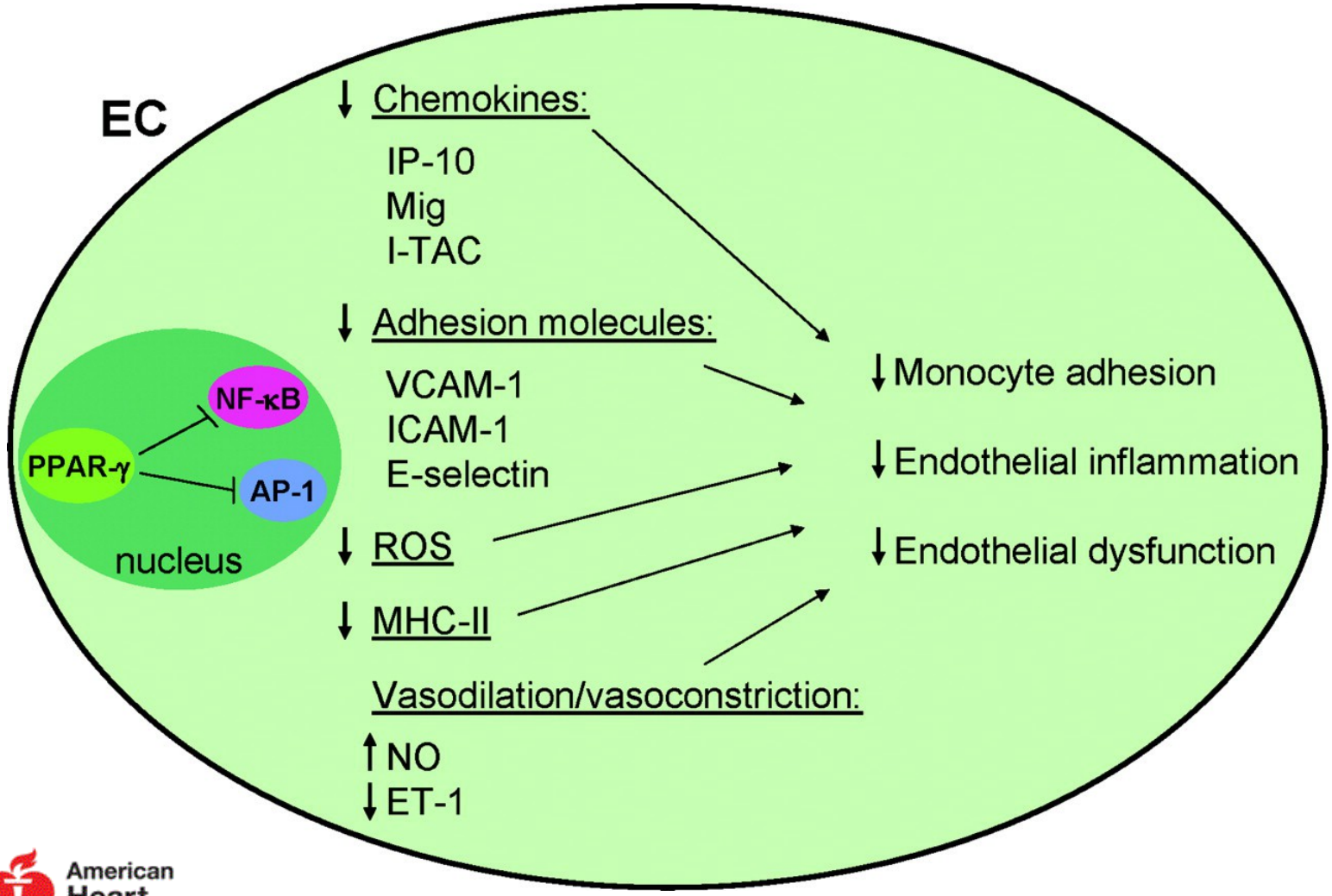






Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, et al: Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARγ-modulating activity. Hypertension2004;43:993 – 1002.

Ефекти на PPAR-γ активирането в ендотелните клетки

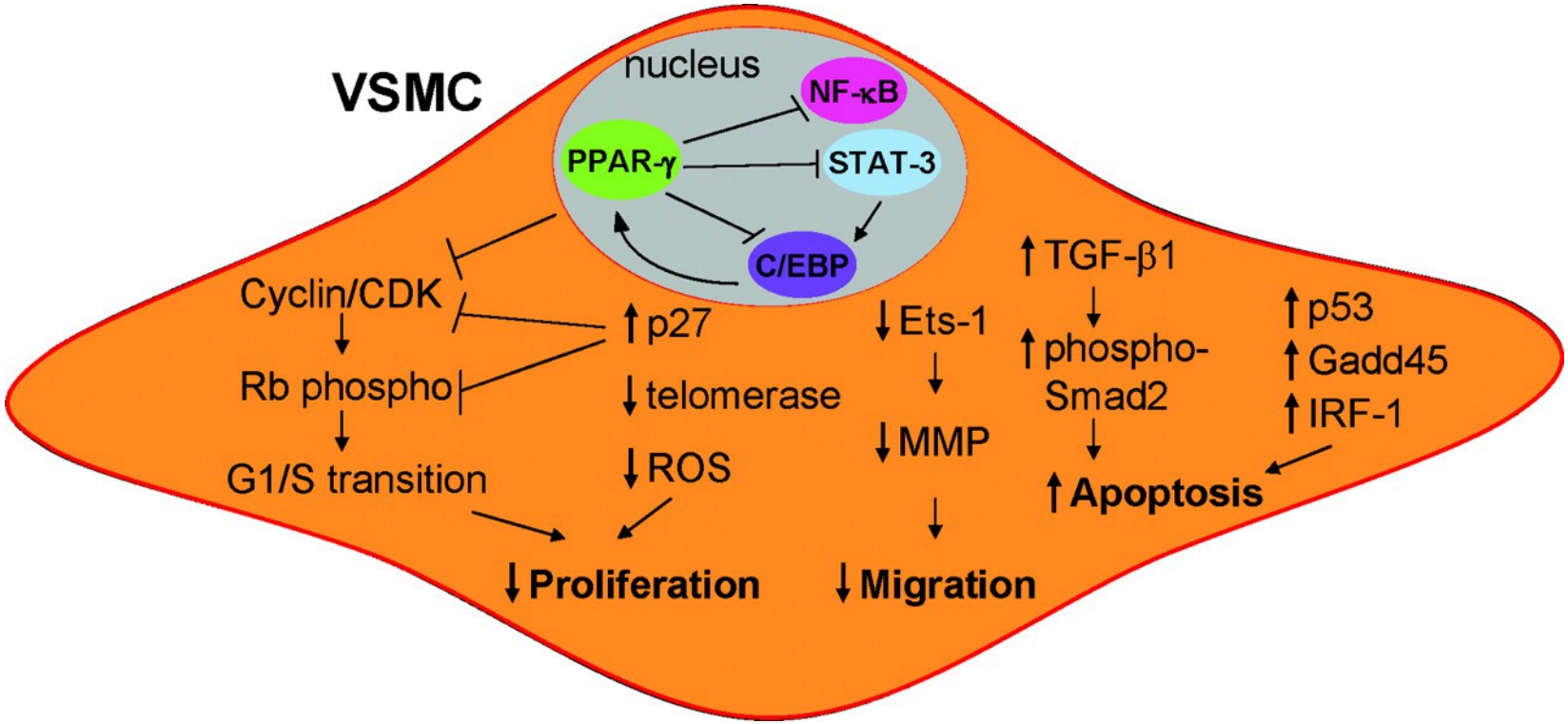


IP-10 - IFN-inducible protein of 10 kDa; Mig, monokine induced by IFN-γ; I-TAC, IFN-inducible T-cell alpha-chemoattractant.

Sheng Zhong Duan et al. Circulation Research. 2008;102:283-294

Copyright © American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Ефекти на PPAR-γ активирането в съдовите миоцити

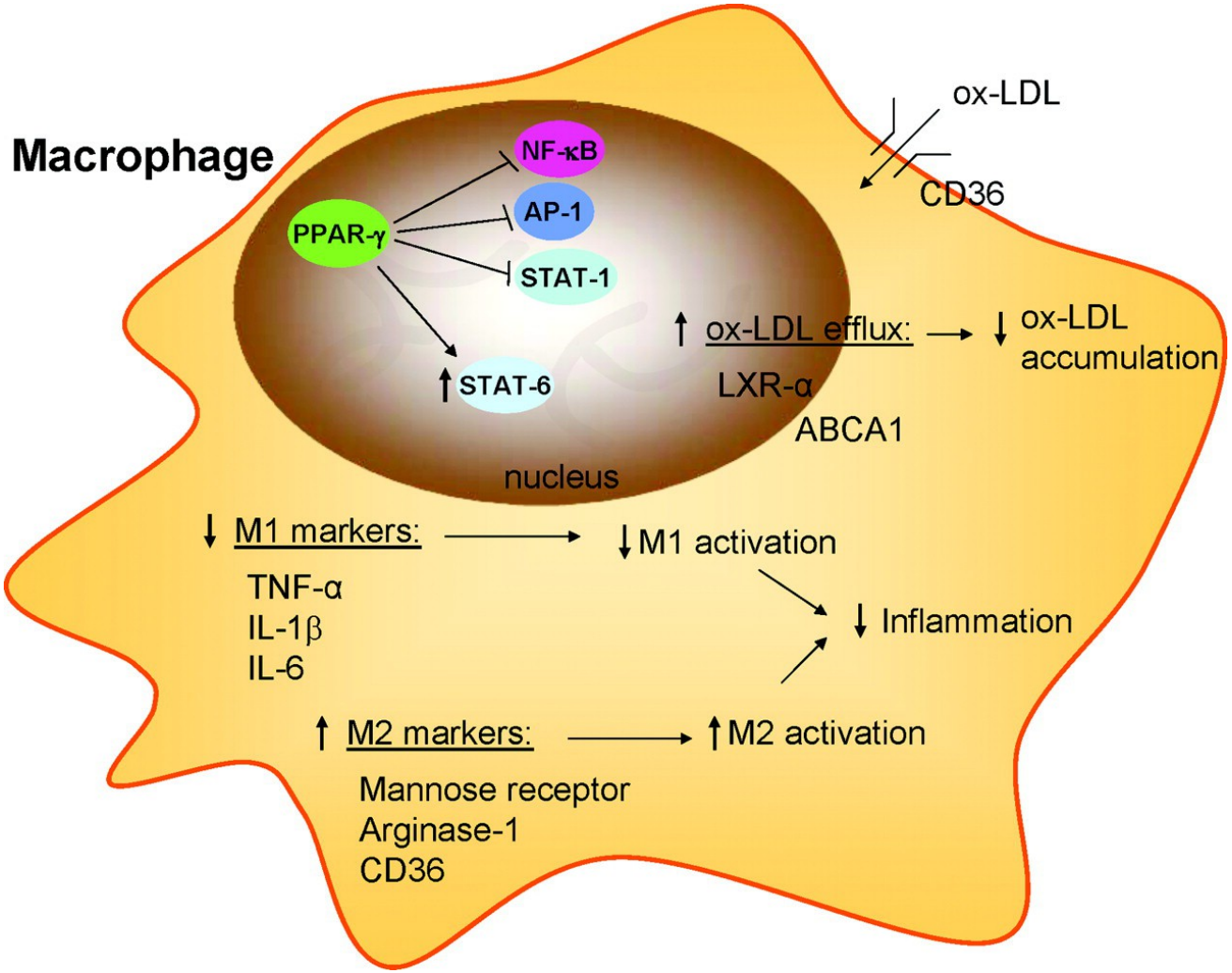


Sheng Zhong Duan et al. Circulation Research. 2008;102:283-294

American Heart Association

Copyright © American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Ефекти на PPAR-γ активирането в макрофагите

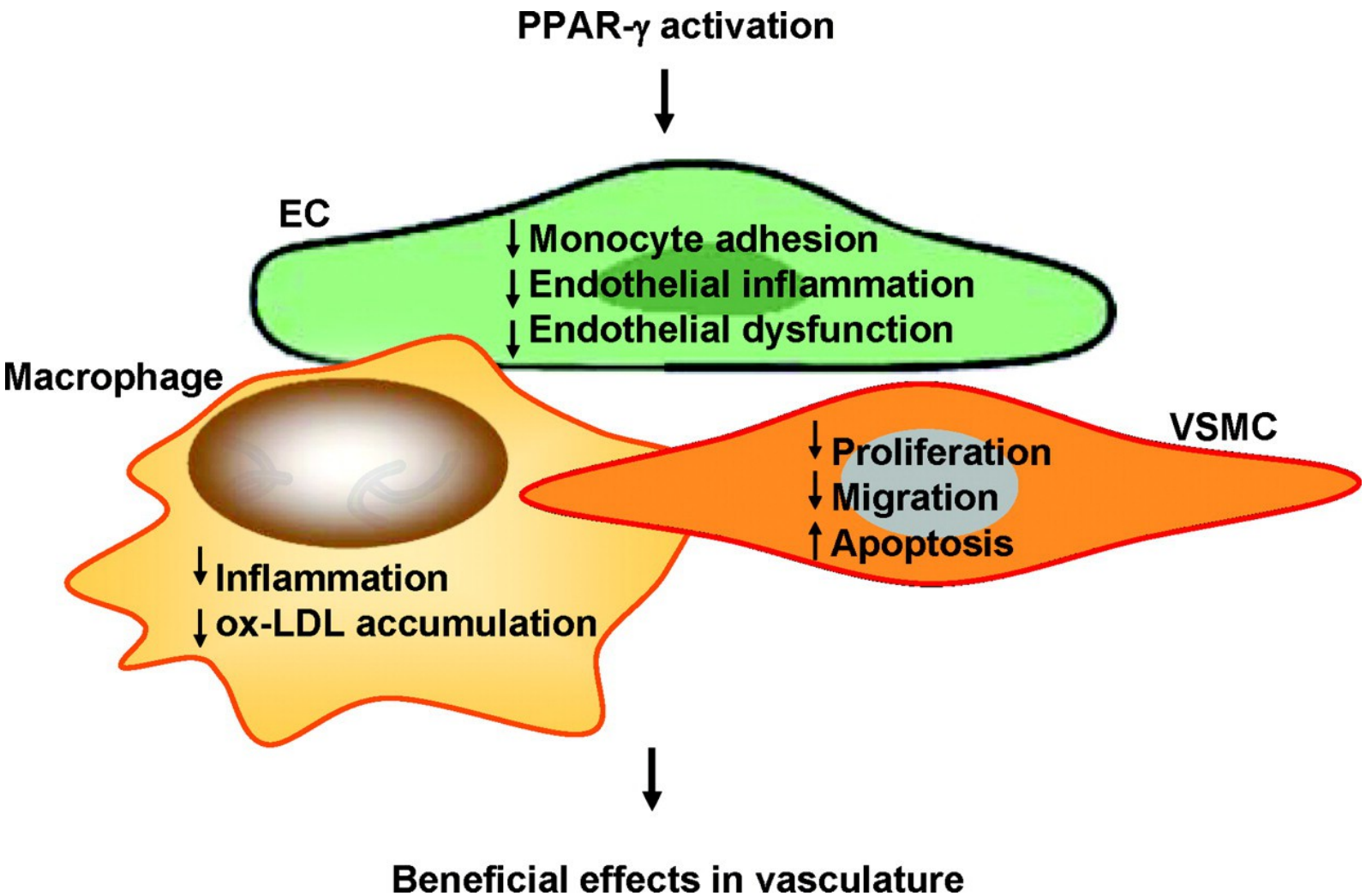


Sheng Zhong Duan et al. Circulation Research. 2008;102:283-294

American Heart Association

Copyright © American Heart Association, Inc. All rights reserved.

PPAR-γ активирането в ендотелните клетки потиска възпалителните каскади и подобрява ендотелната функция



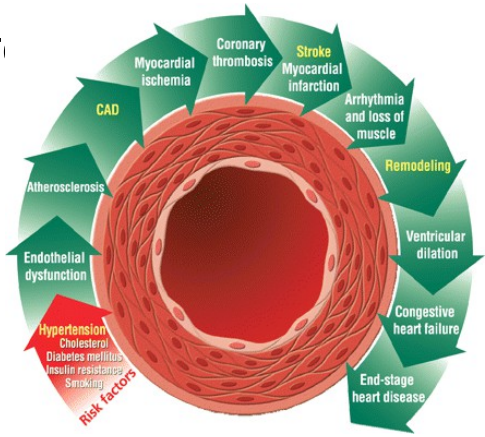
Sheng Zhong Duan et al. Circulation Research. 2008;102:283-294

American Heart Association.

Copyright © American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Клинично-валидирани ФД свойства

- Продължително потискане на ангиотензин II-индуцираното повишаване на кръвното налягане при нормотензивни доброволци
- 25% инхибиторен ефект на telmisartan 80 мг по отношение на екзогенен ангиотензин II > 40 часа при здрави индивиди
- Увеличава уринната Na+ екскреция без да се увеличава екскрецията на пикочна киселина и калий
- Намалява сърдечната хипертрофия при пациенти с хипертония
- Намалява протеинурията при пациенти с диабет
- Понижава нивата на инсулин на гладно, серумнит триглицеридите, серумния С-реактивен протеин.
- Повишава нивата на адипонектин



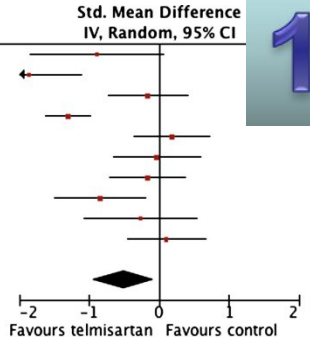
Telmisartan - метаболитен сартан?

Сигнификантно намаляване на нивата на: глюкозата на гладно (1), инсулина (2), гликирания хемоглобин (3) и значимо увеличение в нивата на адипонектин (4)

1

Study or Subgroup	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
ADIPO 2012	8.0%	-0.89 [-1.84, 0.07]
Bahadir 2007	9.4%	-1.85 [-2.59, -1.12]
Bähr 2011	10.4%	-0.16 [-0.72, 0.41]
Derosa 2006	11.7%	-1.30 [-1.62, -0.98]
Ichikawa 2007	10.6%	0.19 [-0.35, 0.73]
Kishi 2012	10.1%	-0.03 [-0.65, 0.59]
Shimabukuro 2007	10.6%	-0.16 [-0.70, 0.38]
Vitale 2000	9.9%	-0.84 [-1.49, -0.19]
Wohl 2010	8.9%	-0.26 [-1.07, 0.54]
Yano 2007	10.5%	0.11 [-0.45, 0.66]
Total (95% CI)	**100.0%**	**-0.51 [-0.96, -0.06]**

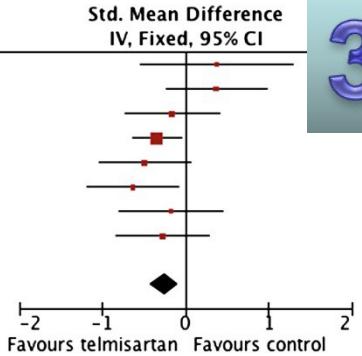
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.42$; $Chi^2 = 53.55$, df = 9 ($P < 0.00001$); $I^2 = 83\%$
Test for overall effect: Z = 2.22 (P = 0.03)



3

Study or Subgroup	Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
ADIPO 2012	3.9%	0.38 [-0.53, 1.29]
Bahadir 2007	8.6%	0.37 [-0.24, 0.98]
Bähr 2011	10.0%	-0.16 [-0.72, 0.41]
Derosa 2006	37.6%	-0.34 [-0.63, -0.05]
Ichikawa 2007	10.8%	-0.48 [-1.03, 0.06]
Shimabukuro 2007	10.5%	-0.63 [-1.18, -0.08]
Vitale 2000	8.3%	-0.17 [-0.79, 0.45]
Yano 2007	10.3%	-0.27 [-0.83, 0.29]
Total (95% CI)	**100.0%**	**-0.26 [-0.44, -0.08]**

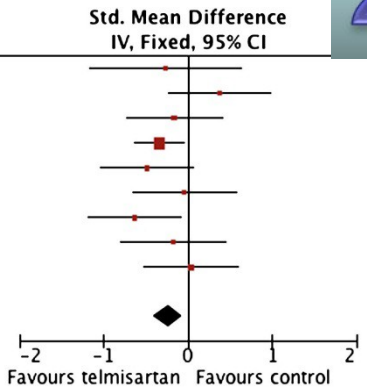
Heterogeneity: $Chi^2 = 8.89$, df = 7 ($P = 0.26$); $I^2 = 21\%$
Test for overall effect: Z = 2.80 (P = 0.005)



2

Study or Subgroup	Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
ADIPO 2012	3.6%	-0.27 [-1.17, 0.64]
Bahadir 2007	8.0%	0.37 [-0.24, 0.98]
Bähr 2011	9.2%	-0.16 [-0.72, 0.41]
Derosa 2006	34.6%	-0.34 [-0.63, -0.05]
Ichikawa 2007	9.9%	-0.48 [-1.03, 0.06]
Kishi 2012	7.7%	-0.04 [-0.66, 0.58]
Shimabukuro 2007	9.7%	-0.63 [-1.18, -0.08]
Vitale 2000	7.7%	-0.17 [-0.79, 0.45]
Yano 2007	9.5%	0.04 [-0.51, 0.60]
Total (95% CI)	**100.0%**	**-0.23 [-0.40, -0.06]**

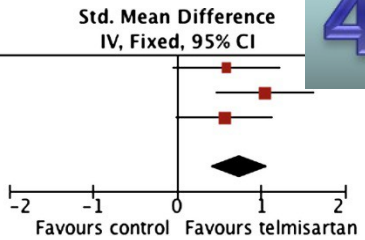
Heterogeneity: $Chi^2 = 8.54$, df = 8 ($P = 0.38$); $I^2 = 6\%$
Test for overall effect: Z = 2.65 (P = 0.008)



4

Study or Subgroup	Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Kishi 2012	29.0%	0.59 [-0.04, 1.23]
Shimabukuro 2007	35.0%	1.05 [0.47, 1.63]
Yano 2007	36.0%	0.57 [-0.00, 1.14]
Total (95% CI)	**100.0%**	**0.75 [0.40, 1.09]**

Heterogeneity: $Chi^2 = 1.67$, df = 2 ($P = 0.43$); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 4.27 ($P < 0.0001$)



Journal of the American Society of Hypertension 7(3) (2013) 229–235

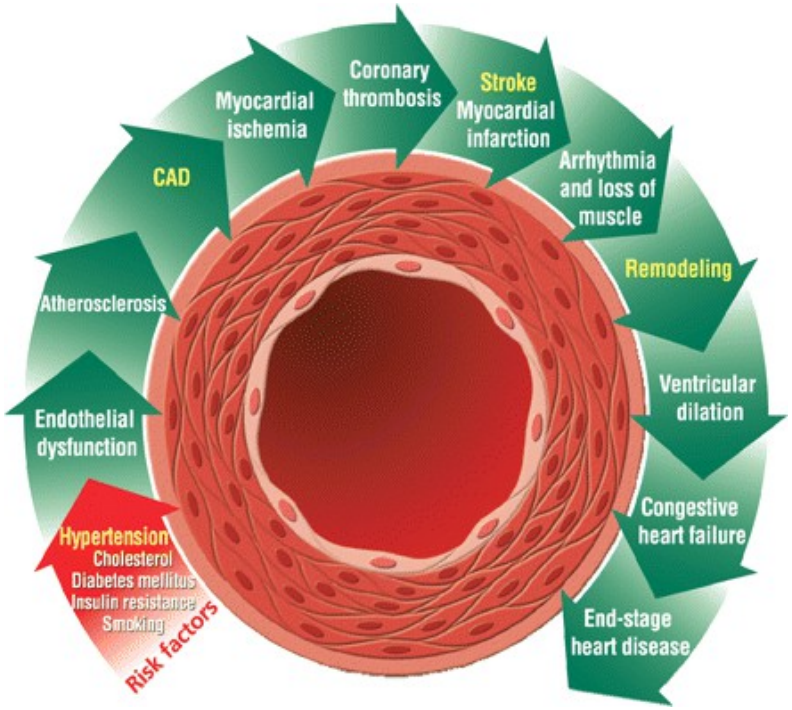
Research Article

Telmisartan as a metabolic sartan: The first meta-analysis of randomized controlled trials in metabolic syndrome

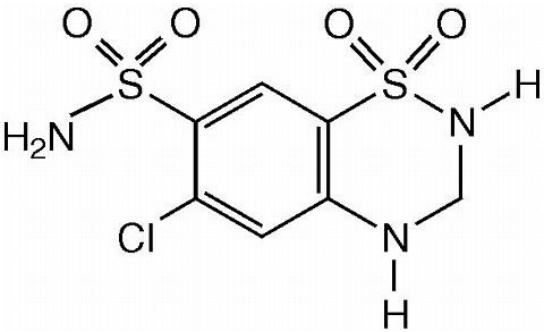
Hisato Takagi, MD, PhD*, Masao Niwa, MD, Yusuke Mizuno, MD, Shin-nosuke Goto, MD, and Takuya Umemoto, MD, PhD,
for the ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group
Department of Cardiovascular Surgery, Shizuoka Medical Center, Shizuoka, Japan

Manuscript received January 17, 2013 and accepted February 14, 2013

- Вторична фармакодинамика – собствена вазодилатираща активност и потенциране ефектите на РААС - блокер



Hydrochlorothiazide



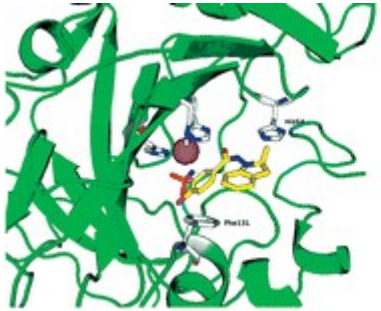
Фармакодинамика и профил на безорасност

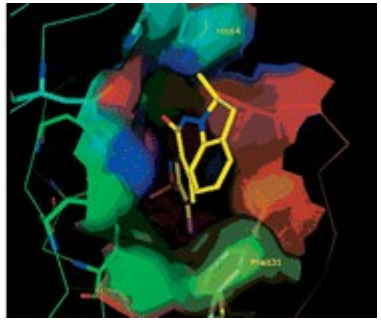
•Блокира Na+ / Cl - котранспортер в дисталните извити каналчета и повишава екскрецията на натрий и диурезата
•Намалява кръвното налягане и намалява честотата на сърдечно-съдови инциденти при хипертония (ALLHAT)

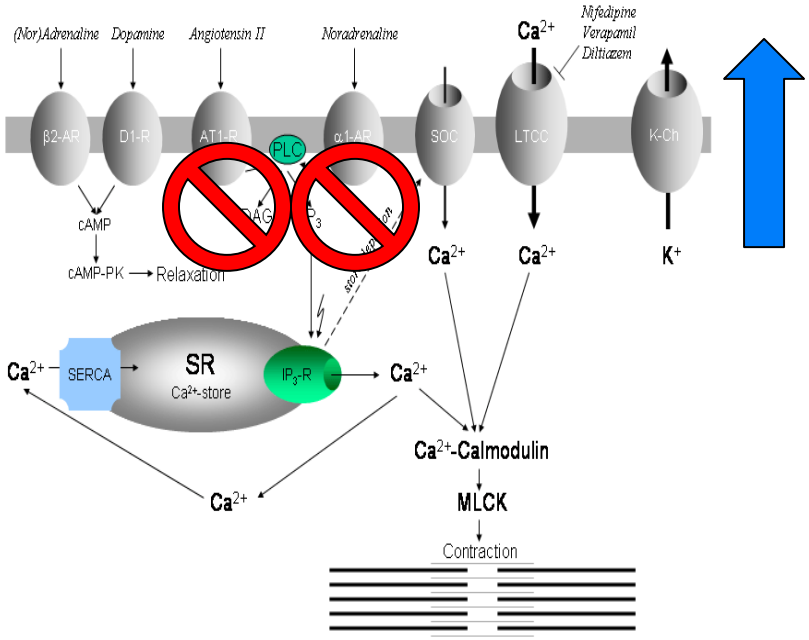
•Може да предизвика хиповолемия, хипонатриемия, хипохлоремия , метаболитна алкалоза, и хиперкалциемия
•Повишава отделянето на калий K+
•Увеличава серумната пикочна киселина
•Може да повлияе глюкозния толеранс
•Може да повиши плазмените концентрации на LDL, общия холестерол и триглицеридите

Hydrochlorothiazide криптофармакодинамика

- Собствена вазодилатираща активност
- Инхибира карбоанхидразатата в гладкомускулните клетки, което води до активиране на калиеви канали и респективно до калиев ефлукс със мембранна хиперполяризация
- Антагонизира пресорните ефекти на норадреналин и ангиотензин-II
- Потиска на АТ-1-медиираната сигнална трансдукция – Rho-Rho-киназната каскада
- Има антиоксидантни ефекти и намалява активността на ММР

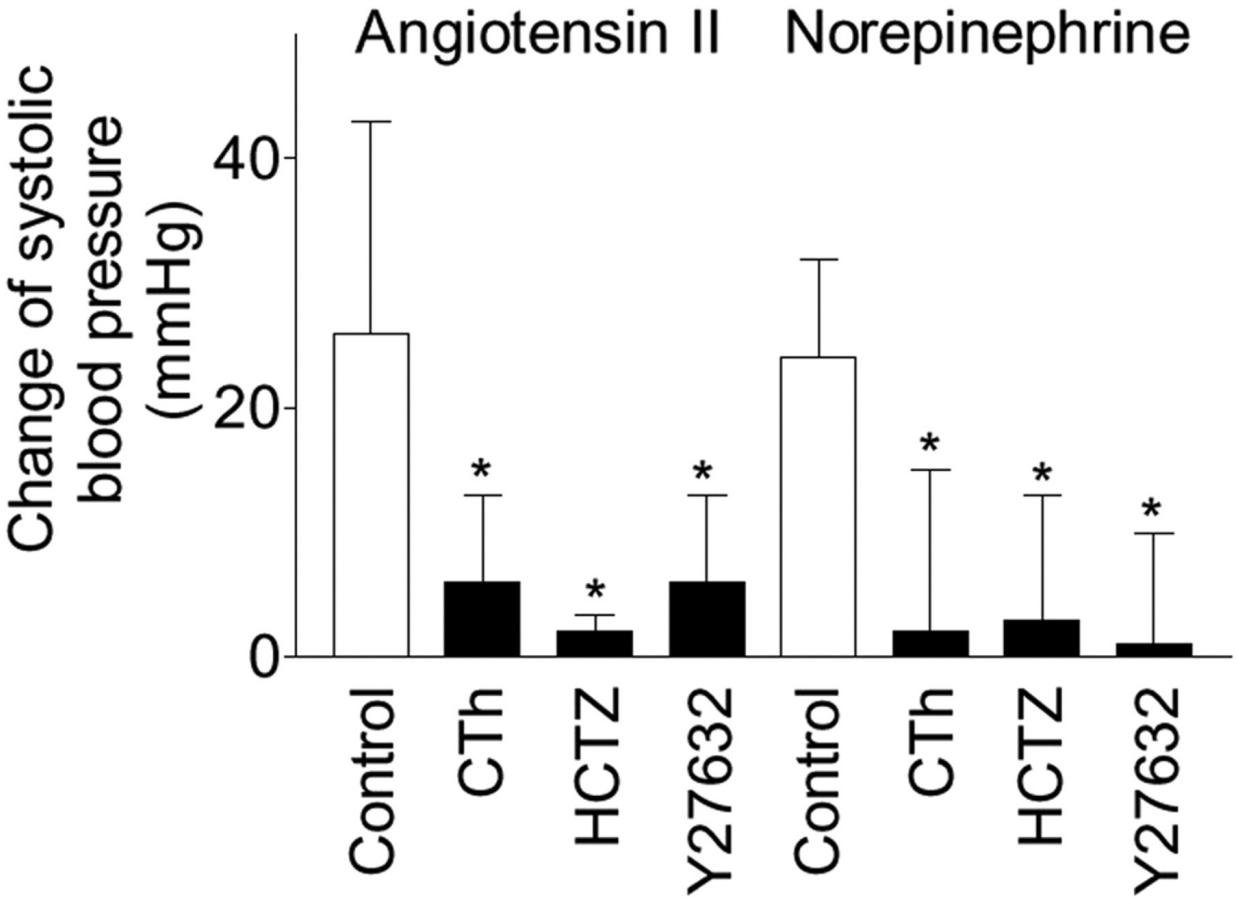






Mechanisms for blood pressure lowering and metabolic effects of thiazide and thiazide-like diuretics
Expert Rev Cardiovasc Ther. 2010 Jun; 8(6): 793–802.

Инхибиране на агонист - индуцираното повишаване на кръвното налягане при плъхове от тиазиден-тип диуретици .

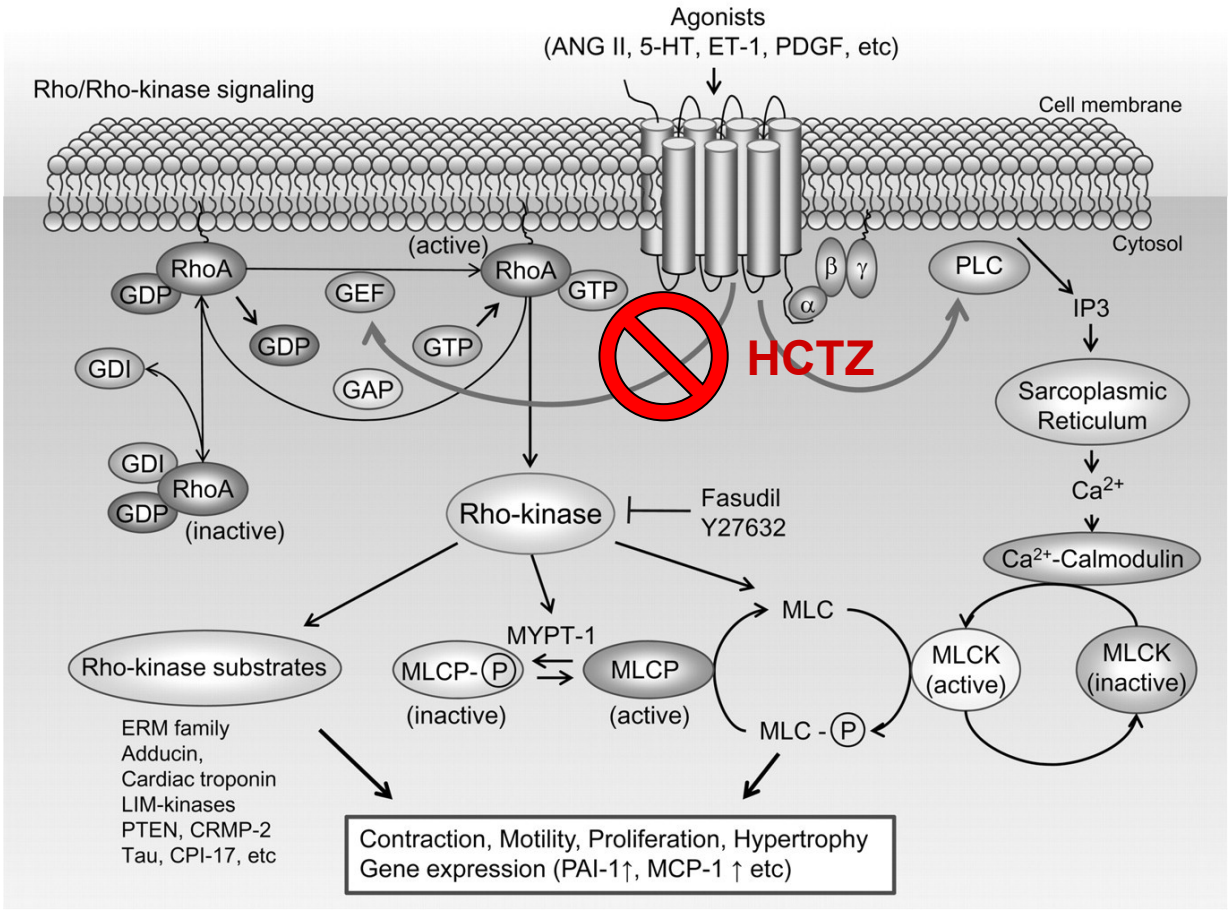


Zhiming Zhu et al. Hypertension. 2005;45:233-239

American Heart Association

Copyright © American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Инхибиране на RhoA и Rho киназната експресия в съдовите гладкомускулни клетки от тиазиден като диуретици.

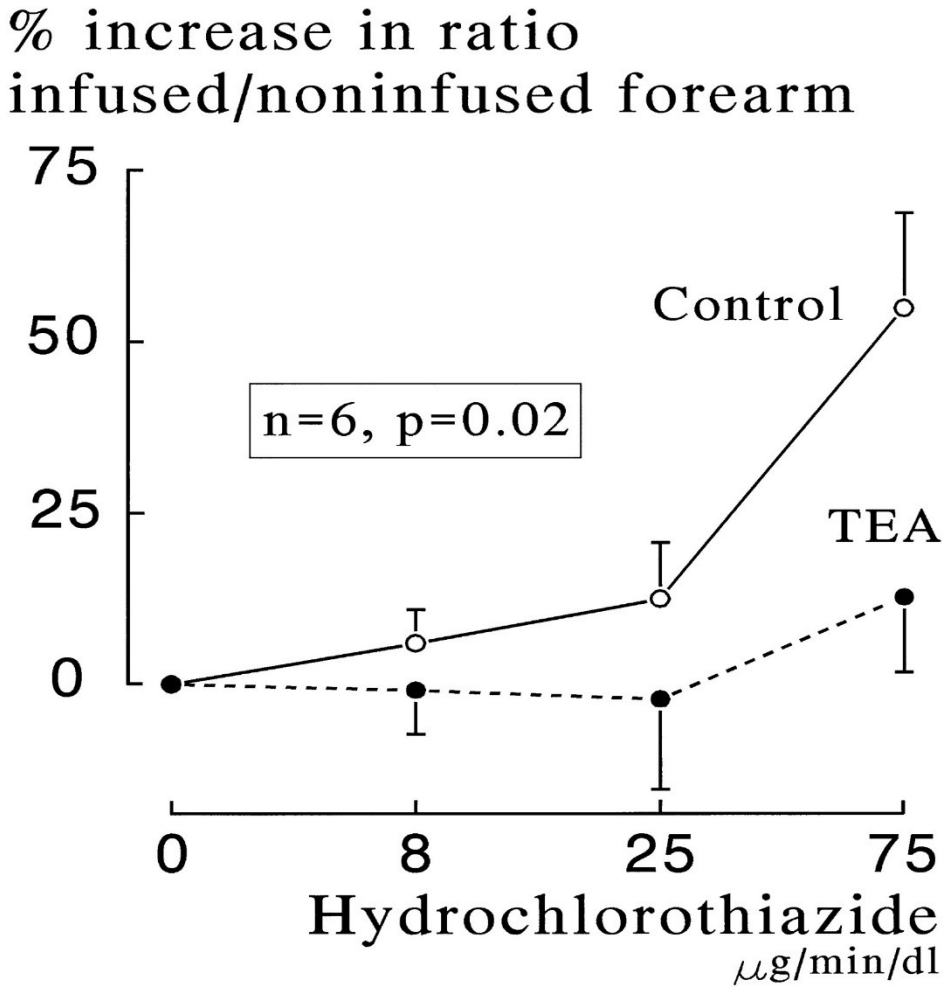


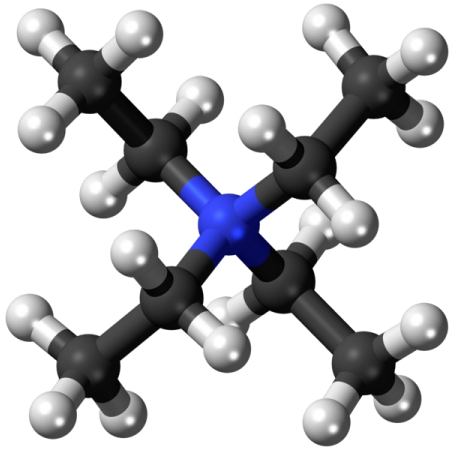
American Physiological Society

AMERICAN JOURNAL of PHYSIOLOGY
Heart and Circulatory Physiology

DOI: 10.1152/ajpheart.00327.2011

Директен съдоразширяващ ефект на hydrochlorothiazide при нормотензивни лица самостоятелно (плътна линия) и в комбинация (пунктирана линия) с блокера на калиевите канали TEA.



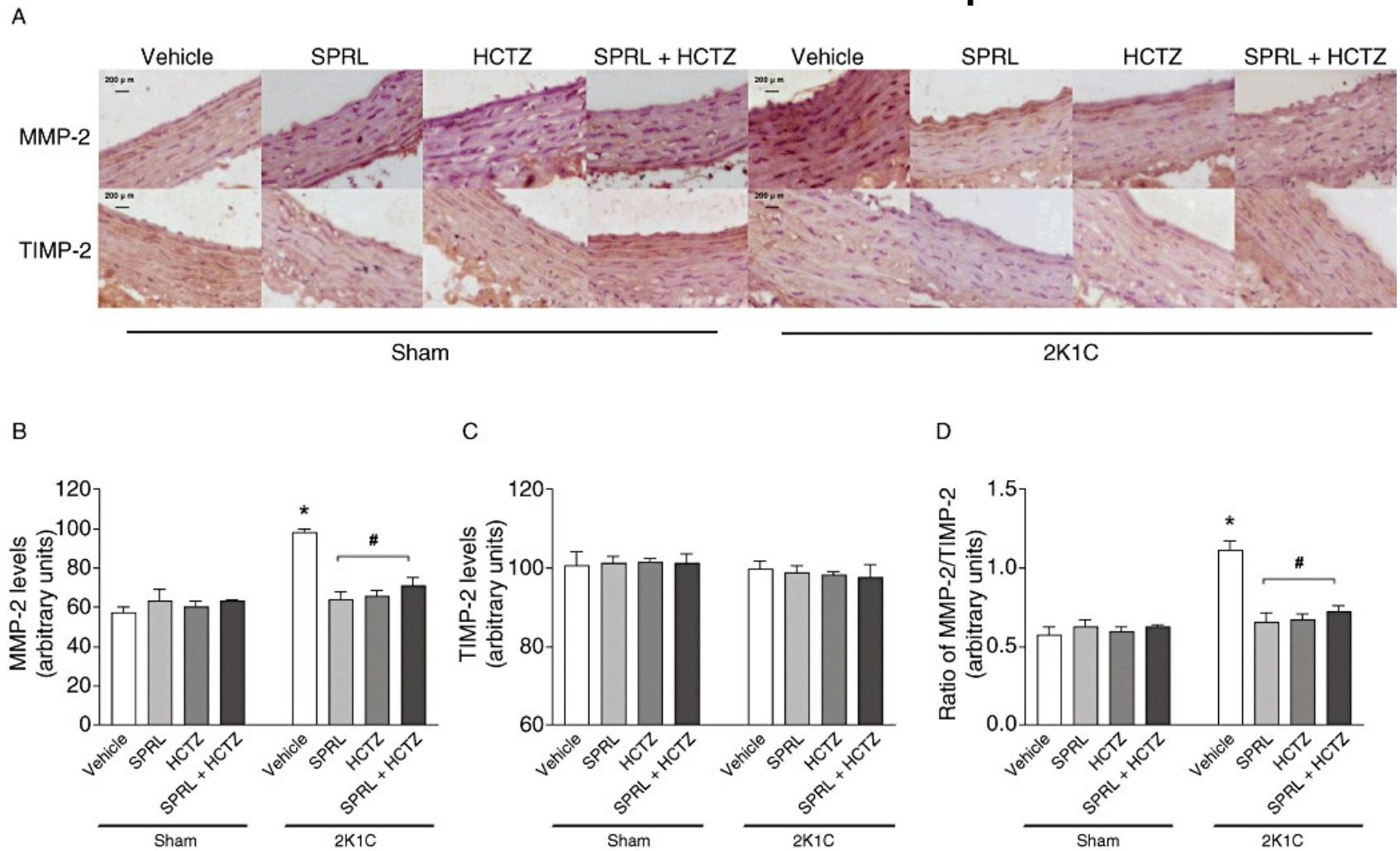


Peter Pickkers et al. Hypertension. 1998;32:1071-1076

American Heart Association

BJP BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY
BPS BRITISH PHARMACOLOGICAL SOCIETY

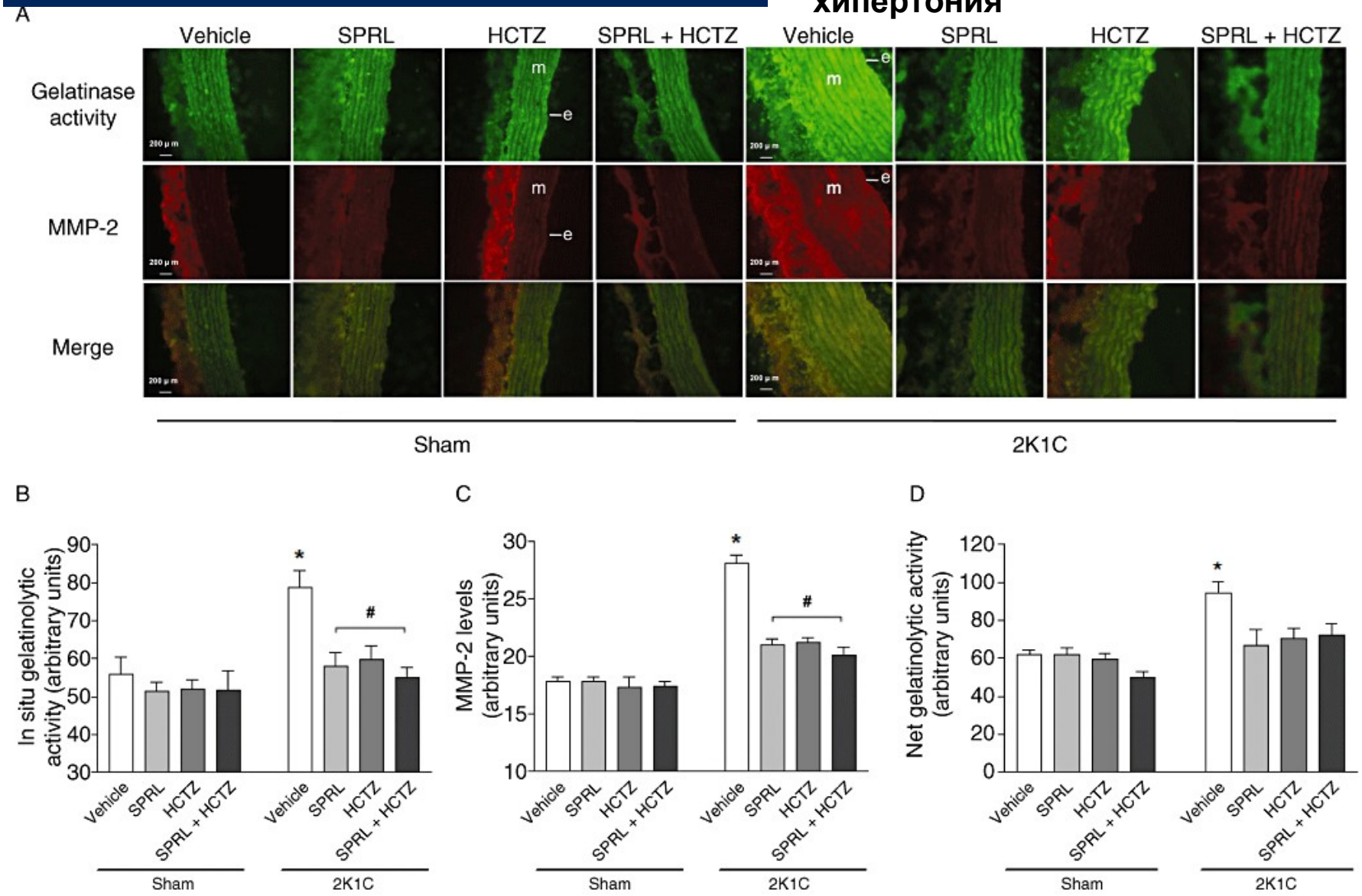
HTZ намалява експресията на матрикс-металопротеази в аортата на плъхове с модел на хипертония



Ceron *et al*. Br J Pharmacol. 2010 May; 160(1): 77–87.

BJP BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY
BPS BRITISH PHARMACOLOGICAL SOCIETY

HTZ намалява активността на матрикс-металопротеазите в аортата на плъхове с модел на хипертония



Ceron *et al*. Br J Pharmacol. 2010 May; 160(1): 77–87.

Telmisartan/Hydrochlorothiazide

- Proof of prinicple?

Ефективност – свободни комбинации

- По-изразено намаляване на АН , отколкото telmisartan самостоятелно[1,2]

- По-изразено намаляване на АН в сравнение с losartan/hydrochlorothiazide[3]
- По-изразен антихипертензивен ефект от valsartan/hydrochlorothiazide при хипертоници с наднормено тегло и затлъстяване[4]

[1]Lacourcière Y, Tytus R, O'Keefe D, Lenis J, Orchard R, Martin K. Efficacy and tolerability of a fixed-dose combination of telmisartan plus hydrochlorothiazide in patients uncontrolled with telmisartan monotherapy. J Hum Hypertens. 2001;15:763–770.
[2]Stamler J, Rose G, Stamler R, Elliott P, Dyer A, Marmot M. INTERSALT study findings. Public health and medical care implication. Hypertension. 1989;14:570–577. 35. McGill JB, Reilly PA. Telmisartan plus hydrochlorothiazide versus telmisartan or hydrochlorothiazide monotherapy in patients with mild to moderate hypertension: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. Clin Ther. 2001;23:833–850.
[3]Neutel JM, Littlejohn TW, Chrysant SG, Singh A; Telmisartan Study Group. Telmisartan/hydrochlorothiazide in comparison with losartan/ hydrochlorothiazide in managing patients with mild-to-moderate hypertension. Hypertens Res. 2005;28:555–563.
[4]Sharma AM, Davidson J, Koval S, Lacourcière Y. Telmisartan/hydrochlorothiazide versus valsartan/hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients with type 2 diabetes: The SMOOTH study. Cardiovasc Diabetol. 2007;6:28.

ADIS DRUG EVALUATION
Drugs 2006; 66 (1): 51-83
0012-6667/06/0001-0051/$44.95/0

Telmisartan
A Review of its Use in the Management of Hypertension

Anna J. Battershill and *Lesley J. Scott*

Ефективност - ФДК

Ефективност на telmisartan + hydrochlorothiazide комбинираното лечение при хипертония - ФДК vs. монопрепарати

Study (duration; wk)[c]	No. of pts	Regimen (mg od)	Baseline trough SBP/DBP (mm Hg)	Mean change from baseline SBP/DBP at study endpoint (mm Hg)[d] trough	during the last 6h of dosage interval	SBP/DBP response rate[e] (% pts)
Fixed-dose tablets						
Lacourcière et al.[69] (8)	245	TEL 80	149/97	−7/−4.9[f]		NR/36
	246	TEL/HCTZ 80/12.5	149/96	−12.6**/−8**[f]		NR/52
Lacourcière et al.[59] (6)	195	TEL/HCTZ 40/12.5	154/99	−15.9*/−9.7***[g]	−17.5*/−11.4*[f, g]	76*/59*
	200	TEL/HCTZ 80/12.5	156/100	−17.3***/−10.0***[g]	−18.4**/−12.1***[f, g]	78**/61**
	196	LOS/HCTZ 50/12.5	155/100	−13.4/−6.6[g]	−15.0/−9.7[f, g]	65/46
Neutel et al.[58]	294	TEL/HCTZ 40/12.5	154/100		−18.3**/−12.1**[f, g]	85***[h]/70**[h]
	160	TEL/HCTZ 80/12.5	155/100		−19.1**/−13.0***[f, g]	87***[h]/78***[h]
	297	LOS/HCTZ 50/12.5	154/100		−15.7/−10.2[f, g]	70[h]/58[h]
White et al.[71] (8)	485	TEL/HCTZ 80/25[i]	155/102	−24.1**†[f]/−17.6**†[f]		NR/82†
	498	VAL/HCTZ 160/25[i]	154/102	−21.2[f]/−16.1[f]		NR/79
	126	PL	155/102	−4.4[f]/−6.8[f]		NR/36
Coadministered as separate agents						
McGill and Reilly[62][j] (8)	75	TEL40	154/101	−12.2/−10.7[f]		60/67
	77	TEL 80	153/100	−15.4/−11.5[f]		66/69
	73	HCTZ 12.5	153/101	−6.9/−7.3[f]		47
	70	TEL40 + HCTZ 12.5	157/101	−18.8‡/−12.6‡[f]		81‡/63
	73	TEL80 + HCTZ 12.5	156/101	−23.9‡§/−14.9‡§[f]		85‡/79
Neldam[67] (14)	497	TEL80 + HCTZ 12.5[k]	161/87		−18.8[f]/NA	
	503	AML10 + HCTZ 12.5[k]	162/87		−17.7[f]/NA	

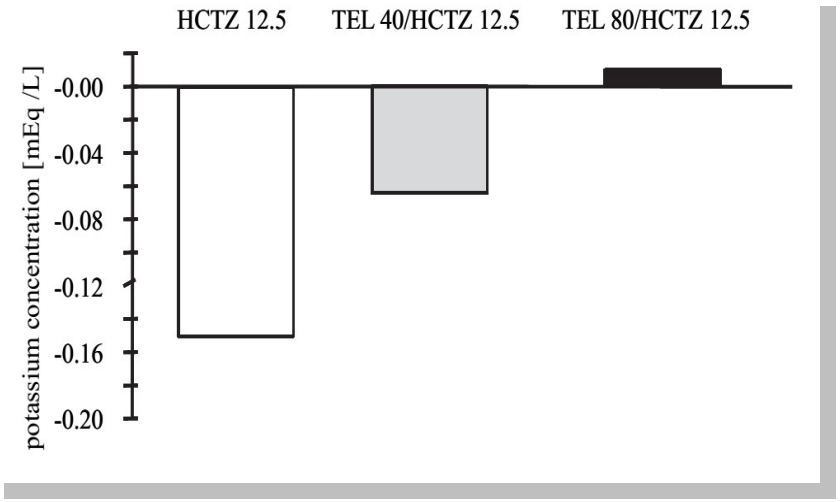
Отсъствие на ФК-взаимодействия

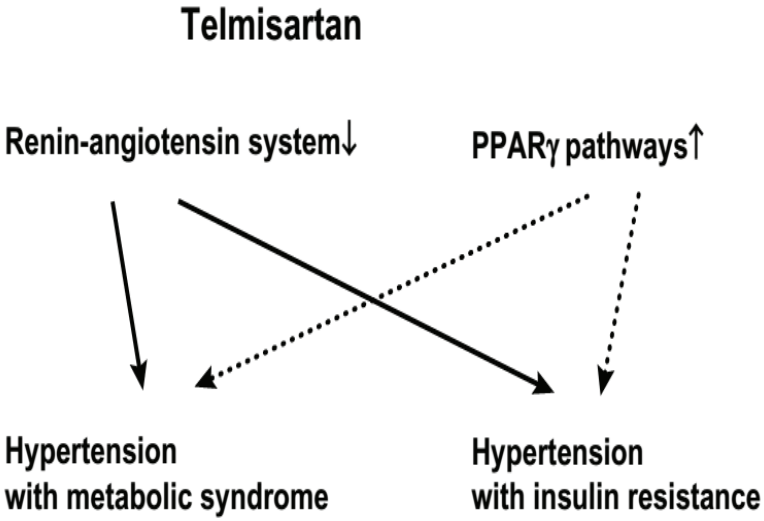
- Проведено е специализирано проучване за установяване на евентуални фармакокинетични взаимодействия между hydrochlorothiazide и telmisartan
- Открито, рандомизирано, кросовър-проучване за проучване влиянието на hydrochlorothiazide върху steady state ФК на telmisartan и обратно
- 14 здрави доброволци (мъже и жени) - hydrochlorothiazide (25 mg) и telmisartan (160 mg), приложени перорално, веднъж на ден за 7 дни или комбинация от двете ЛВ
- При оценка на C_{max}, T_{max}, AUC_{0-24} не се установяват изменения на фармакокинетичните параметри, свидетелстващи за взаимодействия между тези ЛВ

NDA/2000/21-162 **http://www.accessdata.fda.gov**

Профил на безопасност

Telmisartan + hydrochlorothiazide (HTCZ) комбинирана терапия:
•Поносимост сравнима с плацебо



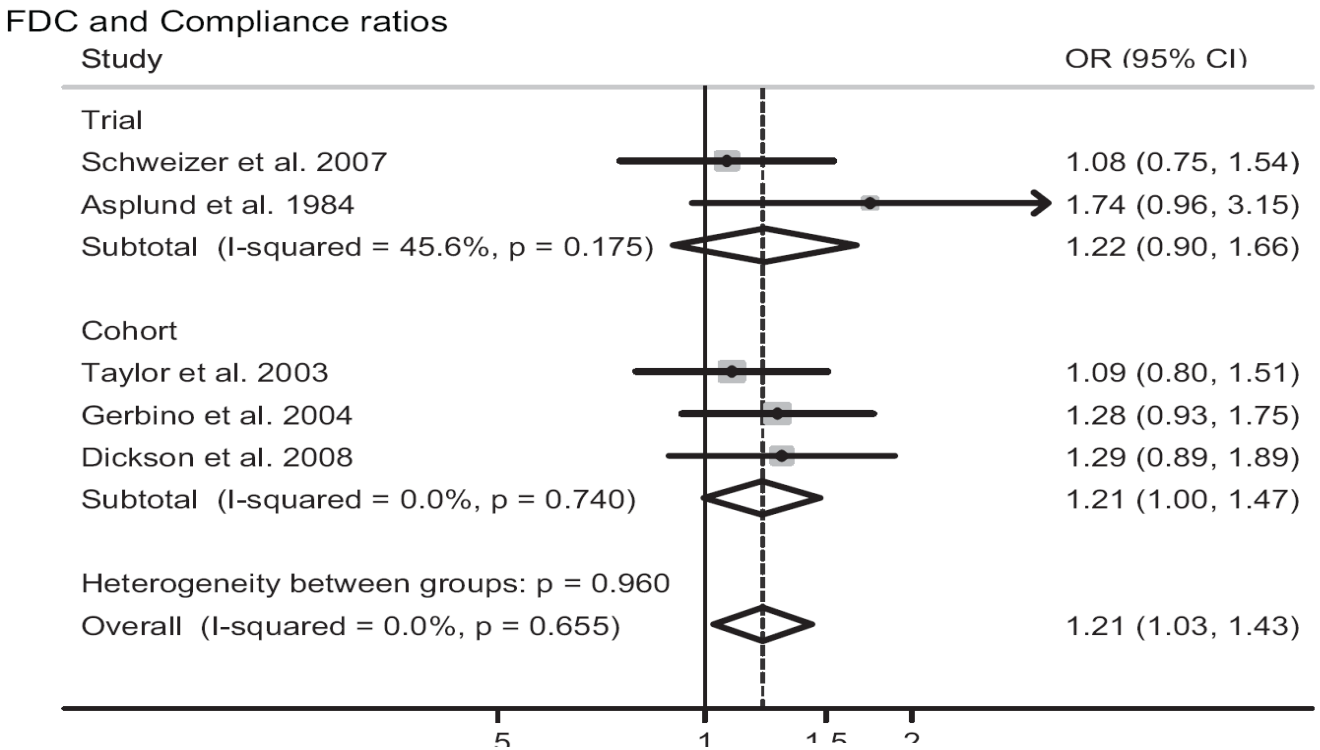


• Намаляване на НЛР – АРБ компенсира ефектите на hydrochlorothiazide върху нивата на серумния калий
• **Метаболитните ефекти на telmisartan намаляват или напълно купират някои от важните НЛР на HCTZ**
• **В мета-анализ на 34 RCT (Mancia,2002) – от 2180 пациенти на комб. лечение ятрогенна хиперурикемия се наблюдава само при 5 пациенти**

Morimoto et al. Integrated Blood Pressure Control 2010:3 73–79
Michel Burnier & Marc Maillard; Vascular Health and Risk Management 2007:3(3) 265–278

ФДК vs. отделни продукти

Фиксираните дозови комбинации подобряват комплаянса в сравнение със свободните комбинации



Благоприятства свободните комбинации

Благоприятства фиксираните дозови комбинации

Hypertension
Journal of the American Heart Association

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

Hypertension. 2010;55:399-407; originally published online December 21, 2009;

Вместо заключение – Telmisartan + Hydrochlorothiazide

- **Фармакодинамика и синергизъм** - Лекарствените компоненти трябва да имат различни и допълващи се механизми на действие; висока клинична ефективност ☑
- **Фармакокинетика** - Лекарствените компоненти трябва да имат подходящи ФК параметри при отсъствие на взаимодействие помежду им ☑
- **Комбинацията трябва да осигурява протекция на таргетните 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 подбиране на компоненти с подходящи фармакокинетични и фармакодинамични свойства)** ☑