



Эдарби[®] (азилсартана медоксомил)

Дополнительные свойства



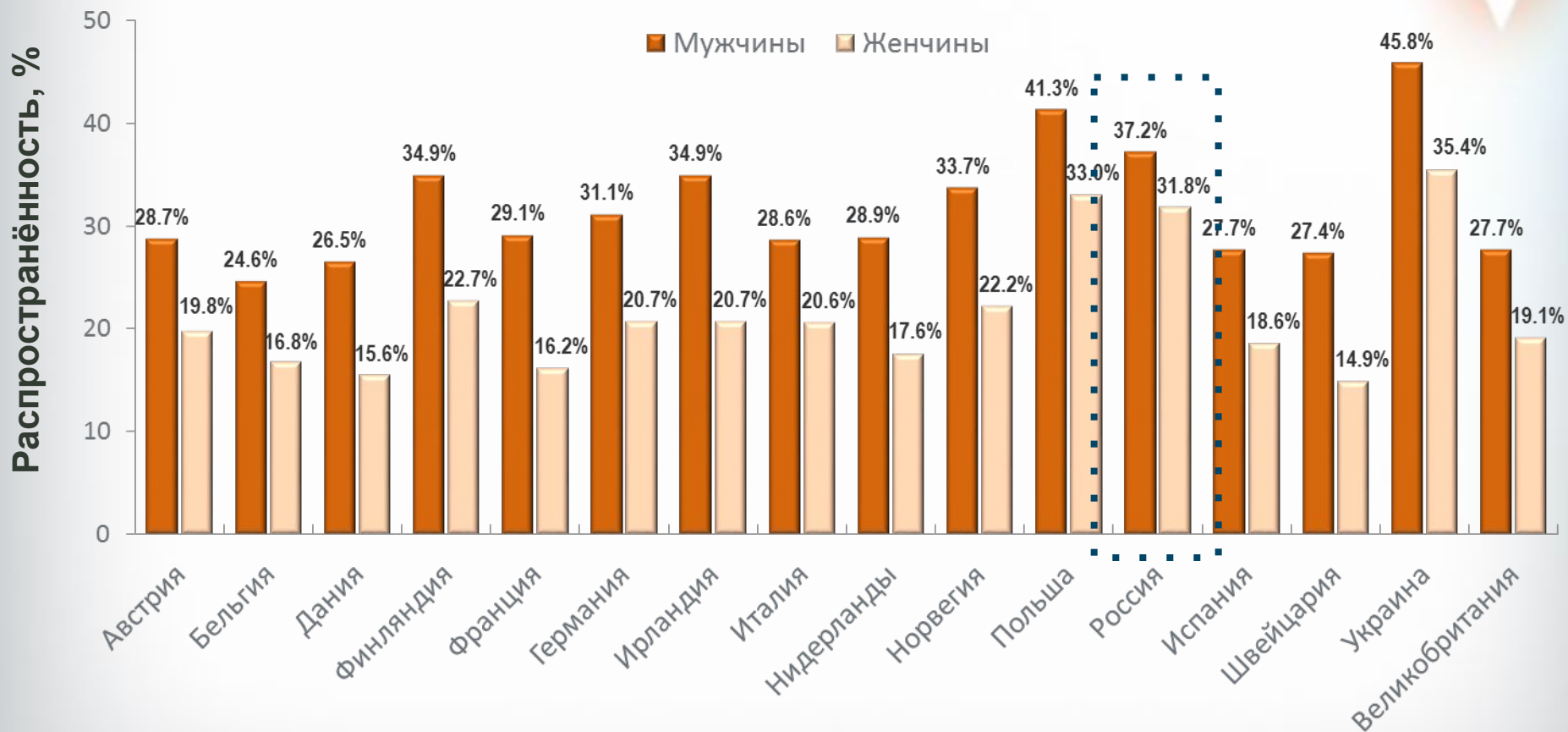
Антагонисты рецепторов ангиотензина:

Роль в лечении АГ

Распространённость АГ в Европе, 2008

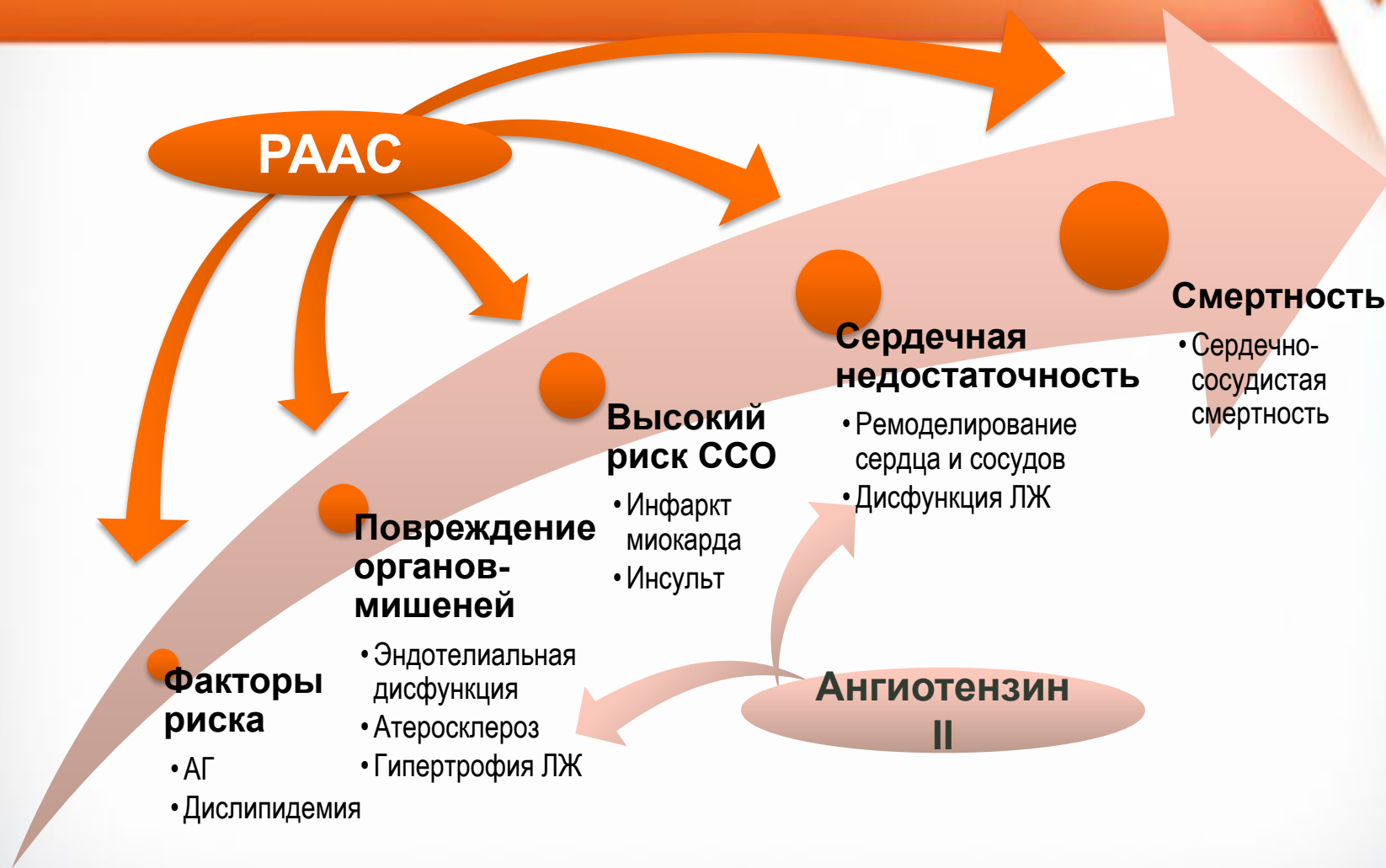


Распространённость АГ среди взрослого населения (старше 25 лет)

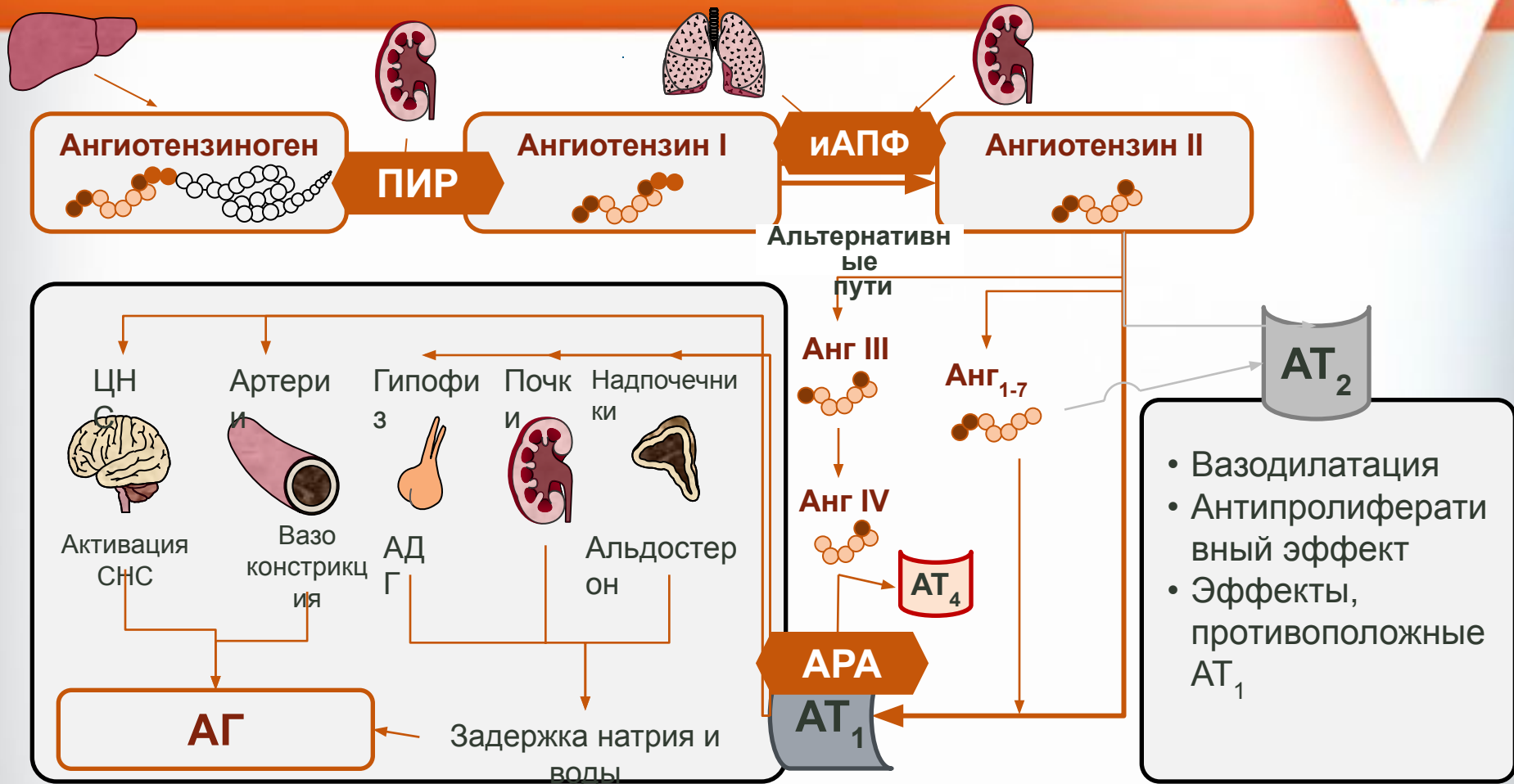


Данные ВОЗ

Роль РААС в сердечно-сосудистом континууме

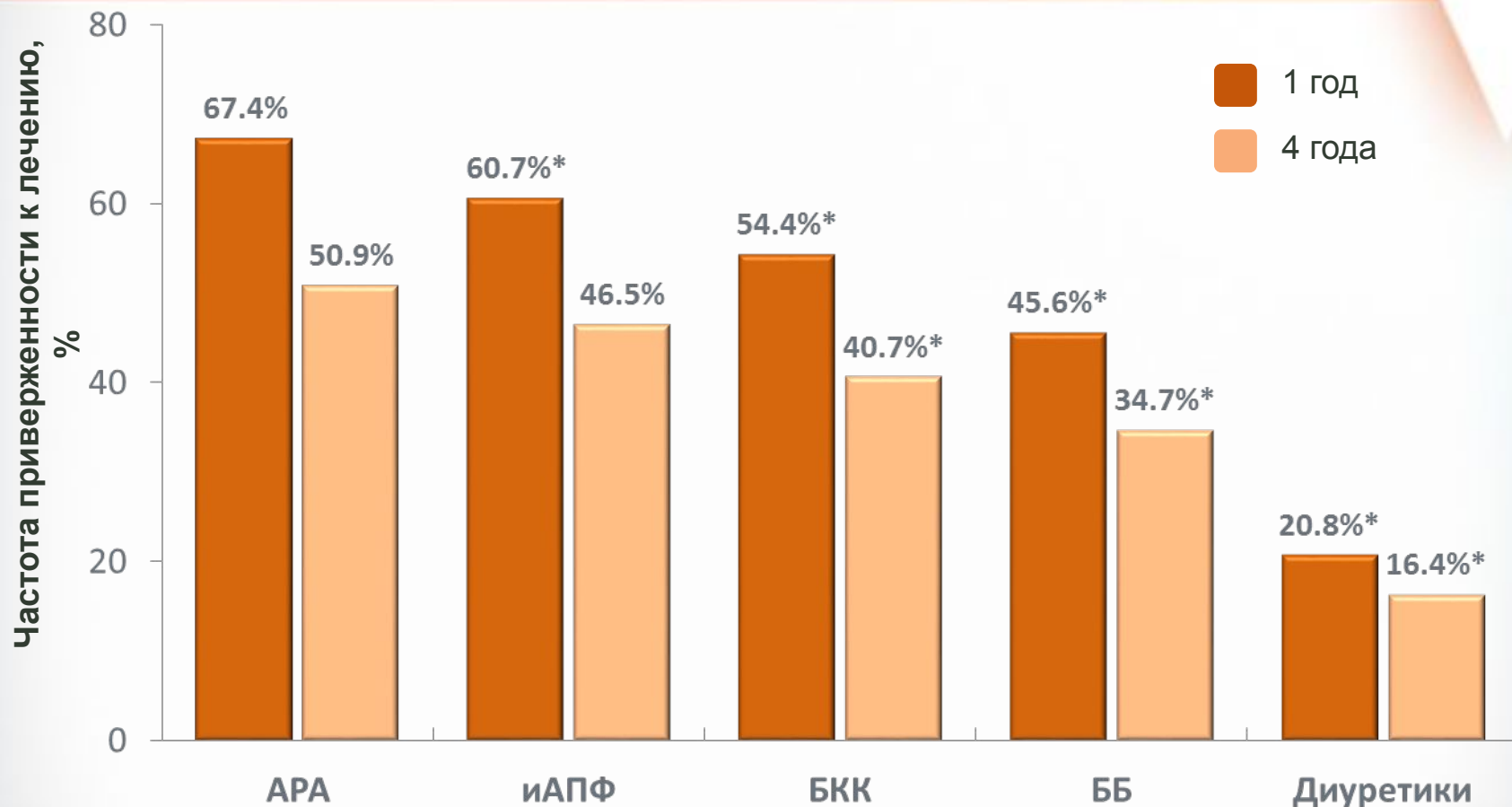


Блокада РААС



ПИР= прямые ингибиторы ренина; иАПФ= ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АДГ= антидиуретический гормон; Анг=ангиотензин; АРА = антагонисты рецепторов ангиотензина; AT_{1,4} = рецепторы к ангиотензину II типа 1-4; Victor RG. In: Bonow RO, et al, eds. *Braunwald's Heart Disease*. 9th edition. Volume I. Philadelphia, PA: Elsevier; 2012:935-954. Santos PCJL, et al. *J Pharmacol Sci*. 2012;120:77-88. Volpe M, et al. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:371-380. Becari C, et al. *Braz J Med Biol Res*. 2011;44:914-919.

Длительность приверженности к лечению антигипертензивными препаратами



*различия статистически значимы ($P < 0,05$) по сравнению с АРА

АРА=антагонисты рецепторов ангиотензина; иАПФ=ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БКК= блокаторы кальциевых каналов; ББ= бета-блокаторы;

Conlin PR, et al. *Clin Ther.* 2001;23:1999-2010.

Фармакокинетика АРА



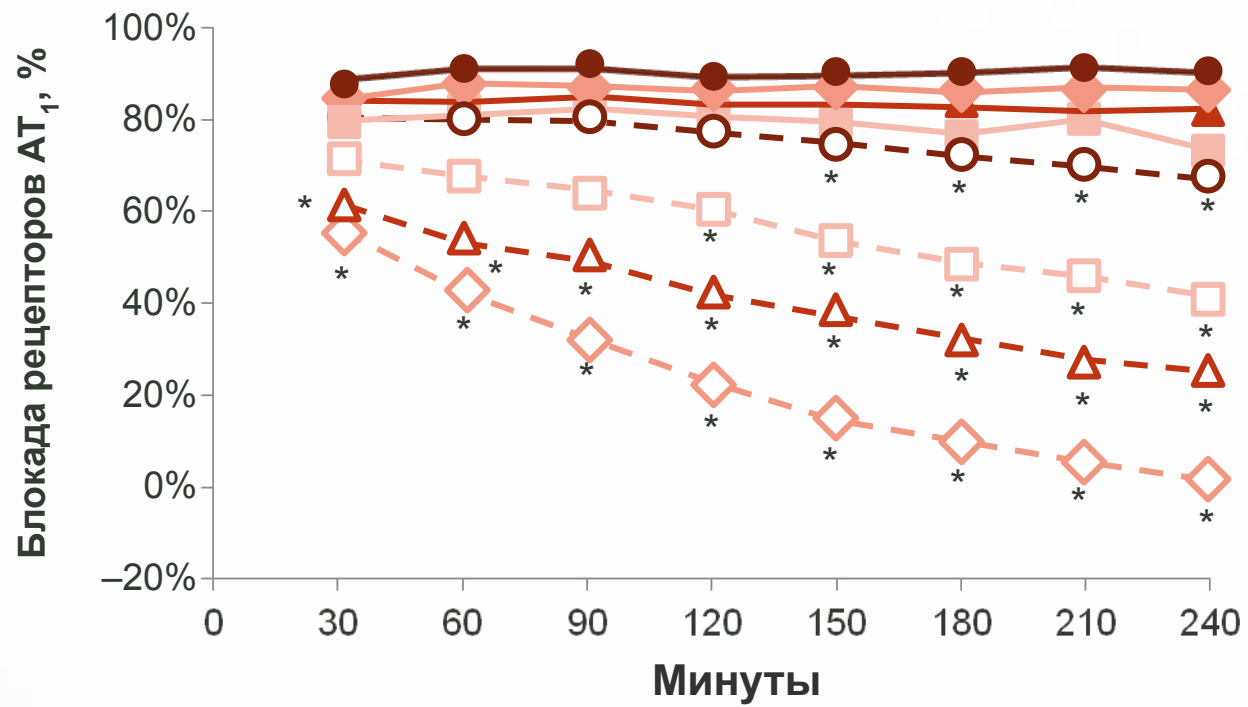
	Биодоступность	Объём распределения	Период полувыведения, часы	Выведение печень:почки
Азилсартана медоксомил	60%	16 л	11	55:42
Кандесартана цилекситил	42%	0.13 л/кг	9–13	67:33
Эпросартан	13%	308 л	5–7	90:10
Ирбесартан	60%–80%	53–93 л	12–20	80:20
Лозартан	33%	12 л	4–6	60:35
Олмесартана медоксомил	26%	15–20 л	12–15	35%–49% почечный
Телмисартан	43%	500 л	24	>98% печёночный
Валсартан	23%	17 л	7	83:13

Farsang C. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:605-622.
 Van Liefde I, et al. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;302:237-243.
 Kurtz TW, et al. *Vasc Health Risk Manag.* 2012;8:133-143.

Антагонисты рецепторов ангиотензина. скорость диссоциации от рецепторов AT₁



- Азилсартан
- Азилсартан (после вымывания)
- ▲ Телмисартан
- △ Телмисартан (после вымывания)
- Олмесартан
- Олмесартан (после вымывания)
- ◆ Валсартан
- ◇ Валсартан (после вымывания)



*Различия статистически значимы ($P < 0,05$) по сравнению со значениями рецепторов в присутствии препарата АРА=антагонисты рецепторов ангиотензина; AT₁=рецептор ангиотензина II типа 1

Ojima M, et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011;336:801-808.



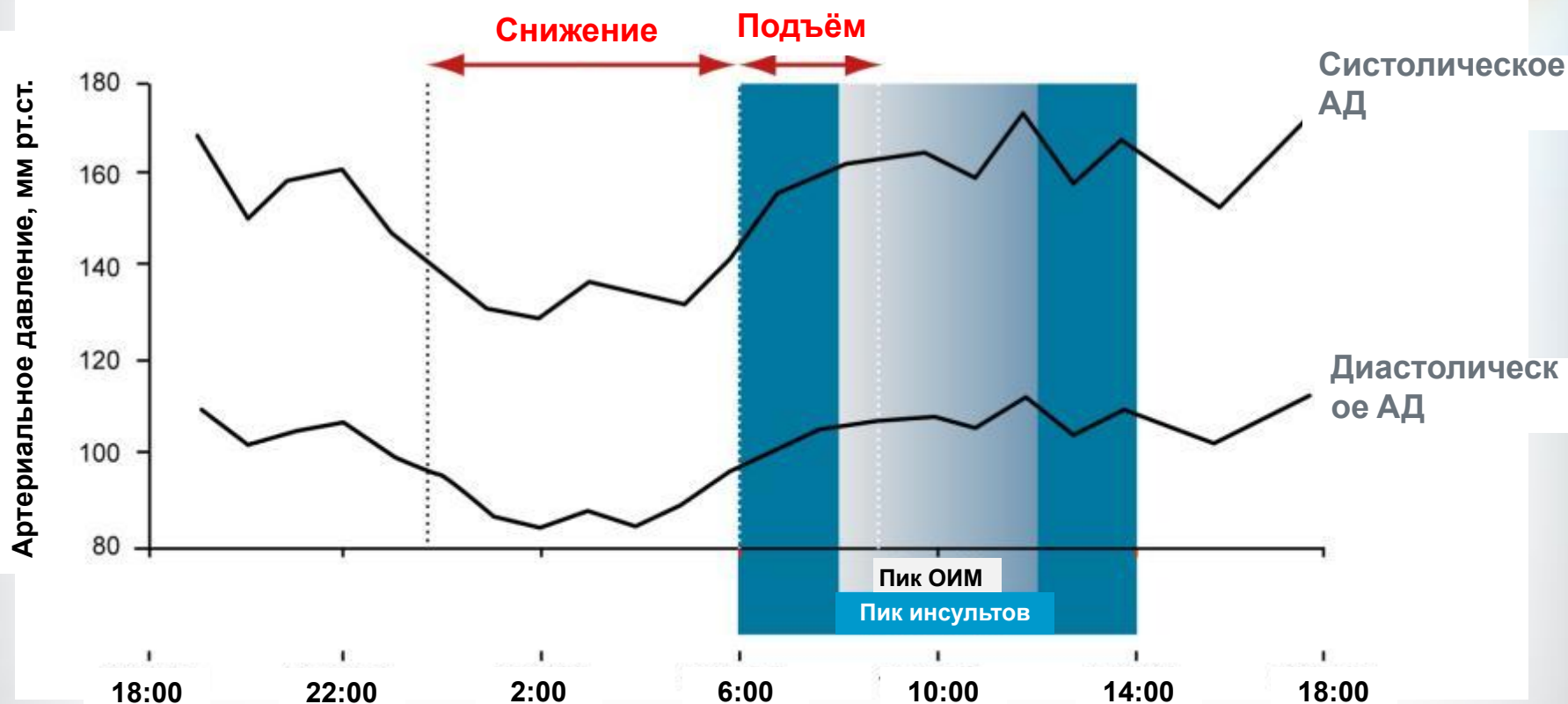
Азилсартана медоксомил:

Эффективность снижения АД в подгруппах пациентов

Риск сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от фазы циркадного ритма АД



Максимальный риск ОИМ и инсульта



ОИМ = острый инфаркт миокарда

Адаптировано из White WB. *Am J Cardiol* 2007;100(suppl):10J-16J.

Эдарби®: контроль систолического АД по данным суточного мониторирования по сравнению с кандесартаном

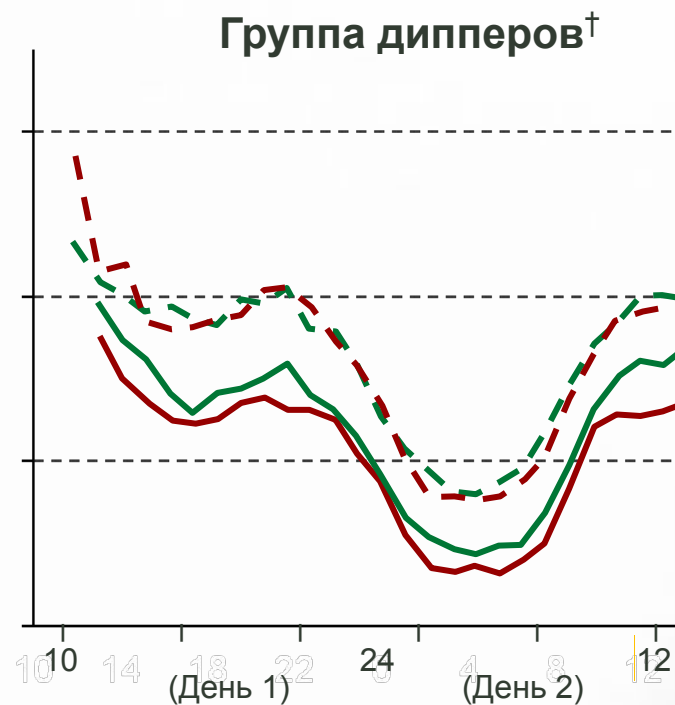
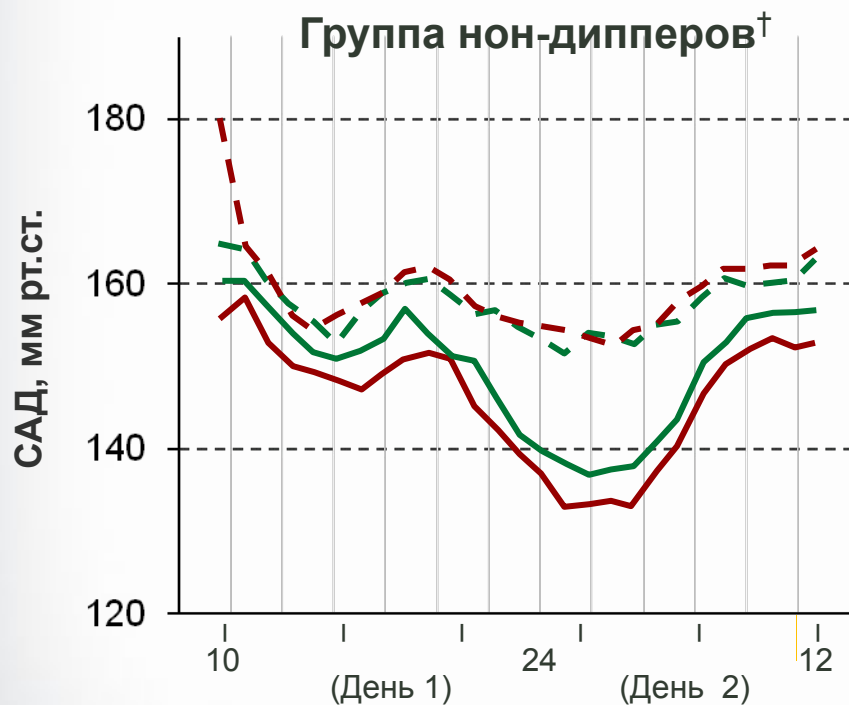


Эдарби 20–40 мг

Кандесартан 8–12 мг

— Неделя 0
— Неделя 14

— Неделя 0
— Неделя 14



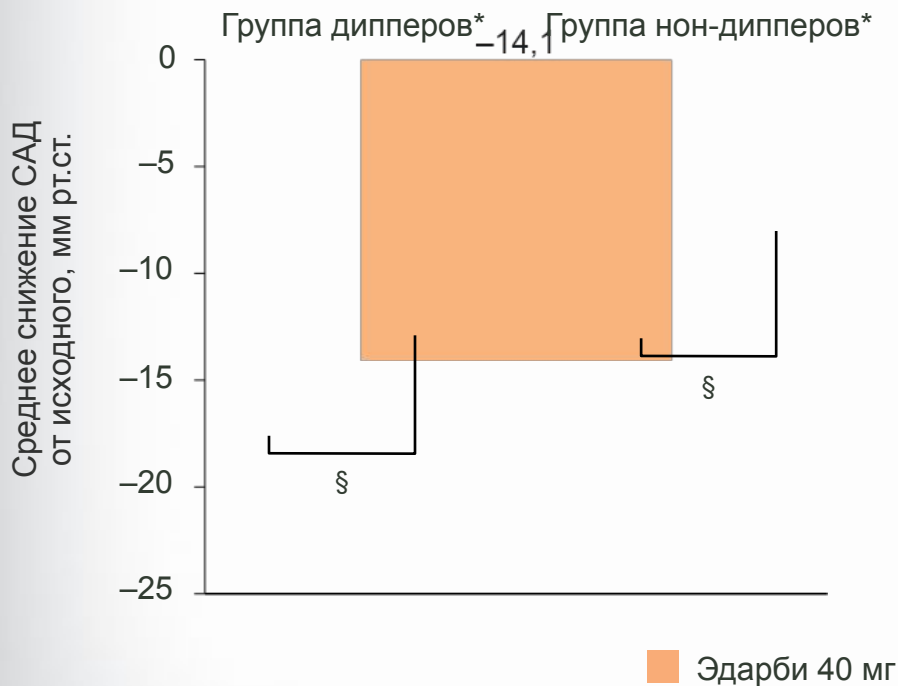
[†] Дипперы определялись как пациенты, у которых снижение САД ночью составило $\geq 10\%$ от исходного Rakugi H, et al. *Blood Press.* 2013; 22 (Suppl 1): 22–28

Эдарби® в сравнении с кандесартаном: эффективность в зависимости от суточного профиля АД

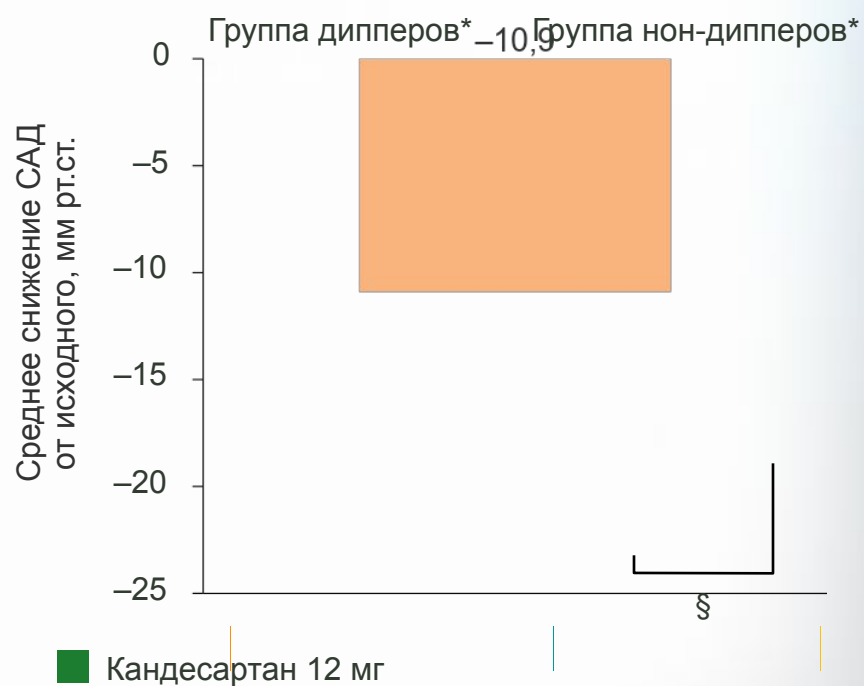


Снижение САД от исходного уровня

Дневное САД



Ночное САД



*Дипперы определялись как пациенты, у которых снижение САД ночью составило $\geq 10\%$ от исходного

§Различия статистически значимы ($p < 0,05$) по сравнению с кандесартаном

Эдарби® в сравнении с олмесартаном: эффективность снижения АД по данным 24-часового мониторингирования в подгруппах пациентов (субанализ)



Подгруппа Эдарби 80 мг лучше
 (N= Эдарби 80 мг/олмесартан 40 мг)

Возраст: <65 (N=347/353)
 Возраст: ≥65 (N=125/151)
 Возраст: ≥75 (N=30/27)

Пол: мужской (N=251/264)
 Пол: женский (N=221/240)

Раса: темнокожие (N=61/67)
 Раса: белокожие (N=317/347)
 Раса: другие (N=94/90)

Статус гипертонии: степень I (N=230/228)
 Статус гипертонии: степень II (N=203/224)
 Статус гипертонии: степень III (N=13/13)

ИМТ <30 кг/м² (N=260/269)
 ИМТ ≥30 кг/м² (N=212/235)

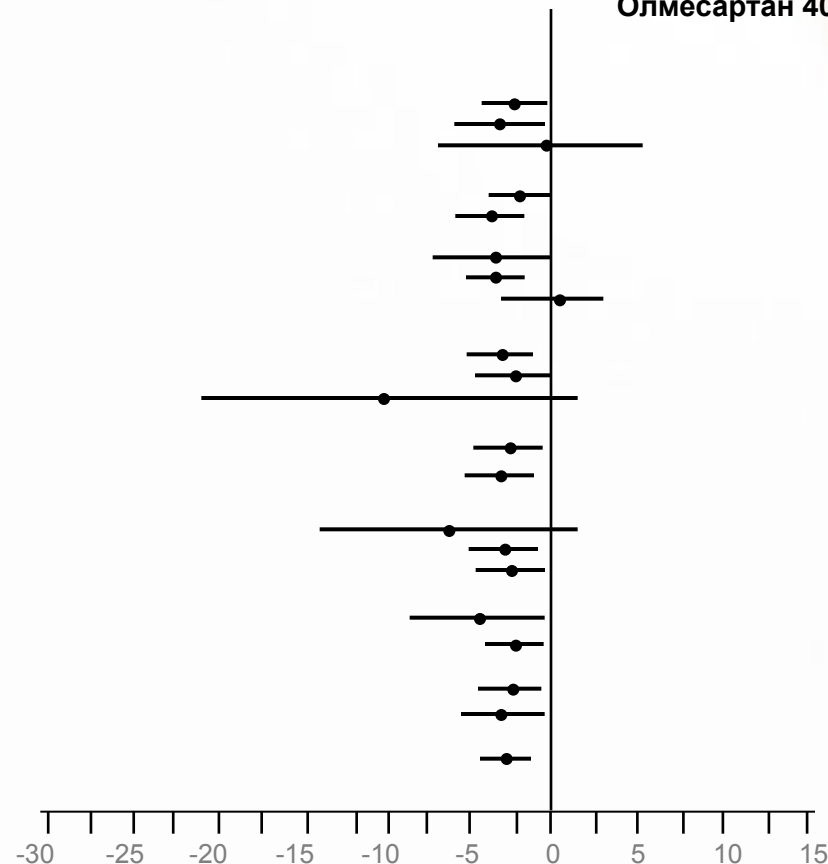
30 ≤ СКФ <60 мл/мин/1,73 м² (N=20/18)
 60 ≤ СКФ <90 мл/мин/1,73 м² (N=233/256)
 СКФ ≥90 мл/мин/1,73 м² (N=218/230)

Сахарный диабет: Да (N=58/57)
 Сахарный диабет: Нет (N=414/447)

Регион: США (N=312/341)
 Регион: Кроме США (N=160/163)

Все испытуемые: (N=472/504)

Олмесартан 40 мг лучше



● Различие между препаратами (среднее по методу наименьших квадратов) (мм рт.ст.)
 — 95% доверительный интервал

**Различие по САД (мм рт.ст.):
 Эдарби 80 мг против олмесартана 40
 мг**

Частота достижения целевых цифр артериального давления в зависимости от сопутствующей патологии



По данным NHANES=National Health and Nutrition Examination Survey
Wong ND, et al. *Arch Intern Med.* 2007;167:2431-2436.

АГ и нарушения углеводного обмена



Связь между АГ и нарушениями углеводного обмена

- В 2011 году в РФ по обращаемости в лечебные учреждения насчитывалось 3,357 млн больных СД. Результаты эпидемиологических исследований (2002-2010) показали, что приблизительно еще 6 млн россиян имеют недиагностированный СД
- 70%–80% преждевременных смертей от ССЗ связано с СД
- Риск развития СД в течение 5 лет среди пациентов с повышенным АД выше в 2,5 раза
- Высокая распространенность «нон-дипперов» среди пациентов с СД связана с повышением риска таких поражений органов-мишеней АГ, как гипертрофия левого желудочка и микроальбуминурия

Диабет и предиабет: диагностические критерии



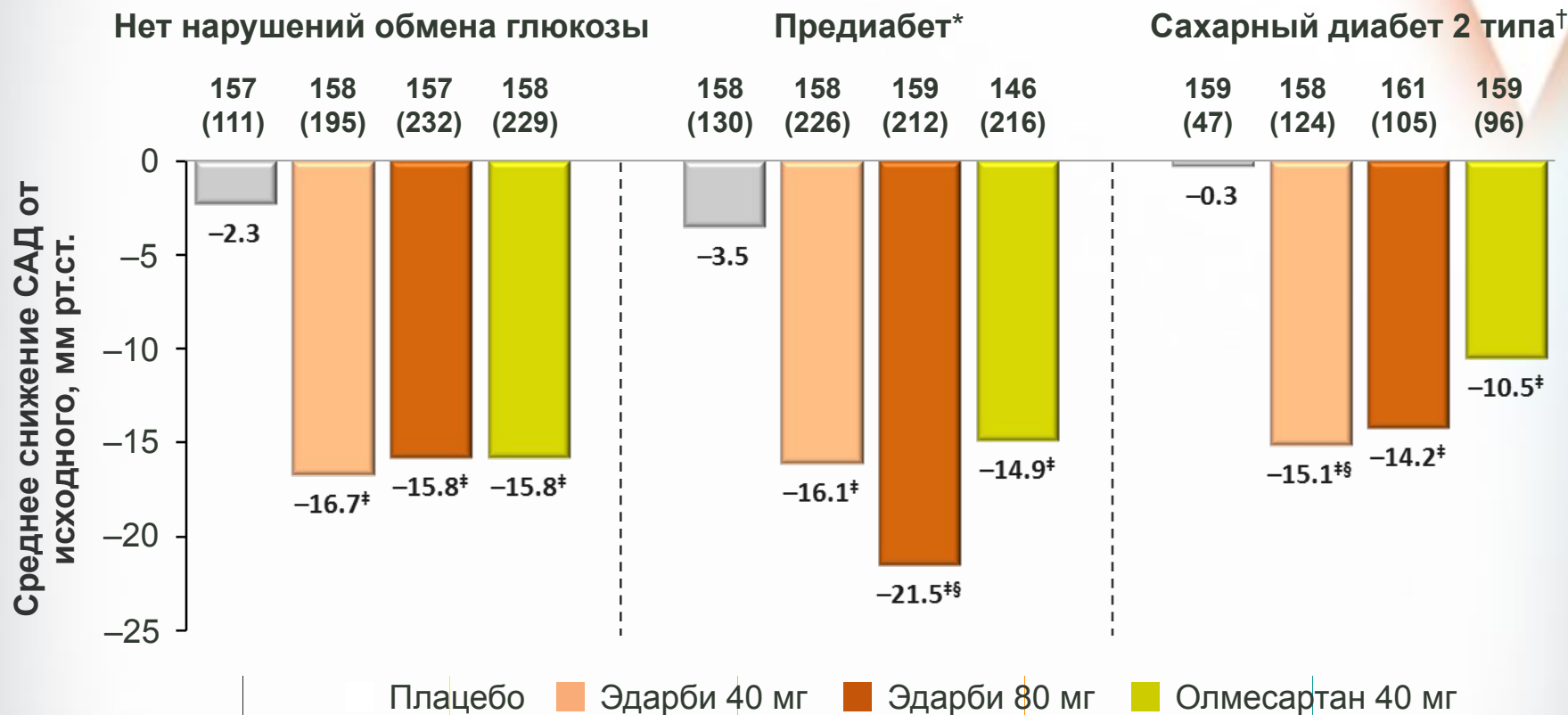
	Норма	Предиабет	Диабет
Американское Общество диабетов (2010)¹	<ul style="list-style-type: none"> • HbA_{1c} <5,6% • Глюкоза плазмы натощак <5,6 ммоль/л • Глюкоза плазмы через 2 часа после еды <7,8 ммоль/л 	<ul style="list-style-type: none"> • HbA_{1c} 5,7%–6,4% <i>или</i> • Нарушенная гликемия натощак: Глюкоза плазмы натощак 5,6–6,9 ммоль/л <i>или</i> • Нарушение толерантности к глюкозе: Глюкоза плазмы через 2 часа после еды 7,8–11,0 ммоль/л 	<ul style="list-style-type: none"> • HbA_{1c} ≥6,5% <i>или</i> • Глюкоза плазмы натощак ≥7,0 ммоль/л <i>или</i> • Глюкоза плазмы через 2 часа после еды ≥11,1 ммоль/л <i>или</i> • Глюкоза плазмы при случайном определении ≥11,1 ммоль/л
ВОЗ/Всемирная Федерация диабета^{2,3} (2011, 2006)	<ul style="list-style-type: none"> • Глюкоза плазмы натощак <6,1 ммоль/л • Глюкоза плазмы через 2 часа после еды <7,8 ммоль/л 	<p>Нарушенная гликемия натощак</p> <ul style="list-style-type: none"> • Глюкоза плазмы натощак 6,1–6,9 ммоль/л <i>и (если измерялось)</i> • Глюкоза плазмы через 2 часа после еды 7,8 ммоль/л <p>Нарушение толерантности к глюкозе</p> <ul style="list-style-type: none"> • Глюкоза плазмы натощак <7,0 ммоль/л <i>и</i> • Глюкоза плазмы через 2 часа после еды ≥7,8 ммоль/л и < 11,1 ммоль/л 	<ul style="list-style-type: none"> • HbA_{1c} ≥6,5% <i>или</i> • Глюкоза плазмы натощак ≥ 7,0 ммоль/л <i>или</i> • Глюкоза плазмы через 2 часа после еды ≥ 11,1 ммоль/л

1. ADA. *Diabetes Care*. 2010;33(suppl 1): S62-S69.

2. WHO. www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf. Accessed May 5, 2013.

3. WHO. whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241594934_eng.pdf. Accessed May 5, 2013.

Эдарби® в сравнении с олмесартаном: эффективность снижения клинического АД у пациентов с предиабетом и диабетом (субанализ)



*Предиабет определялся как уровень $HbA_{1c} \geq 5,7\%$, но $< 6,5\%$

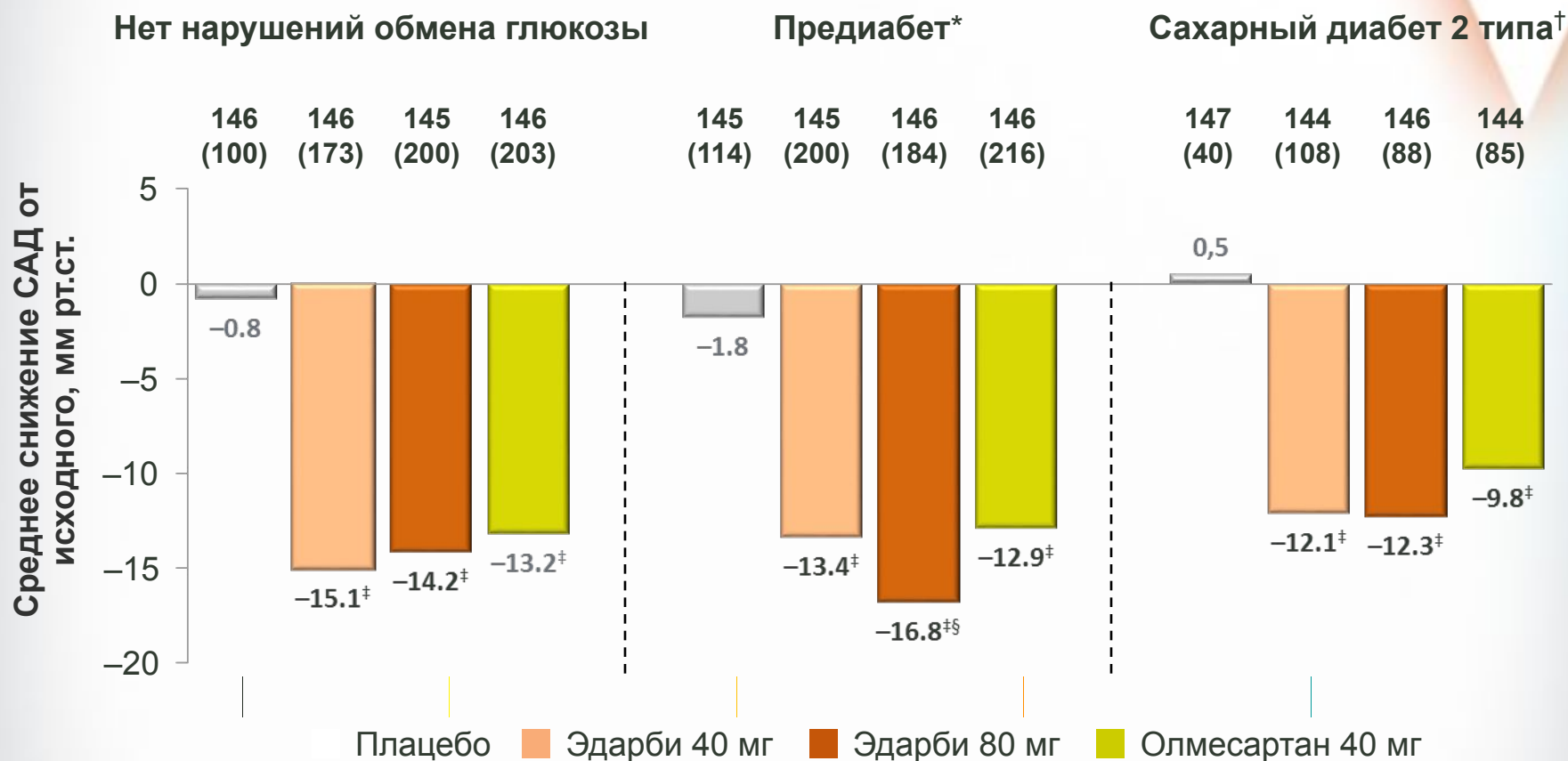
[†]Диабет диагностировался на основании повышения уровня $HbA_{1c} \geq 6,5\%$

[‡]Различия статистически значимы ($P < 0,05$) по сравнению с плацебо;

[§]Различия статистически значимы ($P < 0,05$) по сравнению с олмесартаном

White WB, et al. Presented at: 22nd Scientific Meeting of the European Society of Hypertension. April 26-29, 2012. London, UK

Эдарби® в сравнении с олмесартаном: эффективность снижения АД по данным суточного мониторирования у пациентов с предиабетом и диабетом (субанализ)



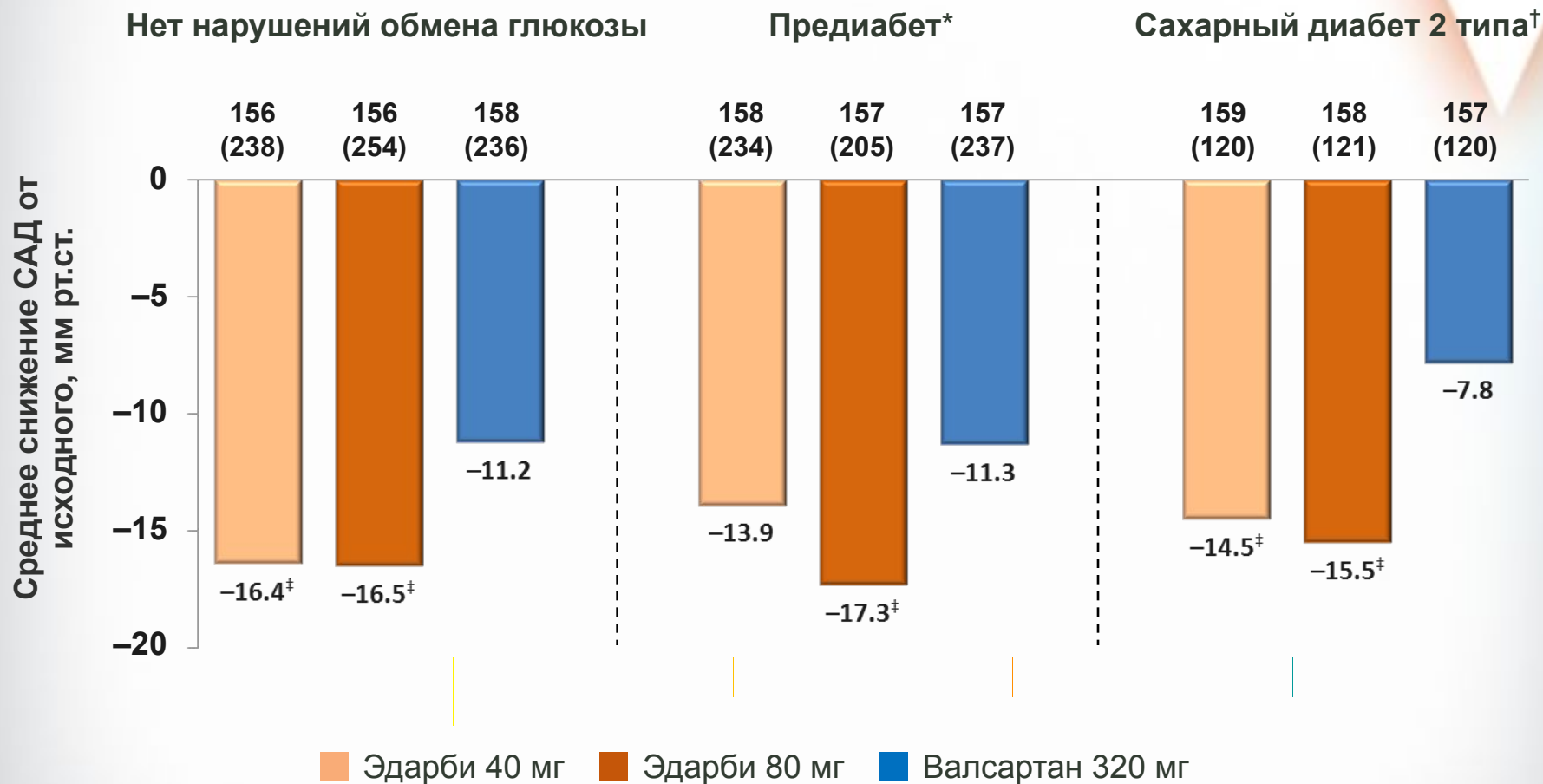
*Предиабет определялся как уровень $HbA_{1c} \geq 5,7\%$, но $< 6,5\%$

[†]Диабет диагностировался на основании повышения уровня $HbA_{1c} \geq 6,5\%$

[‡]Различия статистически значимы ($P < 0,05$) по сравнению с плацебо;

[§]Различия статистически значимы ($P < 0,05$) по сравнению с олмесартаном

Эдарби® в сравнении с валсартаном: эффективность снижения клинического АД у пациентов с предиабетом и диабетом (субанализ)



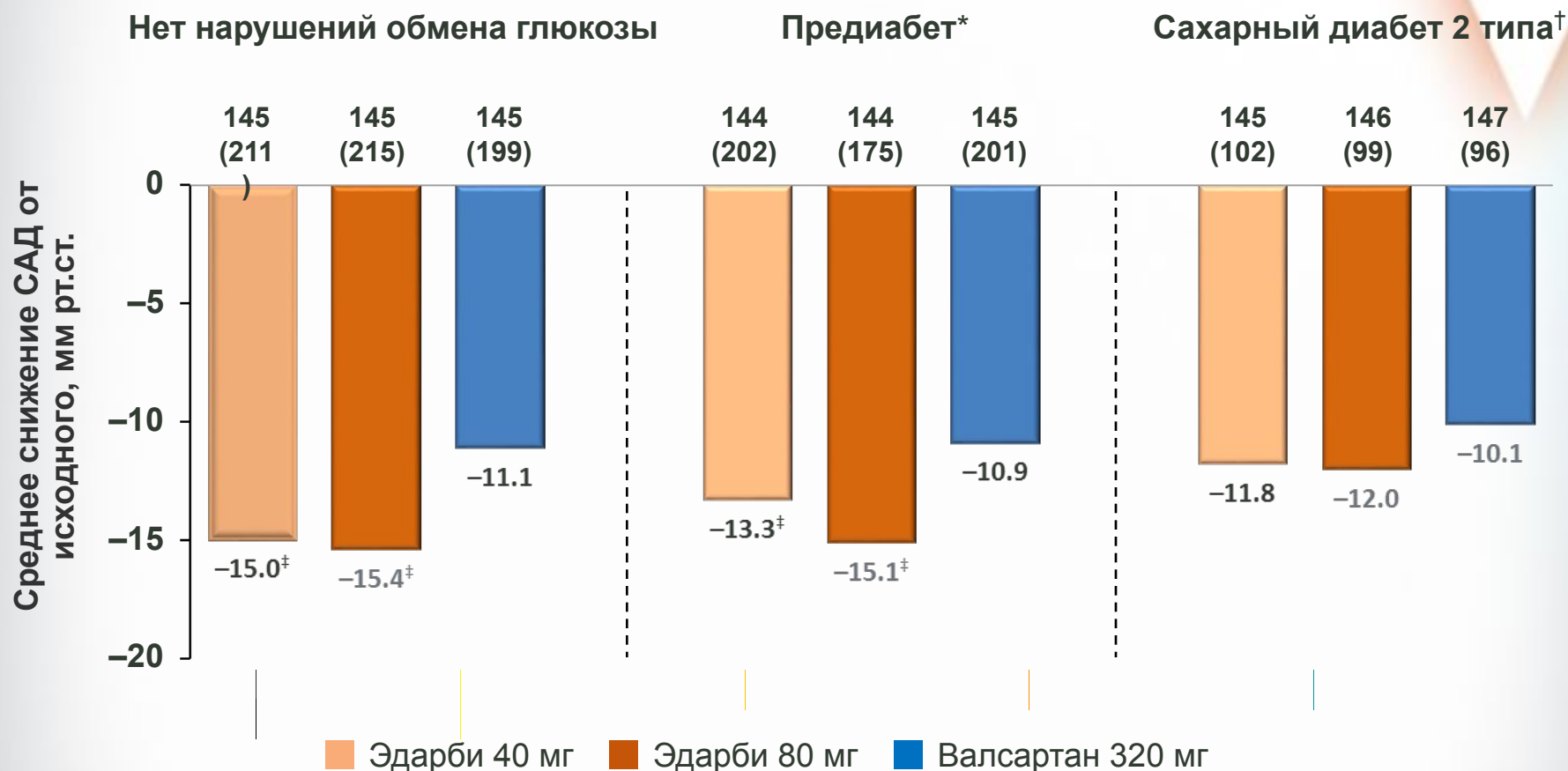
*Предиабет определялся как уровень $HbA_{1c} \geq 5,7\%$ и $< 6,5\%$

†Диабет диагностировался на основании повышения уровень $HbA_{1c} \geq 6,5\%$

‡Различия статистически значимы ($P < 0,05$) по сравнению с валсартаном;

White WB, et al. Presented at: 22nd Scientific Meeting of the European Society of Hypertension. April 26-29, 2012. London, UK

Эдарби® в сравнении с валсартаном: эффективность снижения АД по данным суточного мониторирования у пациентов с предиабетом и диабетом (субанализ)



*Предиабет определялся как уровень $HbA_{1c} \geq 5,7\%$ и $< 6,5\%$

†Диабет диагностировался на основании повышения уровень $HbA_{1c} \geq 6,5\%$

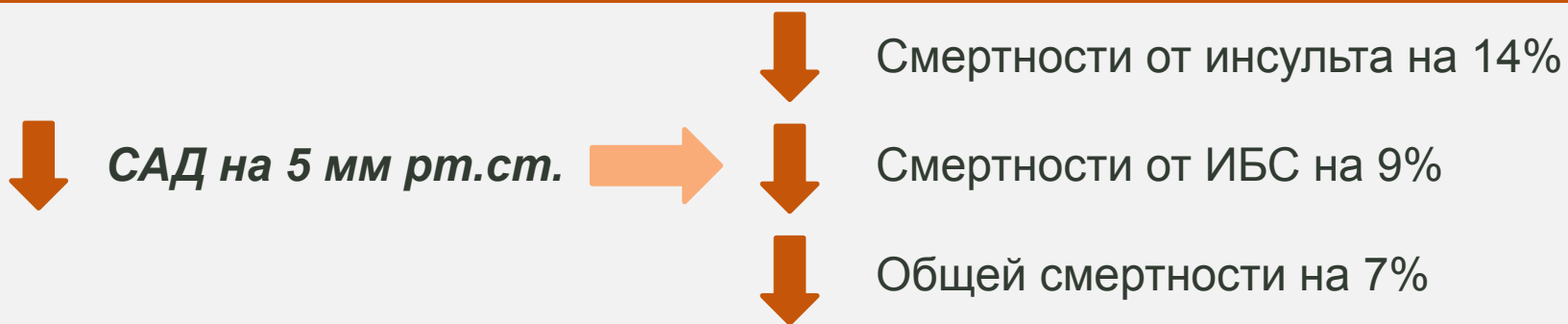
‡Различия статистически значимы ($P < 0,05$) по сравнению с валсартаном;

White WB, et al. Presented at: 22nd Scientific Meeting of the European Society of Hypertension. April 26-29, 2012. London, UK

Связь между снижением АД и прогнозом



Анализ 5 крупных обсервационных исследований показал, что даже небольшое снижение САД приводит к выраженному уменьшению риска сердечно-сосудистых осложнений:¹



Мета-анализ 61 рандомизированного исследования продемонстрировал, что снижение АД даже на 2 мм рт.ст. приводит к уменьшению сердечно-сосудистой смертности:²

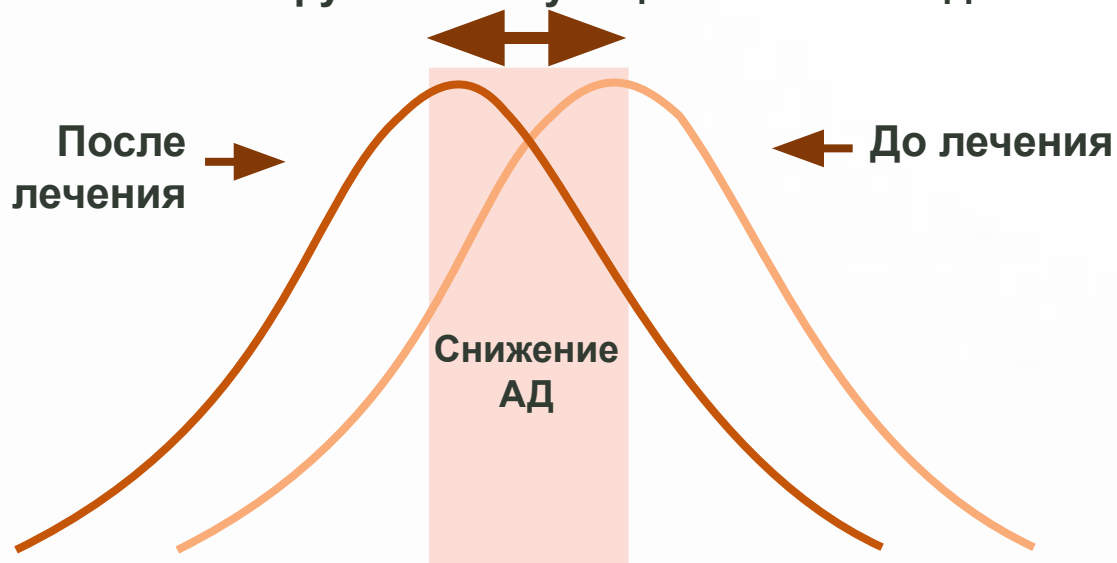


1. Stalmer R. *Hypertension*. 1991;17(Suppl1):I16-I20.
2. Lewington S, et al. *Lancet*. 2002;360:1903-1913.

Потенциальный эффект снижения АД на 2-5 мм рт.ст. на снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний



Мета-анализ 5 крупных популяционных исследований



Снижение САД	Снижение смертности		
	ИБС	Инсульт	Общая
2 мм рт.ст.	4%	6%	3%
3 мм рт.ст.	5%	8%	4%
5 мм рт.ст.	9%	14%	7%



Азилсартана медоксомил:

Метаболические эффекты

Метаболические эффекты блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы



- Повышение чувствительности к инсулину

- Нормализация ионного баланса
- Улучшение кровотока в островках Лангерганса

- Снижение активности симпатической нервной системы
- Улучшение кровотока в скелетных мышцах
- Улучшение передачи сигнала рецепторами инсулина
- Влияние на уровень свободных жирных кислот и на жировую ткань
- Активация PPAR-γ рецепторов

Блокаторы РААС и риск развития сахарного диабета

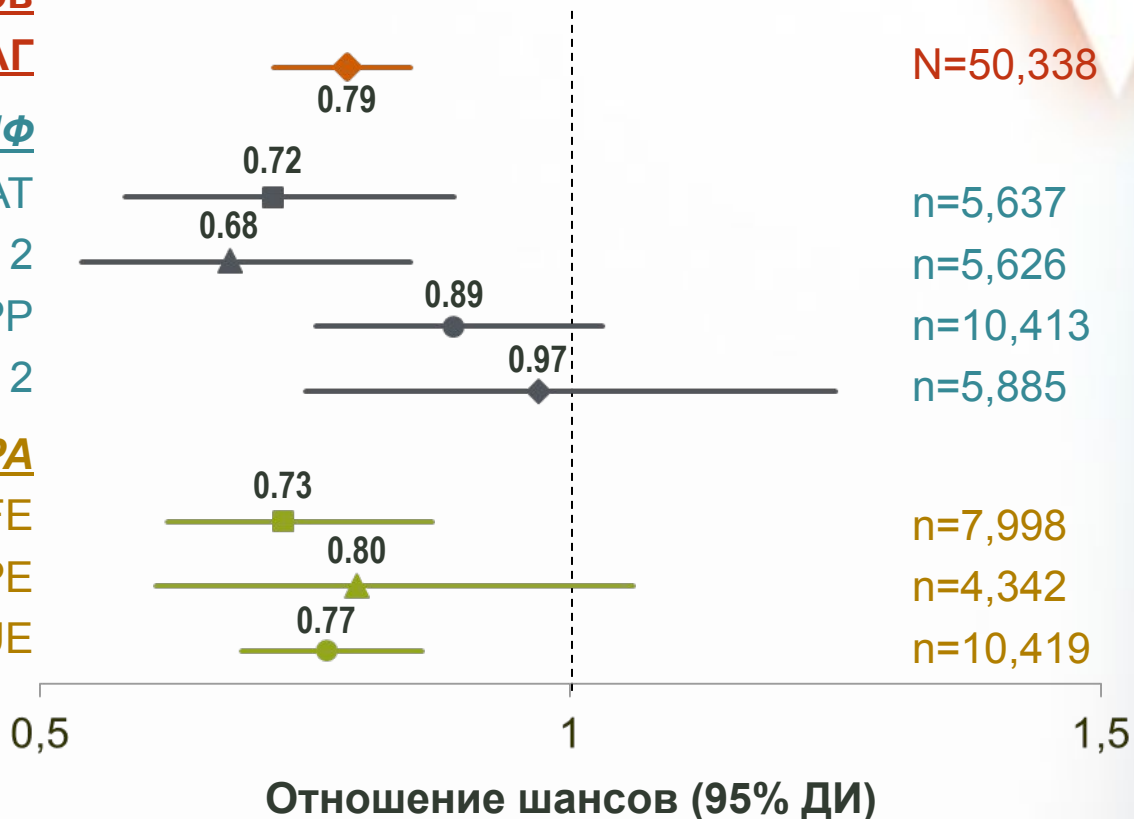


Исследования блокаторов

РААС в лечении АГ

Исследования иАПФ

Исследования АРА

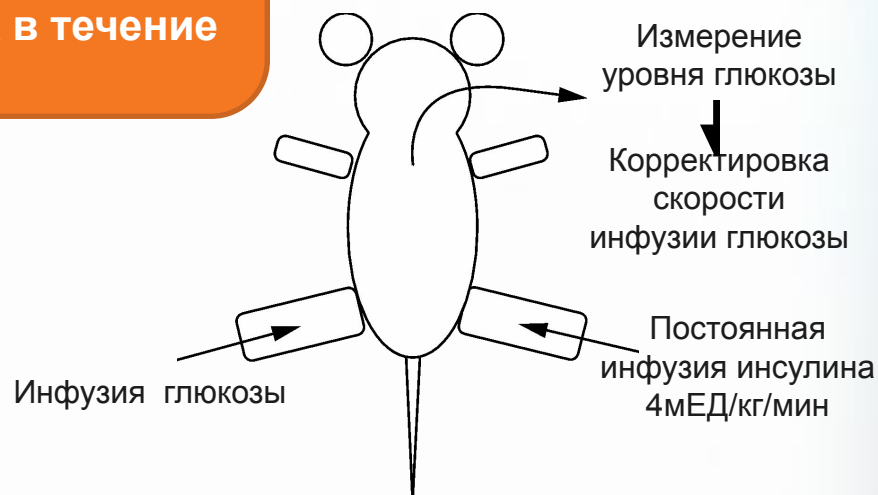
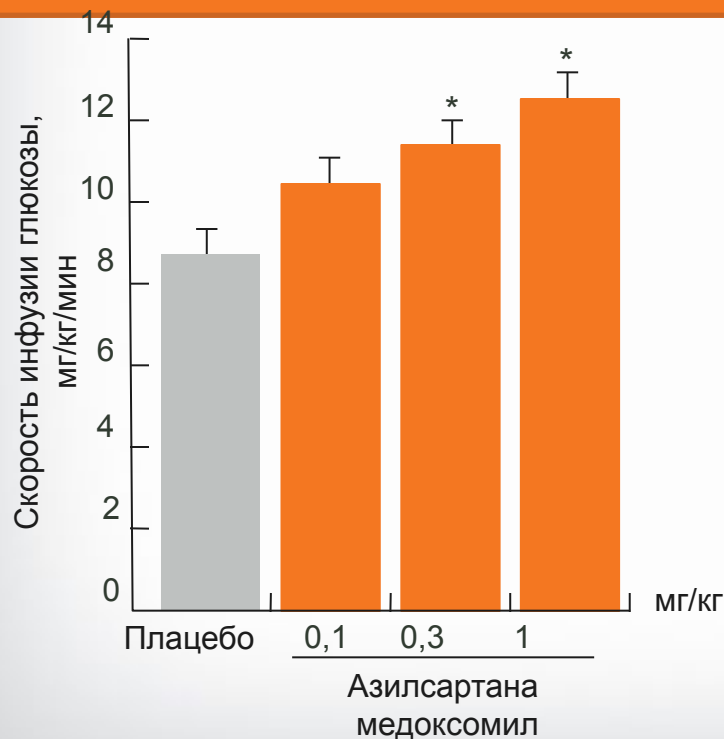


ALLHAT=Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial; ANBP=Australian National Blood Pressure Study; CAPPP=Captopril Prevention Project; LIFE=Losartan Intervention For Endpoint reduction; SCOPE=Study on Cognition and Prognosis in the Elderly; STOP-Hypertension=Swedish Trial in Old Patients with Hypertension; VALUE=Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation
 РААС= ренин-ангиотензин-альдостероновая система и АПФ=ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА= антагонисты рецепторов ангиотензина, ДИ= доверительный интервал

Эдарби®: влияние на чувствительность к инсулину



Влияние азилсартана на чувствительность к инсулину изучалось на модели спонтанно-гипертензивных крыс. Животные были разбиты на контрольную группу и группы лечения азилсартаном в различных дозировках в течение 2 недель

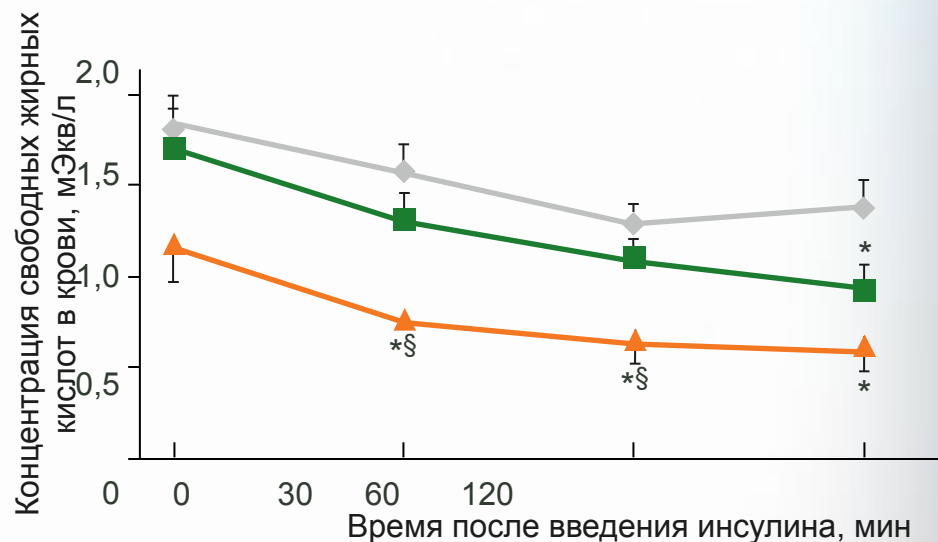
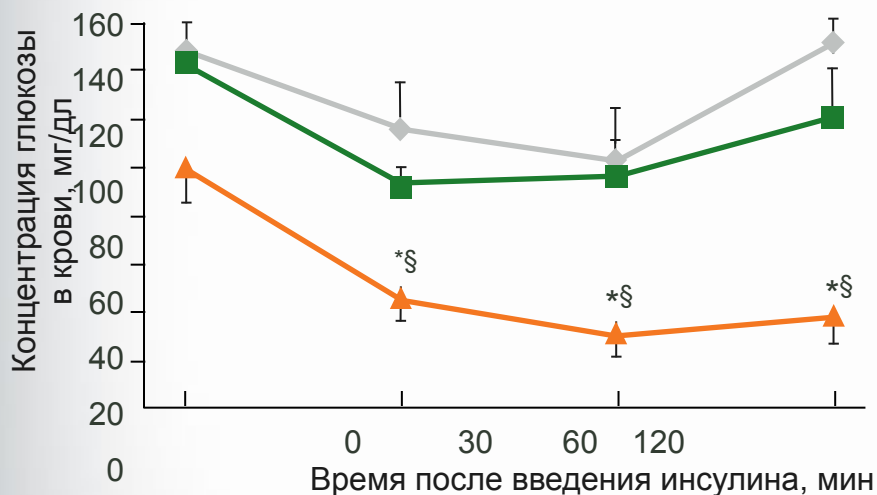


Азилсартана медоксомил повышает чувствительность тканей к инсулину и улучшает поглощение глюкозы

Эдарби®: влияние на чувствительность к инсулину



- В модели сахарного диабета на мышах линии КК-Ау лечение азилсартаном в течение 2 недель привело к повышению чувствительности к инсулину
- На фоне лечения азилсартаном введение инсулина приводило к более выраженному снижению концентрации глюкозы и свободных жирных кислот в крови, чем на терапии кандесартаном и в контрольной группе



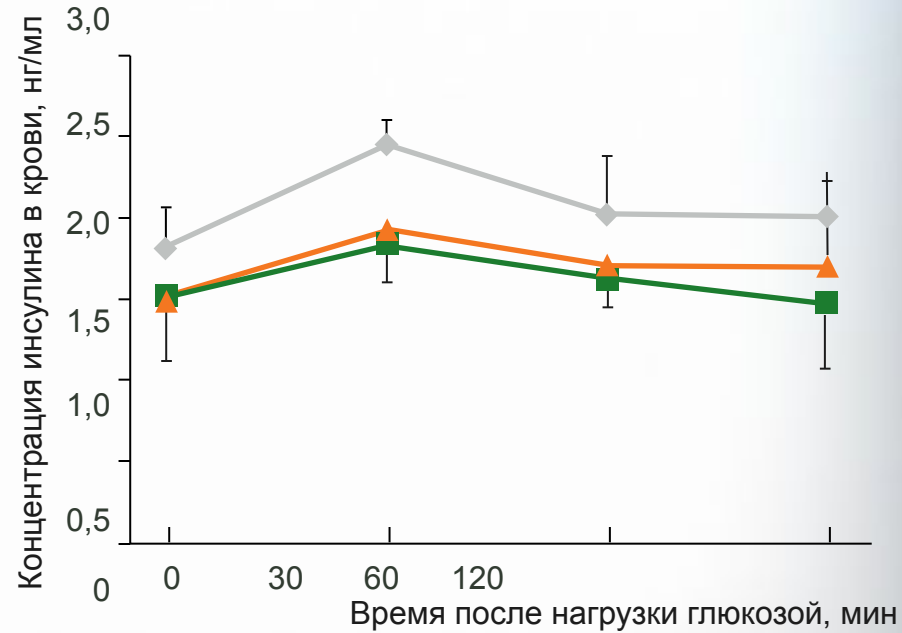
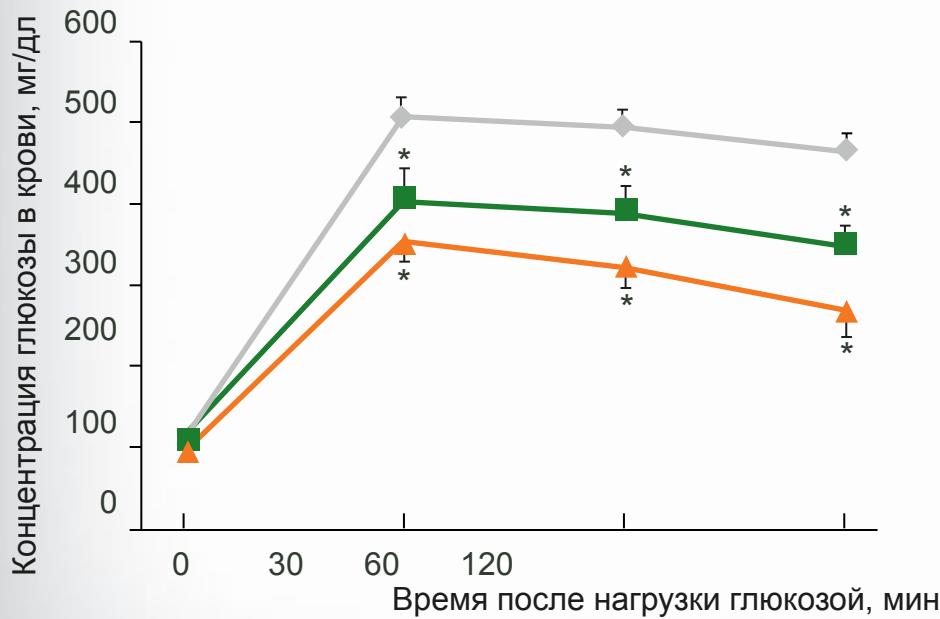
◆ Контроль ■ Кандесартан (6,58 мг/кг/день) ▲ Азилсартан на медоксомил (6,58 мг/кг/день)

* $p < 0,05$ для сравнения с контролем
§ $p < 0,05$ для сравнения с кандесартаном

Эдарби®: влияние на толерантность к глюкозе



- В модели сахарного диабета лечение азилсартаном в течение 2 недель привело к значительному повышению толерантности к глюкозе
- При этом не было отмечено существенного повышения секреции инсулина



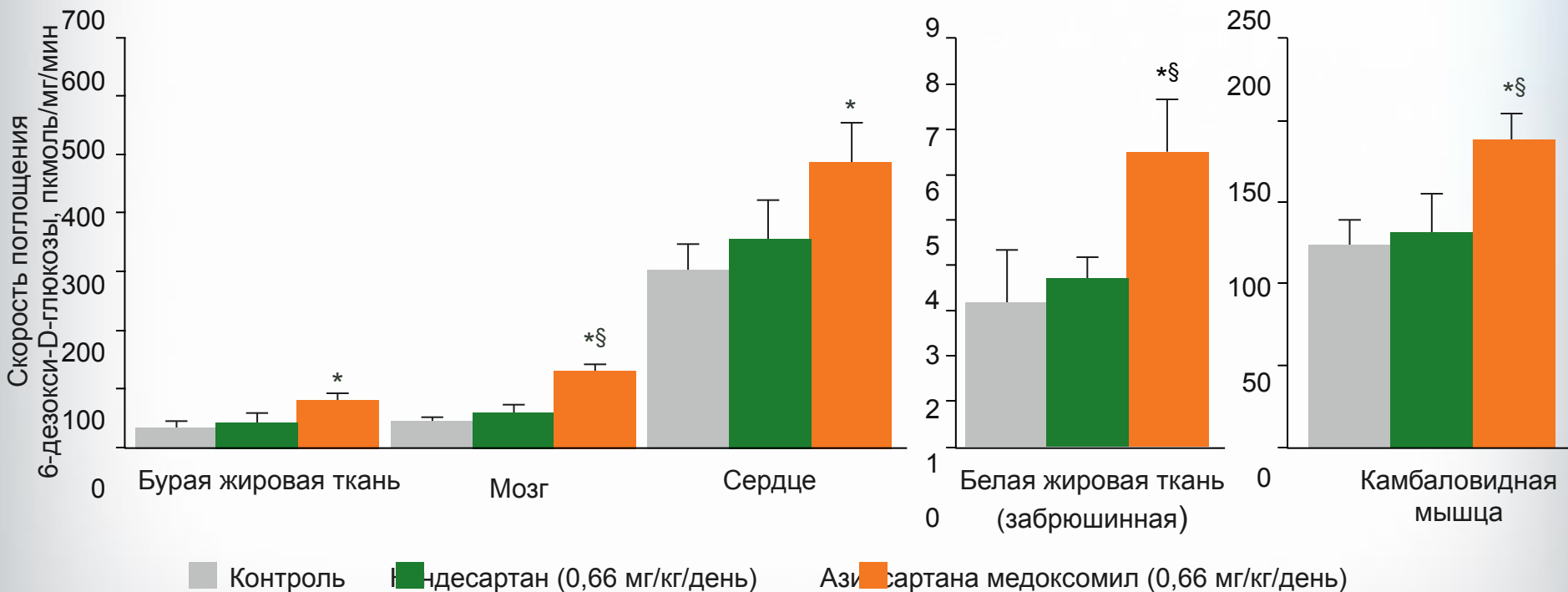
◆ Контроль ■ Канесартан (6,58 мг/кг/день) ▲ Азилсартан (6,58 мг/кг/день) ▲ Азидоксомил (6,58 мг/кг/день)

* $p < 0,05$ для сравнения с контрольной группой

Эдарби®: влияние на поглощение глюкозы различными тканями



- В модели сахарного диабета на мышах линии КК-Ау лечение азилсартаном в течение 2 недель привело к существенному увеличению поглощения глюкозы различными тканями
- Азилсартан оказывал более выраженный эффект, чем кандесартан



*p<0,05 для сравнения с контрольной группой
 §p<0,05 для сравнения с кандесартаном

Iwai M. AJH 2007; 20: 579-586.

Рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом (PPAR-γ): метаболические эффекты



Жировая ткань,
макрофаги, стенка сосудов

PPAR-γ

Уменьшение инсулинорезистентности:

- ↑ поглощение глюкозы скелетными мышцами, жировой тканью и печенью
- ↓ синтез глюкозы печенью

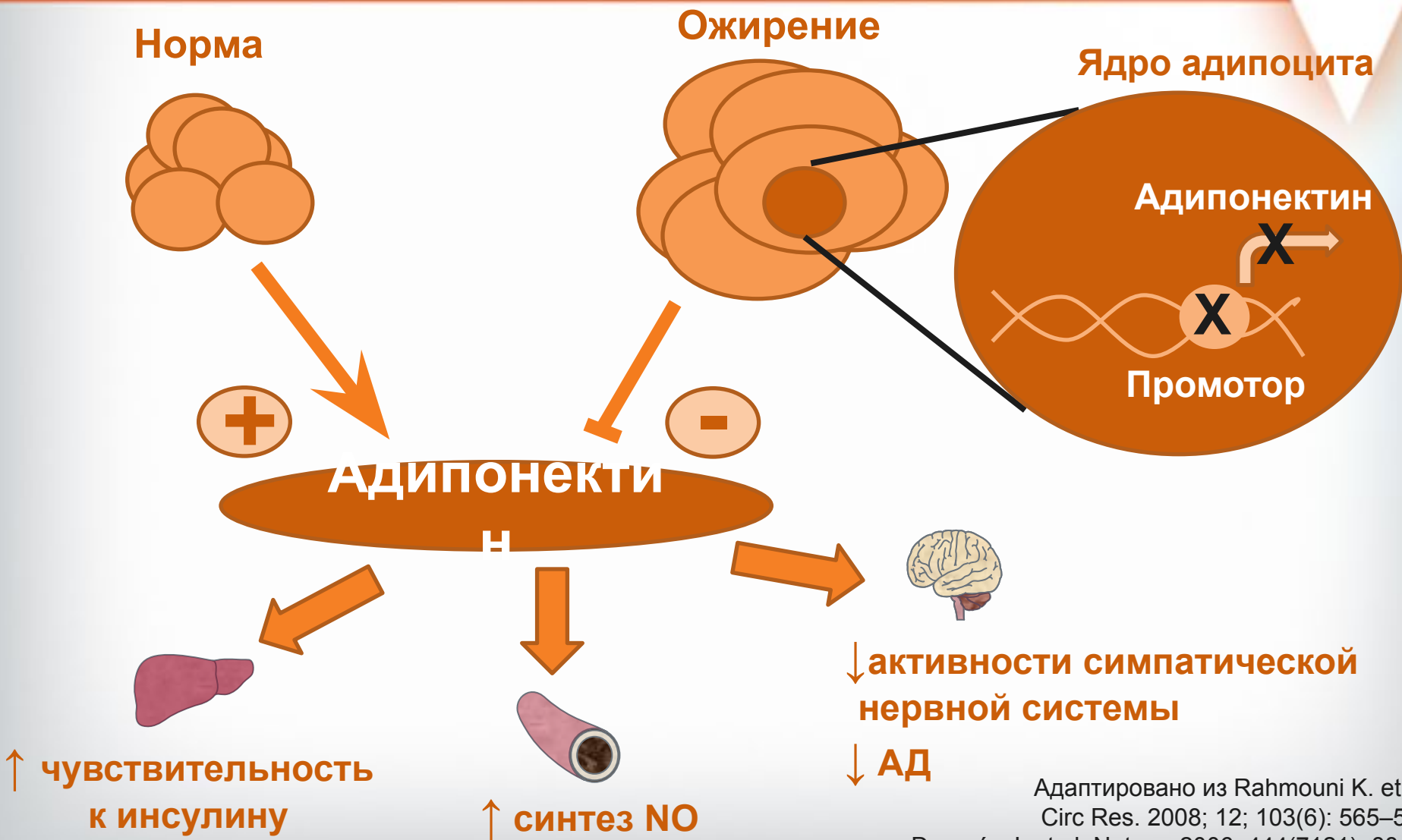
Подавление воспаления и атерогенеза:

- ↓ продукция воспалительных цитокинов
- ↓ синтез молекул клеточной адгезии
- ↑ синтез оксида азота
- ↓ выработка фактора роста фибробластов
- ↑ обратный транспорт холестерина

Нормализация липидного обмена:

- перераспределение свободных жирных кислот из мышц и печени в жировую ткань
- ↑ дифференцировка адипоцитов
- ↑ апоптоз крупных адипоцитов
- ↑ синтез адипонектина

Инсулинорезистентность: роль адипонектина

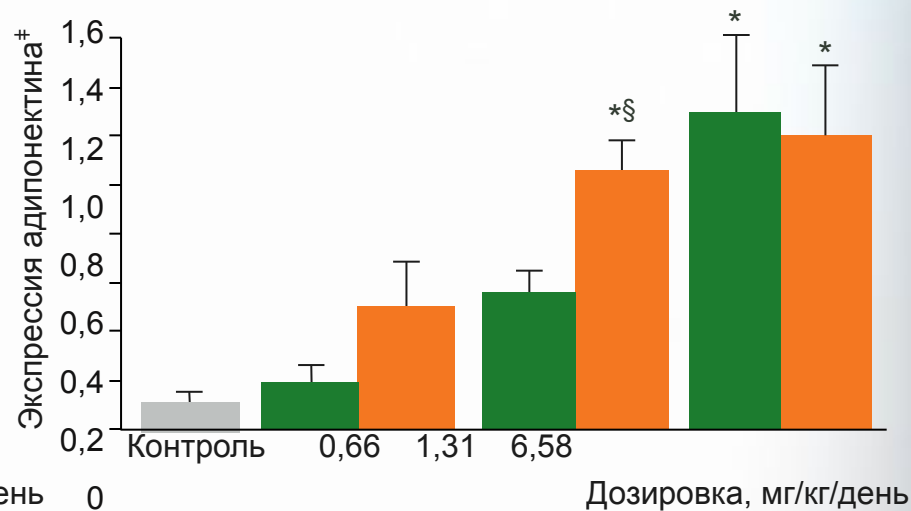
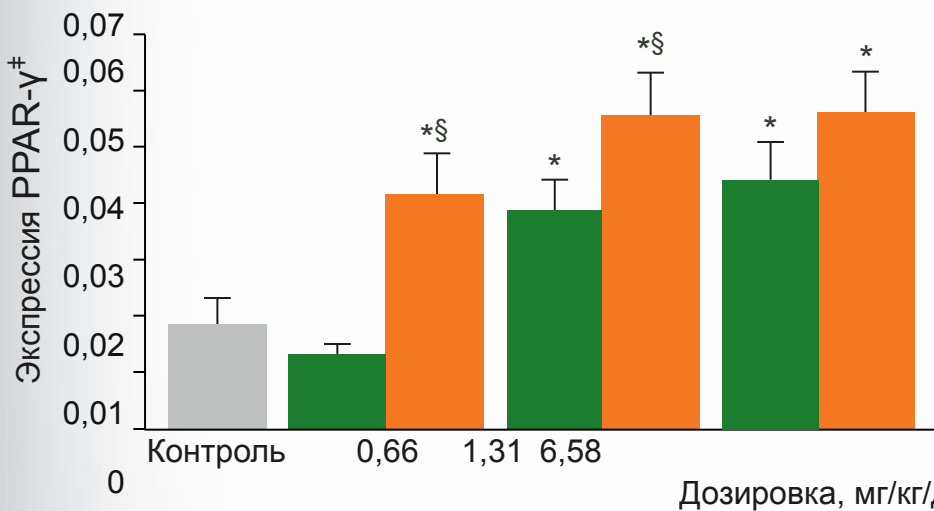


Адаптировано из Rahmouni K. et al.
Circ Res. 2008; 12; 103(6): 565–567
Després J. et al. Nature. 2006; 444(7121): 881–7₃₁

Эдарби®: влияние на экспрессию PPAR-γ и адипонектина



- С помощью ПЦР измерялось количество РНК, соответствующей генам рецепторов PPAR-γ и адипонектина в клетках жировой ткани после лечения азилсартаном в течение 2 недель
- Азилсартан повышал экспрессию и PPAR-γ, и адипонектина



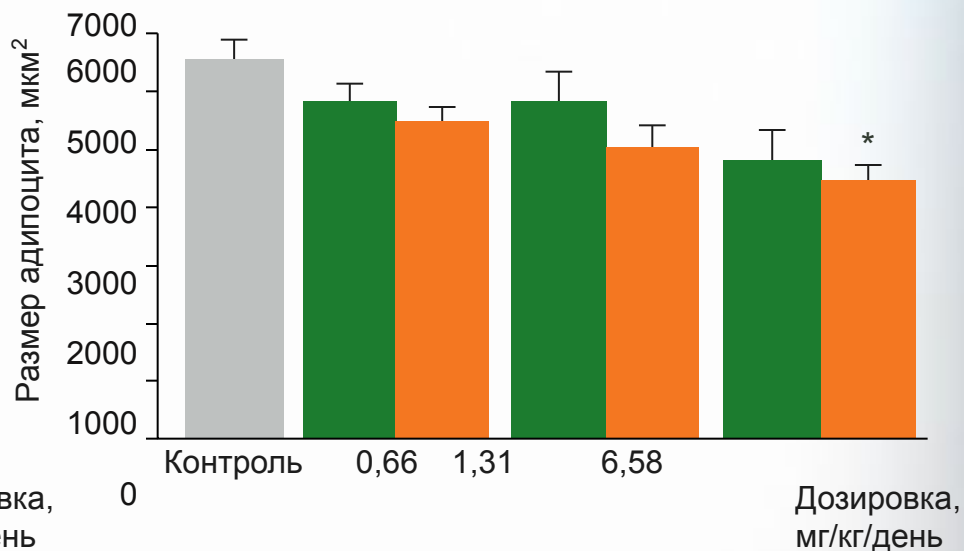
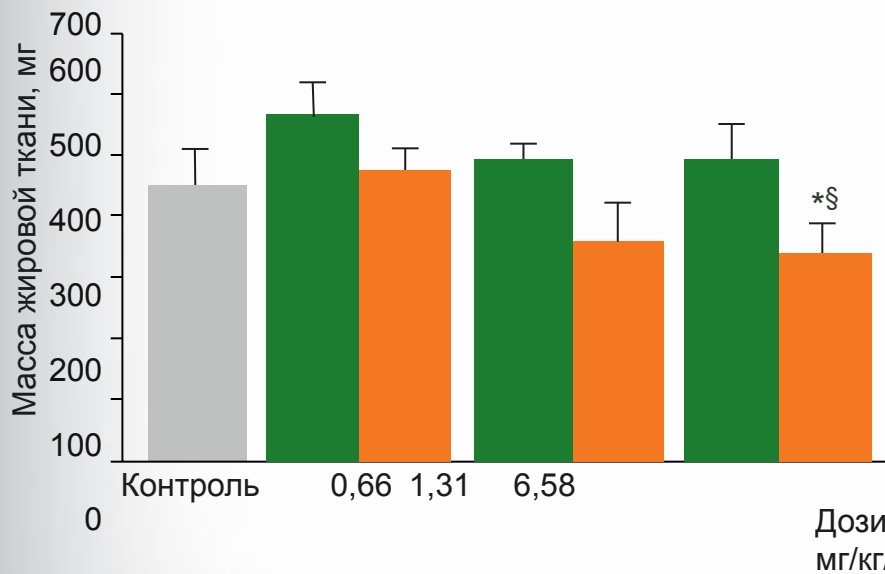
■ Контроль ■ Кандесартан (0,66 мг/кг/день) ■ Азилсартана медоксомил (0,66 мг/кг/день)

* p<0,05 для сравнения с контрольной группой
§ p<0,05 для сравнения с кандесартаном
по сравнению с экспрессией глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы

Эдарби®: влияние на жировую ткань



- В модели сахарного диабета лечение азилсартаном в течение 2 недель привело к снижению массы жировой ткани и размеров адипоцитов
- Азилсартан оказывал более выраженный эффект, чем кандесартан



■ Контроль ■ кандесартан (0,66 мг/кг/день) ■ Азилсартана медоксомил (0,66 мг/кг/день)

*p<0,05 для сравнения с контрольной группой
§p<0,05 для сравнения с кандесартаном

Роль ангиотензина II в прогрессировании хронической болезни почек



• Оксидативный

стресс

- Механический стресс
- Повреждение мезангиальных клеток

↑ Проксимальная клубочковая

давление

↑ Скорость клубочковой

фильтрации

Хроническая болезнь почек

Ангиотензин II

- ↑ Клеточная адгезия
- ↑ Хемотаксис
- ↑ Апоптоз
- ↑ Фактор некроза опухоли
- ↑ Ингибитор активатора плазминогена

инфильтрация макрофагами

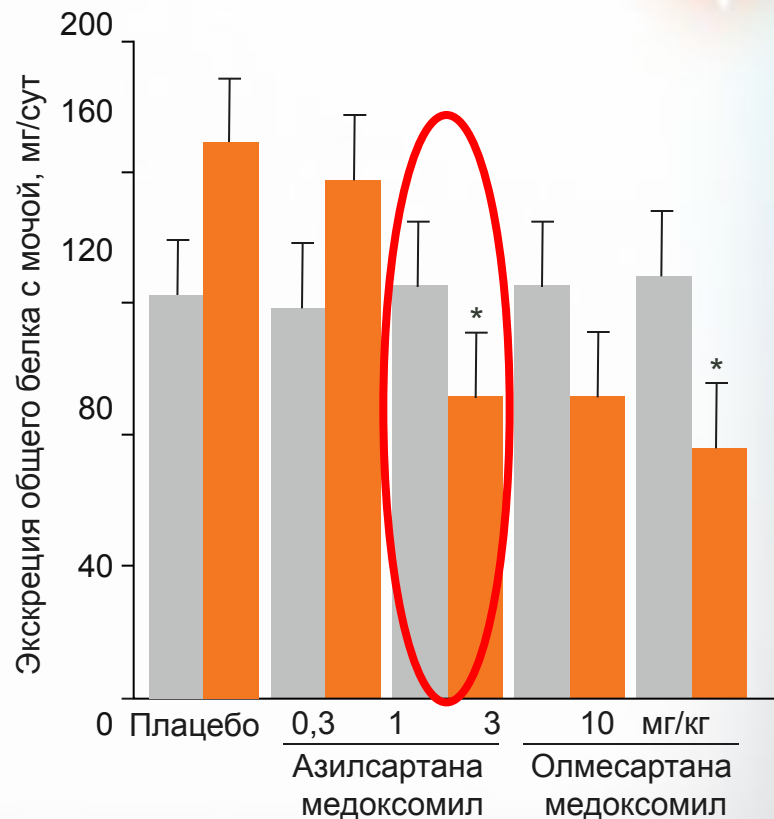
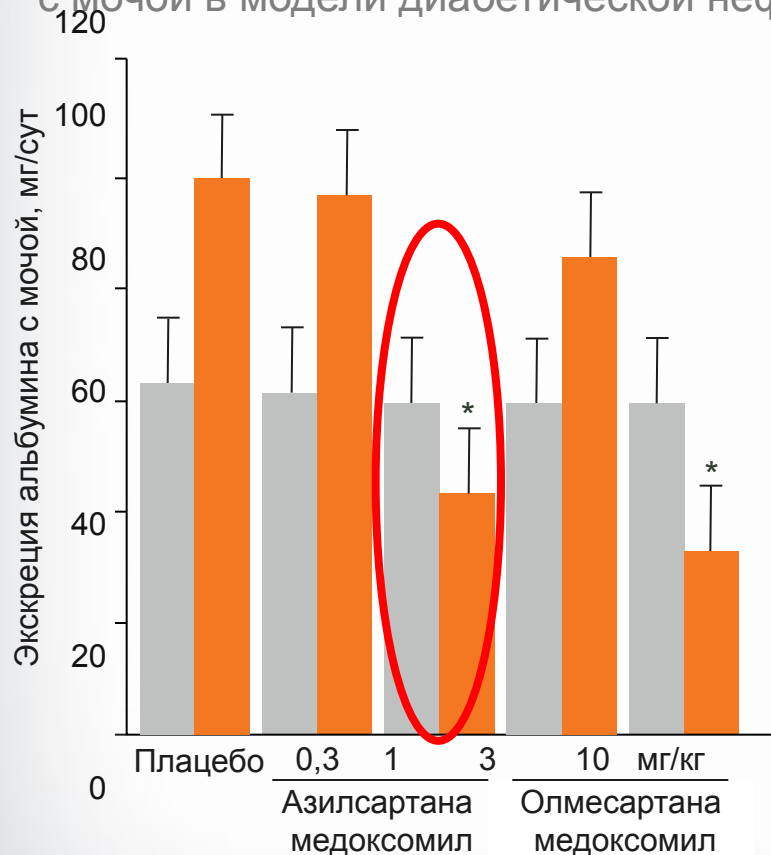
Гибель нефронов

Гломерулосклероз и тубуло-интерстициальный фиброз

Эдарби®: замедление прогрессирования поражения почек



- Азилсартана медоксомил снижает экскрецию общего белка и альбумина с мочой в модели диабетической нефропатии (тучные крысы линии Wistar)



■ До лечения 4 недели лечения

* $p < 0,025$ для сравнения с контрольной группой

Kusumoto K. et al. European Journal of Pharmacology 2011; 669: 84-93.

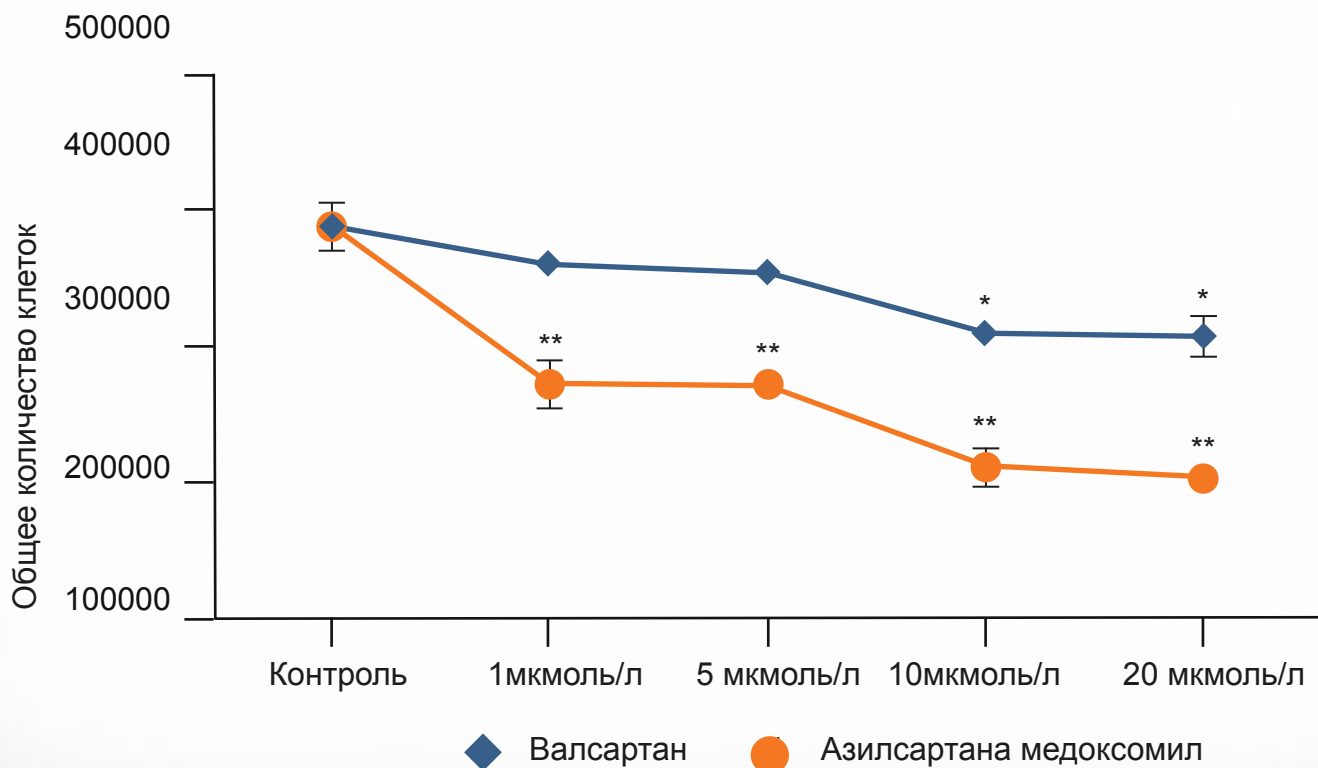
Роль Ангиотензина II в развитии атеросклероза



Эдарби[®]: подавление пролиферации клеток сосудистой стенки



- В исследованиях на культуре клеток азилсартана медоксомил дозозависимо подавлял пролиферацию эндотелиоцитов
- Эффект азилсартана был более выражен, чем валсартана:



* $p < 0,001$ для сравнения с контрольной группой

** $p < 0,001$ для сравнения с валсартаном

Плейотропные эффекты Эдарби®

Заключение



- **Антигипертензивный эффект Эдарби® более выражен у пациентов с АГ:**
 - с предиабетом,
 - сахарным диабетом 2 типа,
 - нон-дипперов
- **Эдарби® обладает рядом дополнительных благоприятных эффектов, помимо снижения АД:**
 - Повышение толерантности к глюкозе и чувствительности тканей к инсулину
 - Повышение экспрессии PPAR-γ и адипонектина
 - Снижение прогрессирования альбуминурии и протеинурии
 - Подавление пролиферации клеток сосудистой стенки