

Как сделать фармакотерапию более безопасной

Зав. кафедрой фармакологии и
клинической фармакологии
ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России
Н.В.Изможерова

Коморбидность (лат. со - приставка со-, вместе, morbus - болезнь)

- Сочетание двух или нескольких самостоятельных заболеваний или синдромов, ни один из которых не является осложнением другого, если частота этого сочетания превышает вероятность случайного совпадения

- **Коморбидность** может быть связана с единой причиной или едиными механизмами патогенеза этих состояний, но иногда объясняется сходством их клинических проявлений, которое не позволяет чётко дифференцировать их друг от друга. Пример - атеросклероз и АГ

- Важно рассматривать соболезенность двух и более независимых заболеваний, возникающих в течение жизни (life time)
- Модель коморбидности, рассматривающая относительный риск человека с одним заболеванием (расстройством) приобрести другое расстройство (Boyd J.H. et al., 1984).

Значение коморбидности

- **Не является артефактом**, нетипичным явлением или определенным мифом и модой
- Не попадает в систематику заболеваний, представленных в МКБ-10, а наоборот, дает основание к дальнейшему развитию общей классификации болезней.
- Является клинической реальностью, которая затрагивает не только психические расстройства, но и имеет значение и для соматических заболеваний.

12 ТЕЗИСОВ КОМОРБИДНОСТИ

(Ф.И. Белялов, Иркутск, 22 мая 2009)

- 1. Встречается часто, особенно у пожилых
- 2. Неоднородна (случайная, причинная, осложненная, неуточненная)
- 3. ↑ тяжесть состояния и ухудшает прогноз
- 4. Следует учитывать при диагностике болезней
- 5. При коморбидных заболеваниях следует уточнить лечение
- 6. Лечение нескольких болезней требует учета сочетаемости препаратов

12 ТЕЗИСОВ КОМОРБИДНОСТИ

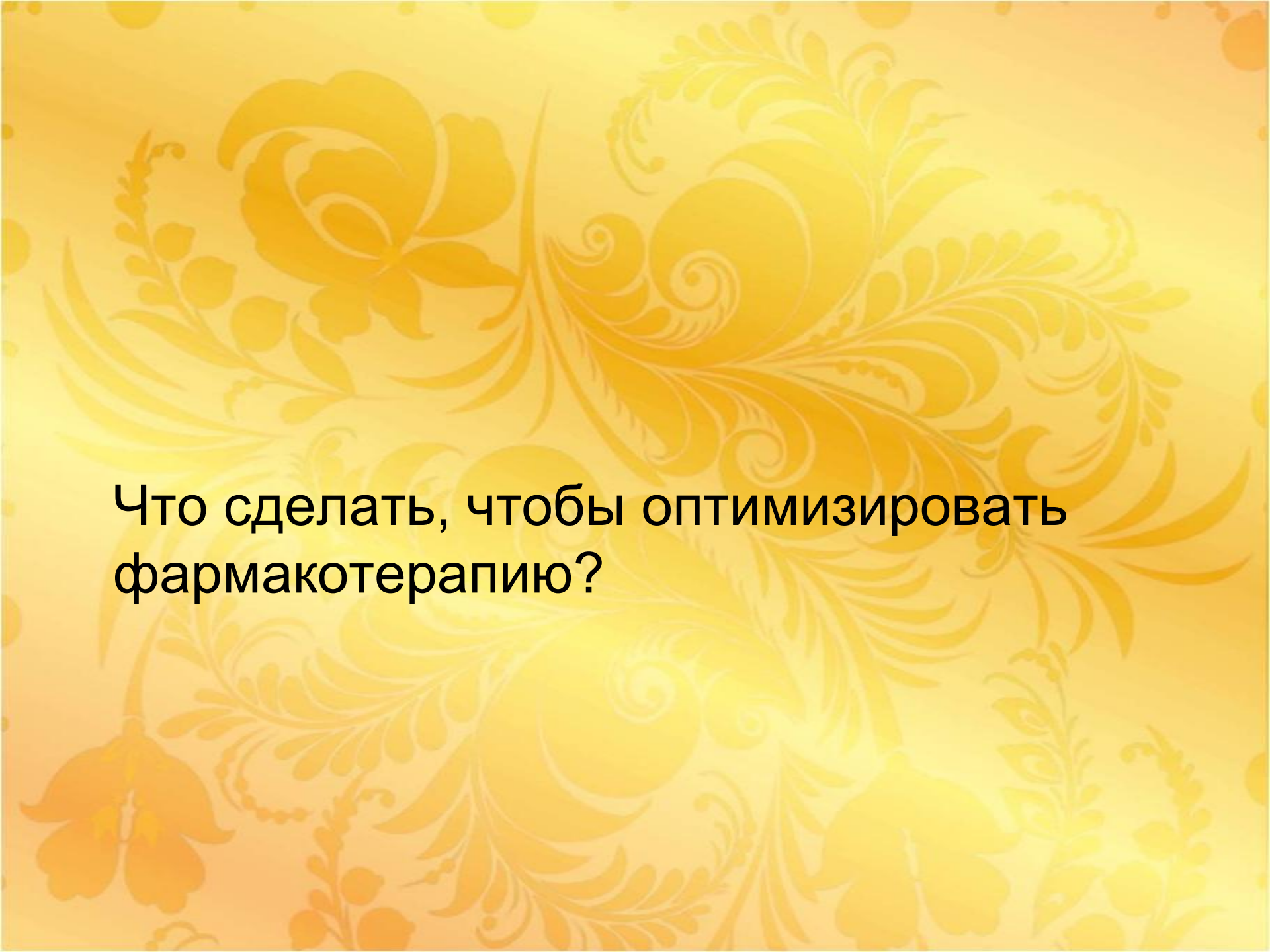
(Ф.И. Белялов, Иркутск, 22 мая 2009)

- 7. Коморбидные болезни ↑ затраты ресурсов
- 8. Коморбидность ↑ риск побочных эффектов ЛС
- 9. Коморбидные болезни ↓ приверженность к лечению
- 10. Необходимо расширять исследования коморбидности
- 11. Важна оптимальная стратегия ведения коморбидных болезней (последовательная, параллельная)
- 12. В рекомендации целесообразно включать разделы коморбидности (рекомендации ориентированные на болезнь, на врача и на пациента)

- **Врач:**
 - Сочетание нескольких нозологических форм
 - Необходимость применения различных стандартов и рекомендаций в конкретном клиническом случае
 - Высокий риск лекарственного взаимодействия и как следствие риск НЛР
- **Пациент:**
 - Необходимость приема нескольких лекарственных препаратов
 - Отсутствие комплаентности

Визит в консультативную поликлинику

- Кардиолог: ИБС, АГ, ХСН
- Эндокринолог: СД 2 типа и гипотиреоза
- Ревматолог: ОА
- Уролог: ДГПЖ
- Невролог: ДЭП, полинейропатия
- Хирург: облитерирующий атеросклероз
- Офтальмолог: диабетическая ретинопатия



Что сделать, чтобы оптимизировать фармакотерапию?

Результаты крупномасштабных КИ

- UKPDS
- ABCD
- MDRD
- HOT
- AASK



**Указывают на
необходимость
назначения 70%
пациентов для
достижения
целевого
АД нескольких
АГП.**

Преимущества комбинированной терапии АГ (ESH/ESC).

Целевое значение АД может быть достигнуто раньше, чем при монотерапии:

Использование двух препаратов в низких дозах – меньше нежелательных реакций

- **Два препарата в составе одной таблетки**

более простой способ лечения и более тщательное соблюдение режима лечения



Место ФК амлодипин / валсартан в мировых рекомендациях.

- Большинство пациентов с гипертензией нуждаются в комбинированной терапии для достижения целевого значения артериального давления.
- ESC/ESH руководства 2013 рекомендуют применение препаратов с 24 часовым действием, с однократным приемом в сутки.
- В соответствии с рекомендациями, комбинация БКК и БРА является **эффективной, с хорошим профилем переносимости.**
- В клинической практике, данная комбинация является **одной из самых перспективных в лечении АГ.**



Фиксированные комбинации БРА

—

самое большое число показаний

ИАПФ + ТД

- ХСН
- Диабетическая и недиабетическая нефропатия
- МАУ
- ГЛЖ
- СД
- МС
- Пожилые
- ИСАГ

БРА + ТД

- ХСН
- Диабетическая и недиабетическая нефропатия
- МАУ
- ГЛЖ
- СД
- МС
- ИСАГ
- Пожилые
- Кашель при приеме ИАПФ

Вамлосет – ожидается защита патентом формулы препарата

Вамлосет - продукт вертикальной интеграции – самостоятельная разработка процесса синтеза валсартана и амлодипина и формулы препарата Вамлосет.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization International Bureau

(43) International Publication Date 25 August 2011 (25.08.2011)

(10) International Publication Number WO 2011/102702 A2

PCT

(51) International Patent Classification: *A61K 9/16* (2006.01)

(21) International Application Number: PCT/LT2011/000002

(22) International Filing Date: 17 February 2011 (17.02.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: P-201000060 16 February 2010 (16.02.2010)

(71) Applicants (for all designated States except US): KRKA, D. D., NOVO MESTO [SI/SI]; Smarjaska cesta 6, 8501 Novo mesto (SI), UAB KRKA LIETUVA [LT/LT]; Senasis Ukmurgas kelias 4, Užubalinis k., LT-14013 Vilnius r. (LT).

(72) Inventors; and Inventors/Applicants (for US only): VRBINC, Miha [SI/SI]; Gojina vas 20, 8000 Novo mesto (SI), OSOLI-NIK, Renata [SI/SI]; Varna vas 16, 8351 Straza (SI), VREČER, France [SI/SI]; Potok sb, 8351 Straza (SI), ZIBERT, Tanja [SI/SI]; Cesta na polju 8, 1360 Vrhniška (SI), BUKOVEC, Polona [SI/SI]; Ragnca vas 37a, 8000 Novo mesto (SI).

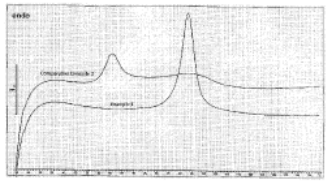
(74) Agent GERASIMOVIC, Ljudmila, II "Ljudmila Gerasimovic, Patentinis patikėtinas", Vingrinis g.13-42, LT-01141 Vilnius (LT).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BY, BW, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VG, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LI, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:
— of inventorship (Rule 4.17(iv))
Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF ORAL SOLID DOSAGE FORMS COMPRISING VALSARTAN



(57) Abstract: The invention relates to a process with a two-step drying process for the preparation of a granulate comprising valsartan which is used for solid pharmaceutical compositions comprising valsartan and the final oral dosage form.

WO 2011/102702 A2

Вамлосет: способ применения

Показания и режим дозирования

| Показание | Дозировка | Способ применения и дозы |
|--|--|---|
| Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия) | 5/80 мг 5/160 мг 10/160 мг* | Внутрь, запивая небольшим количеством воды, независимо от времени приема пищи 1 раз в сутки |

* Максимальная дозировка валсартана 320 мг



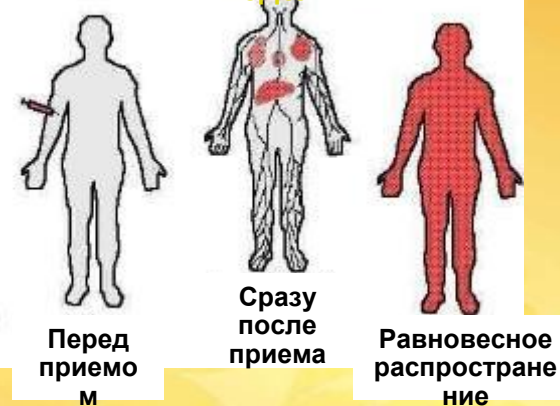
Фармакокинетические свойства ФК амлодипин / валсартан

| | Валсартан | Амлодипин |
|-------------------------------------|-----------|-----------|
| Пролекарство | нет | нет |
| Пиковые концентрации в плазме (ч) | 2-3 | 6-12 |
| Абсолютная биодоступность (%) | 23 | 64-80 |
| Действие пищи (AUC %) | 40-50 | No |
| Период полувыведения (ч) | 6-9 | 30-50 |
| Связь с белками сыворотки крови (%) | >95 | >95 |
| Метаболизм P450 | нет | нет |
| Выведение через кишечник (%) | 83 | 20-25 |
| Выведение почками (%) | 13 | 60 |
| Min/Max дозировки (мг) | 80-320 | 5-10 |

Валсартан/Амлодипин

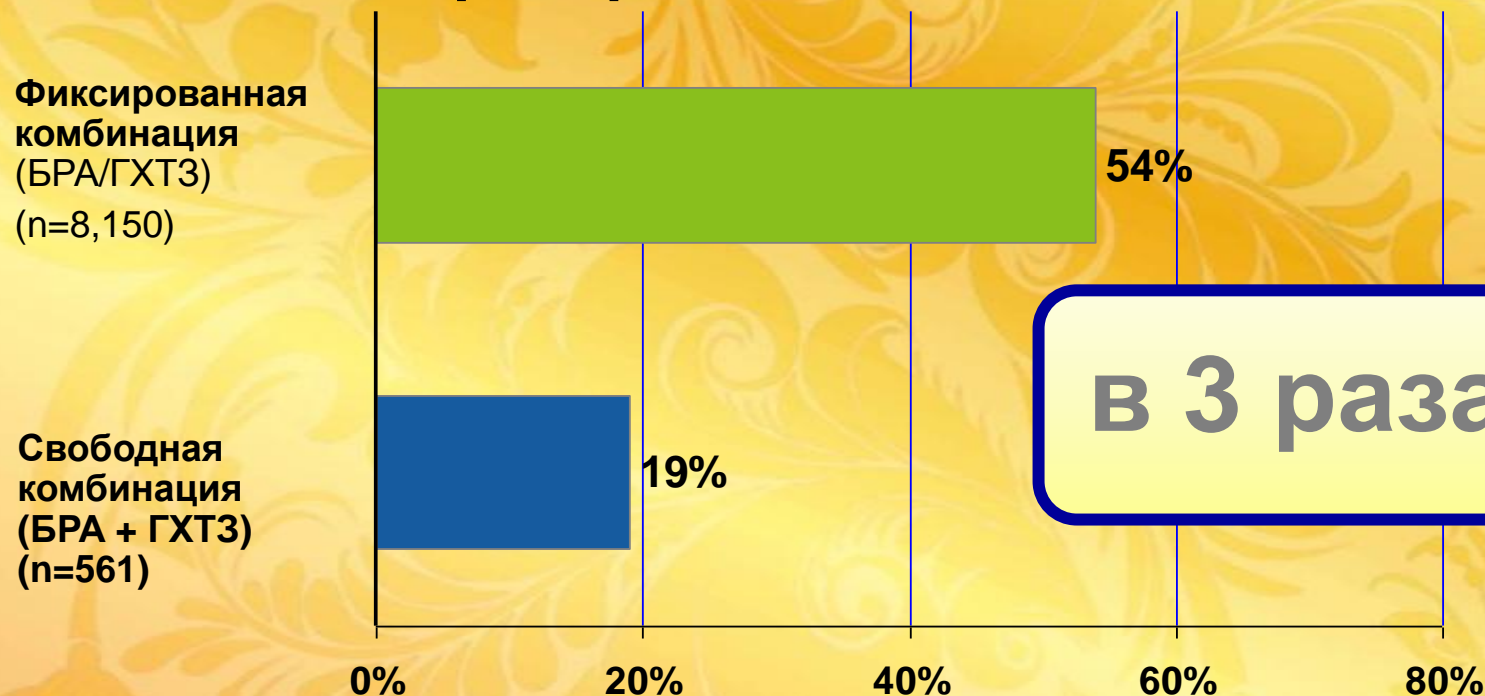
- Скорость и степень всасывания эквивалентны биодоступности валсартана и амлодипина, при приеме каждого из них по отдельности.

Двухкомпонентная модель




Вамлосет: высокая приверженность терапии

Терапия АГ фиксированной комбинацией повышает приверженность лечению



Удержание на терапии (доля пациентов, продолжающих принимать препарат через 12 месяцев)

The background of the slide is a warm yellow color with a repeating pattern of stylized floral and leaf motifs in a slightly darker shade of yellow. The text is centered in the upper half of the slide.

**Исследования фиксированной
комбинации
эналаприла и нитрендипина**

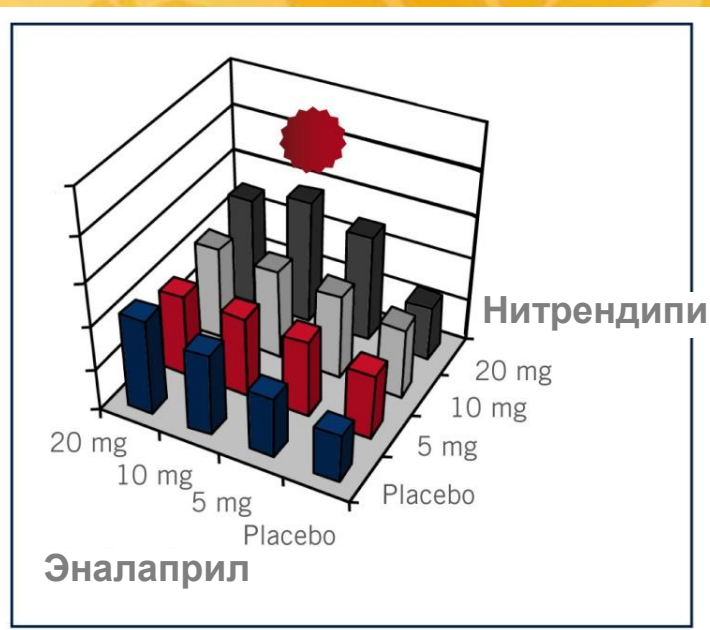
Клиническое исследование с подбором оптимальной дозировки: факториальный дизайн 4x4

- Клиническое исследование II фазы с подбором дозы у больных АГ 1 степени
- Рандомизированное, двойное слепое, многоцентровое исследование в 16 параллельных группах.
- Фазы исследования:
 - Период вымывания – 1 неделя
 - Вводный период с приемом плацебо – 2 недели
 - Двойной слепой период лечения – 6 недель
- Эналаприл (3 дозы), нитрендипин (3 дозы) и плацебо = 16 возможных стратегий комбинирования

| | | | | |
|-----------|-------------|---------------|--------------|-------|
| Эналаприл | 20 mg | ■ | ■ | ■ |
| | 10 mg | ■ | ■ | ■ |
| | 5 mg | ■ | ■ | ■ |
| | 0 mg | ■ | ■ | ■ |
| | 0 mg | 5 mg | 10 mg | 20 mg |
| | Нитрендипин | | | |
| | ■ Плацебо | ■ Монотерапия | ■ Комбинация | |

Подбор оптимальной дозировки: результаты

Результаты



| Нитрендипин | Эналаприл | Снижение ДАД |
|-------------|-----------|--------------|
| 20 mg | 10 mg | -14.3 |
| 20 mg | 20 mg | -12.5 |
| 20 mg | 5 mg | -12.5 |
| 0 mg | 20 mg | -10.9 |
| 10 mg | 20 mg | -10.7 |
| 10 mg | 10 mg | -10.3 |

Наиболее выраженное снижение

Из 16 возможных сочетаний комбинация **H20+E10** дала наиболее выраженное снижение ДАД (14,3 мм рт. ст.) и хорошее снижение САД (16,9 мм рт. ст.)

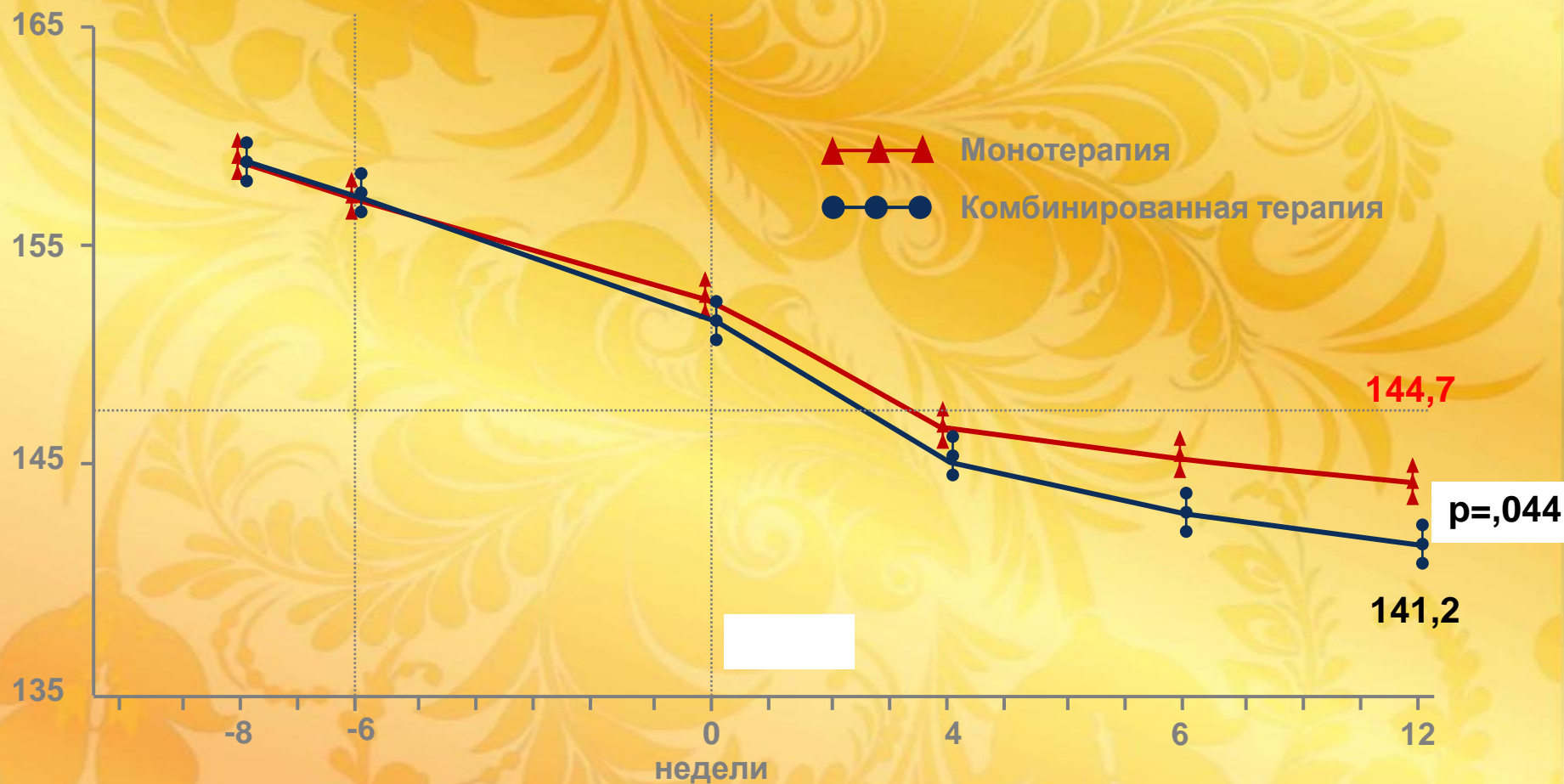
Разработка фиксированной комбинации Э/Н: сравнение с монотерапией

Клинические исследования IIIa фазы с целью изучения эффективности и безопасности

- Цель: подтвердить эффективность комбинации Э/Н
- Методы: рандомизированное сравнительное клиническое исследование; сравнение монотерапии Э и Н и их комбинации у пациентов с АГ 1-2 степени, не достигающих адекватного контроля АД
 - ЭНЕАС-1: комбинированная терапия (Э/Н) и монотерапия эналаприлом
(359 пациентов, 50 центров в Европе)
 - ЭНЕАС-2: комбинированная терапия (Э/Н) и монотерапия нитрендипином
(424 пациента, 52 центра в Европе)

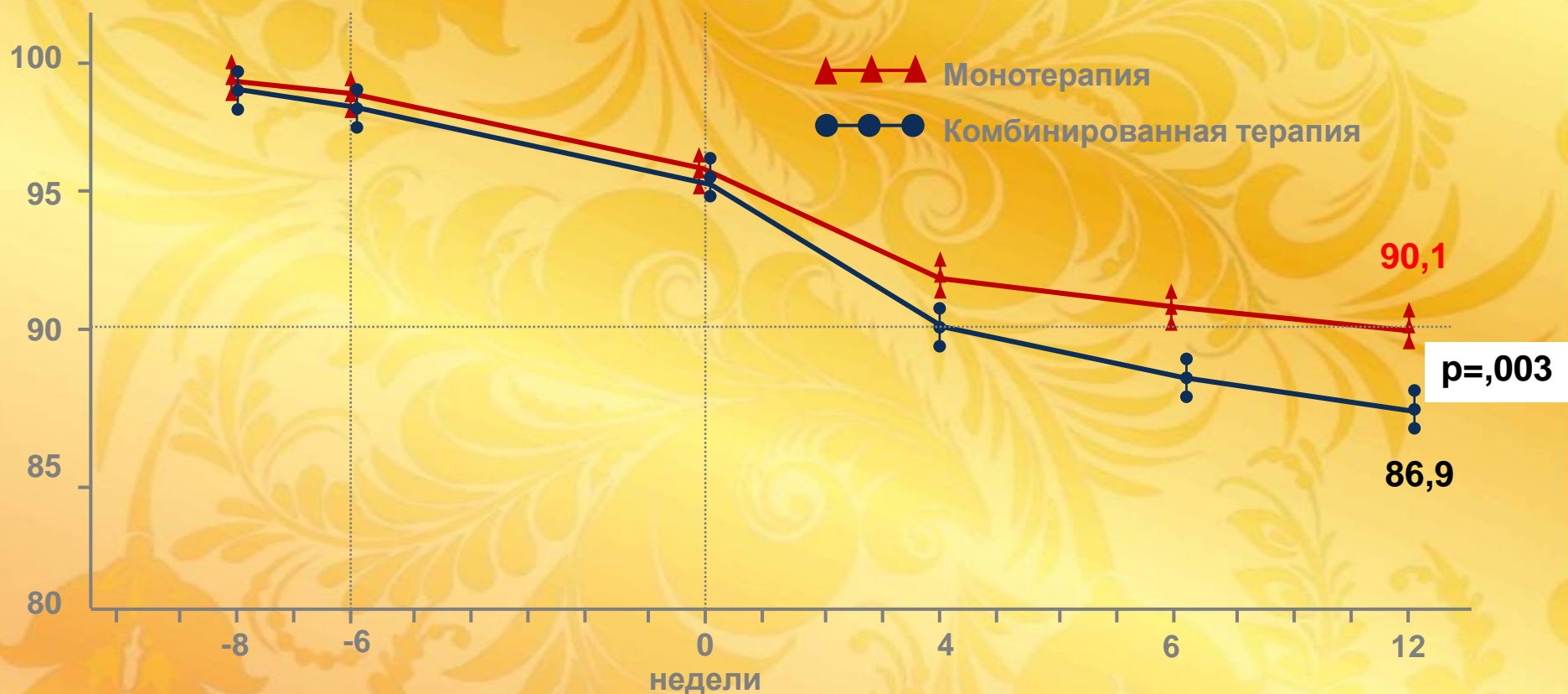
Исследования ЭНЕАС-1 и 2: эффективность (I)

Объединенный анализ исследований ЭНЕАС-1 и 2: Снижение САД



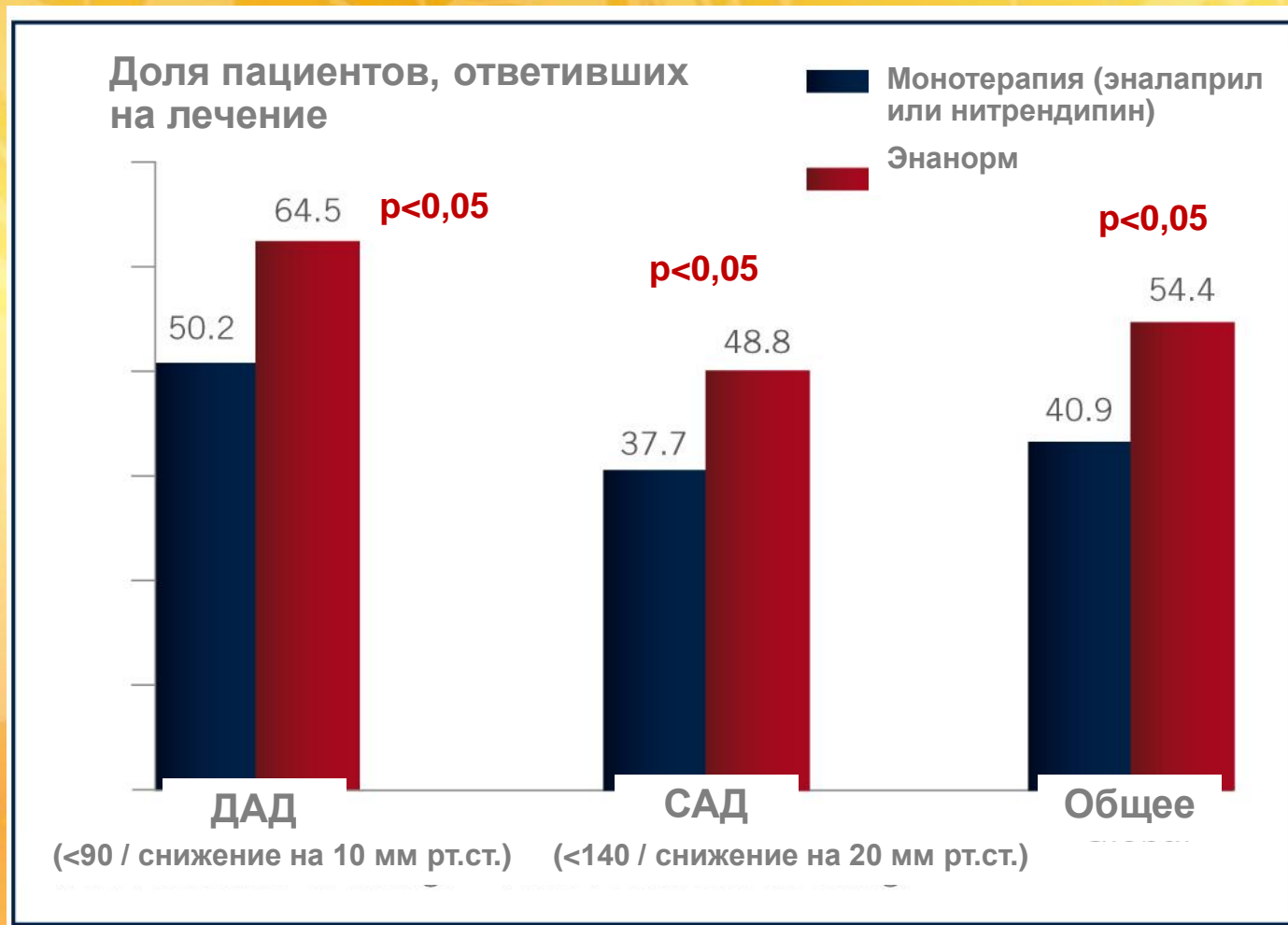
Исследования ЭНЕАС-1 и 2: эффективность (II)

Объединенный анализ исследований ЭНЕАС-1 и 2: Снижение ДАД



Исследования ЭНЕАС-1 и 2: эффективность (III)

Эффективность: Энанорм по сравнению с монотерапией



Утвержденная инструкция по применению

- **Показания к применению:** Эссенциальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия)
- **Способ применения и дозы:** внутрь, не более 1 таблетки в сутки
- **Побочное действие (с частотой >0,1%):**
 - «приливы» крови к коже лица,
 - периферические отёки,
 - тахикардия,
 - головокружение,
 - выраженное снижение АД,
 - головная боль,
 - кашель,
 - тошнота, диспепсия,
 - эритематозная сыпь



- Лучший врач тот, кто знает бесполезность большинства лекарств

Бенджамин
Франклин