

## Сравнение антигипертензивной эффективности и безопасности нового представителя класса антагонистов рецепторов к ангиотензину II — фимасартана и лозартана при артериальной гипертензии 1–2 степени

Н. Э. Звартау<sup>1</sup>, А. О. Конради<sup>1</sup>, Е. В. Корнева<sup>2</sup>,  
Н. А. Бессонова<sup>3</sup>, С. А. Болдуева<sup>4</sup>, Л. П. Егорова<sup>5</sup>,  
В. В. Езип<sup>6</sup>, Б. М. Голощекин<sup>7</sup>, С. Ю. Марцевич<sup>8</sup>,  
С. С. Сайганов<sup>4</sup>, З. С. Шогенов<sup>9</sup>, Ж. Д. Кобалава<sup>10</sup>,  
А. Ю. Вишневский<sup>11</sup>, К. Н. Зражевский<sup>12</sup>,  
Н. Ю. Хозяинова<sup>2</sup>, М. Ю. Самсонов<sup>2</sup>

**Контактная информация:**  
Хозяинова Наталья Юрьевна,  
ЗАО «Р-Фарм», Ленинский пр.,  
д. 111 Б, Москва, Россия, 119421.  
Факс: +7(495)956–79–38.  
Тел.: +7(495)956–79–37.  
E-mail: khozyainova@rpharm.ru

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Закрытое акционерное общество «Р-Фарм», Москва, Россия

<sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 28», Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>5</sup> Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>6</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Консультативно-диагностический центр № 85», Санкт-Петербург, Россия

<sup>7</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 15», Санкт-Петербург, Россия

<sup>8</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>9</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 81» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

<sup>10</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

*Статья поступила в редакцию  
15.02.16 и принята к печати 31.03.16.*

<sup>11</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения  
«Городская Покровская больница», Санкт-Петербург, Россия

<sup>12</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения  
«Городская больница № 38 имени Н. А. Семашко»,  
Санкт-Петербург, Россия

---

---

## Резюме

**Цель исследования.** В 13 исследовательских центрах проведено многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование III фазы антигипертензивной эффективности и безопасности антагонистов рецепторов к ангиотензину II фимасартана и лозартана в параллельных группах у амбулаторных взрослых пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 1–2 степени через 12 недель терапии.

**Материалы и методы.** В исследование включались пациенты со средним систолическим артериальным давлением (САД) в положении сидя  $\geq 140$  мм рт. ст. и  $\leq 179$  мм рт. ст.; ранее получавшие лечение больные должны были пройти период «отмывки». Стартовая доза фимасартана составляла 60 мг, лозартана — 50 мг; при САД  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или диастолическом артериальном давлении (ДАД)  $\geq 90$  мм рт. ст. через 4 и 8 недель от начала терапии дозы увеличивались до 120 и 100 мг соответственно. Первичным критерием эффективности являлось изменение среднего САД (в положении сидя) через 12 недель терапии по сравнению с исходным уровнем с демонстрацией «не худшей» эффективности фимасартана (величина незначимых различий была задана на уровне 5,5 мм рт. ст.) **Результаты.** В популяцию для оценки эффективности и безопасности вошло 179 рандомизированных пациентов: 89 в группе терапии фимасартаном и 90 — в группе лозартана. Группы не различались по основным параметрам, включая демографические данные и характеристики АГ. Через 12 недель терапии среднее значение САД в группе фимасартана составило  $127,7 \pm 8,0$  мм рт. ст. ( $-25,2 \pm 8,6$  мм рт. ст. по сравнению с исходными значениями), в группе лозартана —  $127,6 \pm 5,6$  мм рт. ст. ( $-24,3 \pm 7,8$  мм рт. ст. по сравнению с исходными значениями). Различия в средней степени снижения САД между группами составили  $-0,18 \pm 1,00$  ( $p = 0,390$ ), верхняя граница 95% доверительного интервала была равна 1,47 мм рт. ст., что позволило подтвердить первичный критерий эффективности. Подтверждения «не худшей» эффективности фимасартана были получены и при оценке вторичных критериев динамики САД и ДАД по визитам исследования и количеству ответивших на лечение больных. Профили безопасности фимасартана и лозартана оказались сопоставимыми. **Выводы.** Фимасартан хорошо переносится, безопасен и обеспечивает сопоставимое с лозартаном снижение уровня артериального давления у амбулаторных пациентов с АГ 1–2 степени.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, антагонисты рецепторов к ангиотензину II, сравнительная эффективность, эффективность и безопасность, сравнительное исследование

*Для цитирования:* Звартау Н. Э., Конради А. О., Корнева Е. В., Бессонова Н. А., Болдуева С. А., Егорова Л. П., Езип В. В., Голощекин Б. М., Марцевич С. Ю., Сайганов С. С., Шогенов З. С., Кобалава Ж. Д., Вишневский А. Ю., Зражевский К. Н., Хозяинова Н. Ю., Самсонов М. Ю. Сравнение антигипертензивной эффективности и безопасности нового представителя класса антагонистов рецепторов к ангиотензину II — фимасартана и лозартана при артериальной гипертензии 1–2 степени. Артериальная гипертензия. 2016;22(2):204–216. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-2-204-216.

## Efficacy and safety of fimasartan, a new angiotensin-receptor blocker, compared to losartan in mild-to-moderate hypertension

N. E. Zvartau<sup>1</sup>, A. O. Konradi<sup>1</sup>, E. V. Korneva<sup>2</sup>,  
N. A. Bessonova<sup>3</sup>, S. A. Boldueva<sup>4</sup>, L. P. Egorova<sup>5</sup>,  
V. V. Esip<sup>6</sup>, B. M. Goloshchekin<sup>7</sup>, S. Yu. Martsevich<sup>8</sup>,  
S. S. Sayganov<sup>4</sup>, Z. S. Shogenov<sup>9</sup>, Zh. D. Kobalava<sup>10</sup>,  
A. Yu. Vishnevskiy<sup>11</sup>, K. N. Zrazhevskiy<sup>12</sup>,  
N. Yu. Khozyainova<sup>2</sup>, M. Yu. Samsonov<sup>2</sup>

### Corresponding author:

Natalya Yu. Khozyainova,  
JSC «R-Pharm», 111B Leninsky avenue,  
Moscow, 119421 Russia.  
Phone: +7 (495)956-79-37.  
Fax: +7 (495)956-79-38.  
E-mail: khozyainova@rpharm.ru

<sup>1</sup> V. A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre,  
St Petersburg, Russia

<sup>2</sup> JSC «R-Pharm», Moscow, Russia

<sup>3</sup> City Hospital № 28, St Petersburg, Russia

<sup>4</sup> North-Western State Medical University named  
author I. I. Mechnikov, St Petersburg, Russia

<sup>5</sup> First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,  
St Petersburg, Russia

<sup>6</sup> Consultative and Diagnostic Centre № 85,  
St Petersburg, Russia

<sup>7</sup> City Hospital № 15, St Petersburg, Russia

<sup>8</sup> Department of Preventive Pharmacology, State Research  
Center for Preventive Medicine, St Petersburg, Russia

<sup>9</sup> Municipal Hospital № 81, Moscow, Russia

<sup>10</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

<sup>11</sup> Pokrovskaya City Hospital, St Petersburg, Russia

<sup>12</sup> Hospital № 38 named author Semashko NA,  
St Petersburg, Russia

Received 15 February 2016;  
accepted 31 March 2016.

### Abstract

**Background.** A phase III multicenter open-label randomized comparative trial on antihypertensive efficacy and safety of fimasartan and losartan in parallel groups for adult outpatients with arterial hypertension (AH) 1–2 grade during 12 weeks of therapy was performed in 13 investigational sites of Russia. **Design and methods.** The study included patients with mean systolic blood pressure (SBP) in the sitting position  $\geq 140$  mm Hg and  $\leq 179$  mm Hg, previously treated patients underwent a «wash-out» period. The starting therapy was fimasartan 60 mg per day or losartan 50 mg per day, in case blood pressure was maintained at the level SBP  $\geq 140$  mm Hg and/or diastolic blood pressure (DBP)  $\geq 90$  mm Hg at 4 and 8 weeks of therapy the doses were increased up to 100 and 120 mg, respectively. Primary end-point was change from baseline in “office” sitting SBP at week 12 that was intended to show a “non-inferior” fimasartan efficiency (non-significant difference was set at 5,5 mm Hg). **Results.** Altogether 179 patients were randomized either to fimasartan (n = 89) or losartan (n = 90) groups. There were no differences between groups by demographic data and the characteristics of hypertension. After 12 weeks of treatment, mean SBP was  $127,7 \pm 8,0$  mm Hg ( $-25,2 \pm 8,6$  mm Hg compared with baseline) in group fimasartan and  $127,6 \pm 5,6$  mm Hg ( $-24,3 \pm 7,8$  mm Hg compared with baseline) in losartan group. The mean change in SBP was  $-0,18 \pm 1,00$  mm Hg ( $p = 0,390$ ), the upper limit of the 95% confidence interval was equal to 1,47 mm Hg that confirms the primary criterion of effectiveness. “Non-inferior” fimasartan efficiency was confirmed by the secondary criteria — the change in SBP and DBP at follow-up visits and the response rate.

Safety profiles of fimasartan and losartan were comparable. **Conclusions.** Fimasartan is well tolerated, safe and provides similar to losartan BP lowering effect in outpatient population.

**Key words:** arterial hypertension, angiotensin II receptor blockers, comparative efficacy, efficacy and safety, comparative trial

*For citation: Zvartau NE, Konradi AO, Korneva EV, Bessonova NA, Boldueva SA, Egorova LP, Esip VV, Goloshchekin BM, Martsevich SYu, Sayganov SS, Shogenov ZS, Kobalava ZhD, Vishnevskiy AYu, Zrazhevskiy KN, Khozyainova NYu, Samsonov MYu. Efficacy and safety of fimasartan, a new angiotensin-receptor blocker, compared to losartan in mild-to-moderate hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(2):204–216. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-2-204-216.*

## Введение

Антагонисты рецепторов к ангиотензину II (сартаны) появились в арсенале средств для лечения артериальной гипертензии (АГ) лишь в середине 90-х годов прошлого столетия, но на сегодняшний день уже относятся к основным классам антигипертензивных препаратов в рекомендациях всех международных авторитетных сообществ и часто используются как препараты первой линии терапии АГ наряду с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента [1–2]. Это не удивительно, так как роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний не вызывает сомнений, а препараты, влияющие на ее активность, занимают широкую нишу в лечении кардиальных патологий. В многочисленных исследованиях была доказана великолепная антигипертензивная эффективность сартанов, положительное влияние на органы-мишени и прогноз [3–6]. Кроме того, сартаны обладают одним неоспоримым преимуществом перед близким по действию классом препаратов — ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента: лучшей переносимостью [7]. Компанией «Бориунг Фармасьютикал Ко. Лтд» (Республика Корея) был разработан новый представитель класса сартанов — фимасартан (Канарб). Препарат с 2010 года разрешен к применению в Корее для лечения больных АГ и по результатам клинических исследований показал сравнимую безопасность с другими представителями данного класса [8–9], несколько более выраженное снижение уровня артериального давления (АД) по сравнению с лозартаном [8] и сопоставимую с валсартаном 24-часовую антигипертензивную эффективность [9]. Для оценки эффективности и безопасности в российской популяции проводилось предрегистрационное многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование III фазы антигипертензивной эффективности и безопасности препаратов Канарб (фимасартан), производства «Бориунг Фармасьютикал Ко. Лтд» (Республика Корея), таблетки 60/120 мг в сутки, и Козаар (лозартан), производства «Мерк Шарп и Доум Б. В.» (Нидерланды), таблетки 50/100 мг в сутки в парал-

лельных группах у амбулаторных взрослых пациентов с АГ 1–2 степени через 12 недель терапии в 13 исследовательских центрах России. Дополнительно в одном из центров проводилась оценка фармакокинетических параметров после однократного приема фимасартана, результаты данного анализа были представлены ранее [10].

## Материалы и методы

### Популяция исследования

В исследование включались пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 75 лет, у которых с момента постановки диагноза первичной АГ 1–2 степени прошло не менее трех месяцев, и соответствующие следующим критериям на визите скрининга: среднее систолическое артериальное давление (САД) в положении сидя  $\leq 179$  мм рт. ст. для больных, ранее никогда не получавших антигипертензивную терапию, или  $140 \leq \text{САД} \leq 179$  мм рт. ст. для пациентов, получающих лечение, но только при условии безопасности и пользы от его отмены и перевода на исследуемую терапию; отрицательный тест на беременность у женщин репродуктивного возраста. Пациенты, которым требовался «период отмывки» от предшествующей антигипертензивной терапии, должны были соответствовать дополнительным критериям на визите рандомизации:  $\text{САД} \geq 140$  мм рт. ст. и  $\leq 179$  мм рт. ст., отрицательный тест на беременность у женщин репродуктивного возраста. В исследование не включались пациенты: с АГ 3 степени; при необходимости приема более одного антигипертензивного препарата; со вторичной АГ (стеноз почечной артерии, первичный гиперальдостеронизм и так далее); с известной гиперчувствительностью или противопоказаниями к назначению исследуемых препаратов; с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями (включая клапанную патологию и кардиомиопатию); с почечной недостаточностью (снижение клиренса креатинина, рассчитанного по формуле Кокрофта-Голта, менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени и/или повышением уровня трансаминаз — аспаргатаминотрансферазы (АСТ) и/или аланинаминотрансферазы (АЛТ), в два раза

и более превышающего верхнюю границу нормы); с вирусом иммунодефицита человека, гепатитами В и/или С, сифилисом в анамнезе; с неконтролируемым сахарным диабетом ( $Hb_{A1c} > 7\%$ ); с тяжелыми системными или онкологическими заболеваниями; лица, употребляющие наркотики, страдающие алкоголизмом, психическими заболеваниями; с генетическими заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, врожденная недостаточность лактазы или синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы; с клинически значимыми отклонениями лабораторных показателей; беременные, кормящие грудью или не использующие адекватных методов контрацепции.

#### *Дизайн исследования*

Данное исследование проводилось в рамках процедуры регистрации лекарственного препарата Канарб (фимасартан), производства Бориунг Фармасьютикал Ко. Лтд (Республика Корея) в Российской Федерации. Исследование было проведено в соответствии с требованиями законодательства Российской Федерации и этическими принципами.

По методологии это было многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование III фазы в параллельных группах; в качестве препарата сравнения был выбран Козаар (лозартан) — один из наиболее хорошо изученных и широко применяемых в Российской Федерации препаратов из класса антагонистов рецепторов к ангиотензину II [11].

Исследование включало три этапа (периода): скрининг (до 14 дней), лечение (12 недель), наблюдение (4 недели). Длительность периода скрининга зависела от предшествующей антигипертензивной терапии — пациенты, получающие лечение, должны были пройти «период отмывки» (7 дней без приема любых антигипертензивных препаратов), при необходимости ему предшествовал период снижения дозы (не более 7 дней).

После скрининга следовал 12-недельный период терапии, в котором пациентам в соответствии с рандомизацией назначался либо фимасартан, либо лозартан. Начальные дозы фимасартана и лозартана составляли соответственно 60 и 50 мг. Препарат рекомендовалось принимать перорально, однократно в сутки утром, по возможности в одно и то же время, за исключением дней визита в исследовательский центр, так как оценка клинической эффективности и безопасности проводилась на следующее утро после приема препарата (на каждом визите уровень АД измерялся в соответствии с рекомендованной процедурой с использованием предоставленного сертифицированного механического тонометра

после 5 минут отдыха). АД измерялось трижды с интервалом не менее минуты, регистрировалось среднее из трех измерений. В дни визита препарат принимался в исследовательском центре после проведения запланированных процедур. Дозы препаратов могли быть увеличены до 120 и 100 мг соответственно в следующих случаях: по результатам оценки состояния пациента при телефонном контакте через 2 недели от начала лечения (при необходимости пациент мог быть приглашен на внеплановый визит для коррекции терапии); при уровне САД  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД)  $\geq 90$  мм рт. ст. на плановых визитах через 4 и 8 недель от начала терапии.

На протяжении всего исследования были запрещены к приему следующие лекарственные препараты: любые другие антигипертензивные препараты; лекарственные препараты, которые могли повлиять на оценку эффективности, включая регулярный прием нестероидных противовоспалительных средств, вазодилататоров, трициклических антидепрессантов и так далее (разрешались препараты для лечения глаукомы без изменения дозы на протяжении всего исследования, ацетилсалициловая кислота в дозе 50–325 мг в сутки); транквилизаторы, седативные, снотворные препараты, нейролептики; калийсодержащие добавки; препараты лития; стероидные гормоны (за исключением лекарственных форм для местного применения), адренокортикотропный гормон; кетоконазол; препараты, ингибирующие OATP1 B1-переносчик.

После завершения периода лечения пациенты наблюдались в течение еще 4 недель; при этом они получали назначенную врачом-исследователем антигипертензивную терапию.

#### *Оценка эффективности*

Первичным критерием эффективности являлось изменение среднего САД (в положении сидя) через 12 недель терапии по сравнению с исходным уровнем с демонстрацией «не худшей» эффективности фимасартана по сравнению с лозартаном в качестве активного контроля.

Вторичные критерии эффективности включали: изменение среднего САД (в положении сидя) через 4 и 8 недель терапии по сравнению с исходным уровнем; изменение ДАД (в положении сидя) через 4, 8 и 12 недель терапии по сравнению с исходным уровнем; определение доли пациентов, ответивших на терапию через 12 недель лечения (ответ на терапию определялся при среднем САД в положении сидя  $< 140$  мм рт. ст. или при условии, что снижение среднего САД составляет  $> 10\%$  от исходного уровня).

*Оценка безопасности*

Параметры безопасности включали: результаты клинической оценки на каждом визите (физикальное обследование с осмотром по системам и органам, с измерением жизненно важных показателей — АД, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания и температуры тела); данные электрокардиографии (на визите скрининга, рандомизации и через 12 недель терапии с оценкой частоты сердечных сокращений и длительности интервалов: PQ, QT, QTc и QRS); лабораторные показатели определялись на каждом визите, кроме завершающего визита в периоде наблюдения, натошак, включали клинический и биохимический анализ крови (с оценкой липидного спектра исходно и при завершении лечения), общий анализ мочи с расчетом скорости клубочковой фильтрации по модифицированной формуле Кокрофта-Голта, анализ мочи на беременность у женщин репродуктивного возраста); количество пациентов (%), которым потребовалось снижение дозы или отмена исследуемого препарата из-за развития побочных эффектов; нежелательные явления, включая серьезные, которые регистрировались с момента включения пациента в исследование и до его окончания.

*Расчет размера выборки*

Расчеты проводились вручную и были воспроизведены в валидизированном статистическом пакете «Stata 12» с использованием модуля *ssi*. Опираясь на опубликованные результаты клинического исследования III фазы [8], для настоящего исследования использовали ледующие исходные данные: 1) исследование должно было проводиться как «non-inferiority trial», то есть эффект исследуемого препарата должен отличаться от эффекта препарата сравнения не более чем на величину незначимых отличий. Последняя была определена как половина различий между эффектом плацебо, составляющим для САД 7 мм рт. ст. [12], и величиной эффекта фимасартана — 18 мм рт. ст. [8], то есть 5,5 мм рт. ст.; 2) величина стандартного отклонения САД у пациентов, принимавших фимасартан, составляла 13 мм рт. ст. [8]. Для расчета объема выборки в каждой группе использовалась специальная формула [13] — при статистической значимости 5% и достижения необходимой мощности 80% в исследование требовалось включить не менее 140 пациентов (по 70 пациентов в каждой группе). С учетом ожидаемого досрочного выбывания пациентов или получения данных, не пригодных для анализа, на уровне 20%, в исследование требовалось включить не менее 176 пациентов для рандомизации в соотношении 1:1 (по 88 в каждую группу).

*Статистический анализ*

В качестве основной популяции для анализа эффективности (FAS) использовалась популяция ИТТ (все рандомизированные пациенты, у которых есть хотя бы одна оценка для анализа эффективности после начала терапии) с подтверждением данных в популяции PPS (все пациенты, закончившие исследование в соответствии с протоколом). Все рандомизированные пациенты, которые приняли хотя бы одну дозу исследуемого препарата или препарата сравнения, составляли популяцию для оценки безопасности.

Данные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение, различия считались статистически значимыми при 5-процентном уровне значимости.

Тестирование гипотез для первичного критерия эффективности выполнялось с использованием смешанных линейных моделей, где эффект центра учтен как случайный эффект, а эффект группы терапии — как фиксированный. Исходный уровень САД на исследуемой руке был включен в модель как ковариата (фиксированный эффект). Для тестирования изменений параметров внутри группы использовался парный t-тест Стьюдента или знаковый критерий Уилкоксона. Сравнения изменений между группами терапии для исходных уровней САД и ДАД и уровней САД и ДАД на визитах исследования выполнялось с использованием смешанной линейной модели, в которой исследовательский центр был включен как случайный эффект. Исходный уровень САД и ДАД и группа терапии были включены в модель в качестве ковариат (фиксированного эффекта). Группы терапии сравнивались с использованием теста Мантеля-Хенцеля с контролем по исследовательскому центру.

В популяции для оценки безопасности результаты физикального осмотра описывались как дискретные переменные; результаты электрокардиограммы, лабораторных анализов описывались как дискретные и непрерывные данные по визитам исследования; также анализировалось изменение относительно исходного уровня для каждого визита. Сравнение групп терапии проводилось с использованием точного критерия Фишера (для отклонений от нормы) и t-теста Стьюдента (либо знакового критерия Уилкоксона). Сравнение средних значений параметров между группами терапии на визитах проводилось с помощью непарного t-теста Стьюдента или непараметрического теста Манна-Уитни.

Изменение доз препаратов описывалось по визитам исследования, а также за все время лечения с последующим сравнением групп терапии по типам коррекции доз. Сравнение групп по дискретным

переменным проводилось с использованием теста  $\chi^2$  или точного критерия Фишера.

Нежелательными явлениями исследования (Treatment Emergency Sign and Symptoms, TESS) считались нежелательные явления, которые начались в момент или после приема первой дозы исследуемого препарата. Все нежелательные явления кодировались в соответствии со словарем для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) (версия 16.1). Нежелательные явления исследования (TESS) описывались абсолютными и относительными частотами (число пациентов с нежелательными явлениями и число таких нежелательных явлений в группе) с группировкой по системно-органным классам (System Organ Class, SOC) и предпочтительным медицинским терминам (Preferred Term, PT). Нежелательные явления исследования (TESS) также представлялись с разделением по тяжести и связи с приемом препаратов исследования. Сравнение групп терапии по числу пациентов с нежелательными явлениями исследования (TESS) проводилось с использованием точного критерия Фишера (для неупорядоченных категорий).

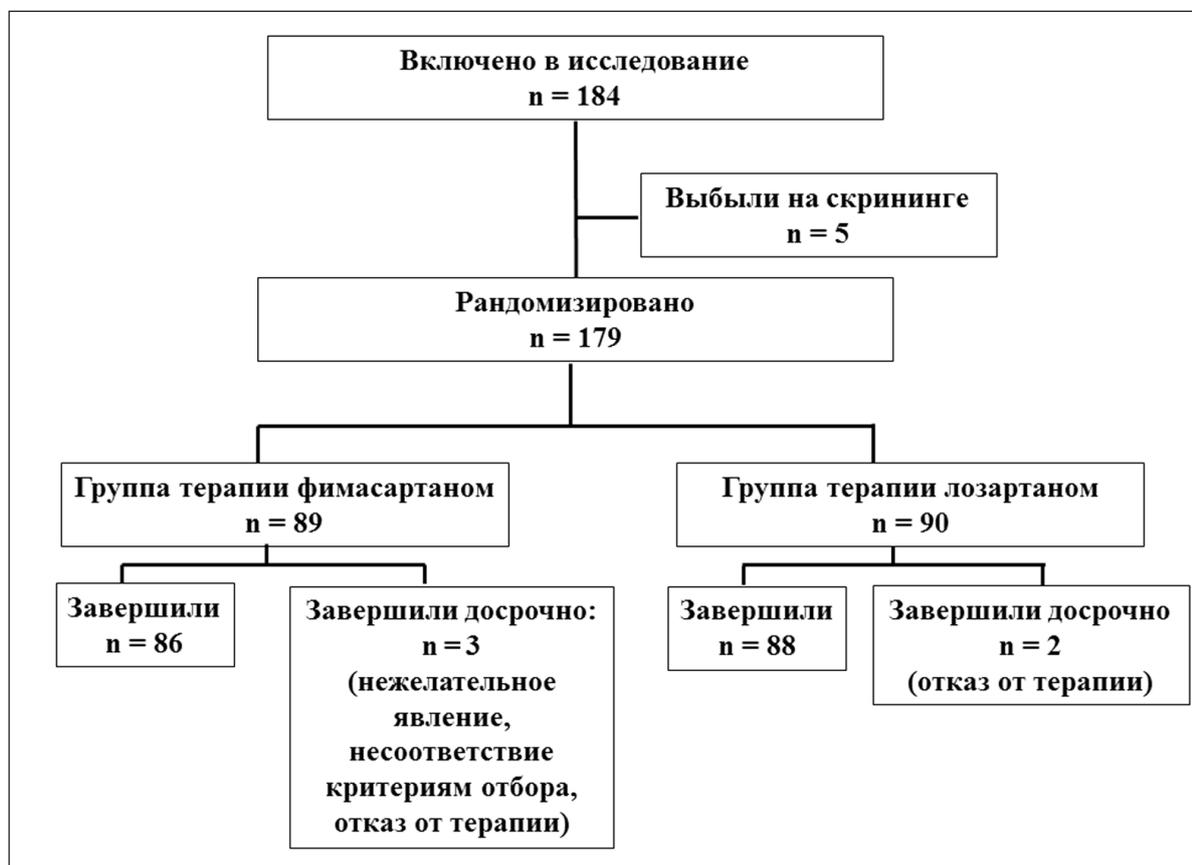
## Результаты

### Общая характеристика и распределение пациентов

Всего в исследование было включено 184 пациента. В период скрининга выбыло 5 пациентов в связи с несоответствием критериям отбора в исследование. Рандомизировано было 179 пациентов: 89 пациентов в группу терапии фимасартаном и 90 — в группу терапии лозартаном (рис. 1).

Большинство пациентов завершили исследование по протоколу: 86/89 (96,6%) пациентов в группе терапии фимасартаном и 88/90 (97,8%) пациентов в группе терапии лозартаном. В группе терапии фимасартаном досрочно прекратили исследование 3/89 (3,4%) пациента, из них один — в результате нежелательного явления (клинически значимое повышение АЛТ и АСТ), второй — из-за несоответствия критериям включения/невключения; еще один пациент прекратил участие в исследовании по собственному желанию. В группе терапии лозартаном досрочно прекратили участие в исследовании 2/90 (2,2%) пациента, по собственному желанию. Таким образом, популяция ИТТ составила 179 пациентов, популяция FAS и популяция для анализа безопасности совпадали с популяцией ИТТ. Популяция

Рисунок 1. Распределение пациентов в ходе исследования



**ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ  
ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП (n = 179)**

Параметр	Группа фимасартана, n = 89	Группа лозартана, n = 90	p
<b>Возраст, годы</b>	53,4 ± 12,2	53,8 ± 10,0	0,956
<b>Пол, n (%)</b>			0,641
Мужской	59 (66,3%)	56 (62,2%)	
Женский	30 (33,7%)	34 (37,8%)	
<b>Раса, n (%)</b>			0,246
Европейская	87 (97,8%)	90 (100,0%)	
Другая	2 (2,2%)	0 (0,0%)	
<b>Рост, см</b>	168,4 ± 9,9	170,0 ± 9,2	
<b>Масса тела, кг</b>	83,4 ± 16,3	83,4 ± 12,6	
<b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b>	29,4 ± 5,1	28,9 ± 3,8	0,700
<b>Длительность АГ, годы</b>	5,8 ± 5,2	6,2 ± 6,6	0,844
<b>Степень АГ, n (%)</b>			0,309
1	20 (22,5%)	27 (30,0%)	
2	69 (77,5%)	63 (70,0%)	
<b>Курение, n (%)</b>			0,969
Никогда	63 (70,8%)	62 (68,9%)	
В настоящее время	19 (21,3%)	21 (23,3%)	
В прошлом	7 (7,9%)	7 (7,8%)	
<b>Курение в настоящее время</b>			0,879
Длительность, годы	31,3 ± 10,6	26,8 ± 10,8	0,196
Количество сигарет в день	11,7 ± 7,2	12,0 ± 6,6	0,879
<b>Курение в прошлом</b>			
Длительность, годы	18,4 ± 3,5	20,0 ± 7,2	0,943
Количество сигарет в день	12,9 ± 7,0	15,7 ± 5,3	0,400
<b>Употребление алкоголя, n (%)</b>			0,702
Никогда	25 (28,1%)	23 (25,6%)	
В прошлом	12 (13,5%)	9 (10,0%)	
В настоящее время, от случая к случаю	52 (58,4%)	57 (63,3%)	
Неизвестно	0 (0,0%)	1 (1,1%)	
<b>Единиц алкоголя/день</b>	1,0 (0,7)	1,0 (0,9)	0,450
<b>Предшествующая антигипертензивная терапия, n (%)</b>			0,176
Нет	34 (38,2%)	44 (48,9%)	
Да	55 (61,8%)	46 (51,1%)	
Агонисты имидазолиновых рецепторов	0 (0,0%)	2 (2,2%)	
Бета <sub>1</sub> -адреноблокаторы	6 (6,7%)	5 (5,6%)	
Дигидропиридиновые антагонисты кальция	6 (6,7%)	3 (3,3%)	
Диуретики	12 (13,5%)	11 (12,2%)	
АРА (сарганы)	12 (13,5%)	9 (10,0%)	
Ингибиторы АПФ/ диуретики	1 (1,1%)	0 (0,0%)	
Ингибиторы АПФ	33 (37,1%)	30 (33,3%)	

**Примечание:** ИМТ — индекс массы тела; АГ — артериальная гипертензия; АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент. Данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение.

PPS включала 163 пациента: 81 пациент в группе терапии фимасартаном и 82 — в группе терапии лозартаном.

Исследуемые группы не различались по демографическим и антропометрическим параметрам, уровню АД, тяжести и длительности АГ, количеству пациентов, ранее получавших терапию по поводу АГ и классам антигипертензивных препаратов, сопутствующим заболеваниям и факторам риска, предшествующей и сопутствующей терапии. Данные характеристики пациентов исследуемых групп представлены в таблице.

У большинства пациентов определялась 2-я степень АГ: у 69/89 (77,5% в группе терапии фимасартаном и у 63/90 (70,0%) в группе терапии лозартаном. При этом более половины пациентов в обеих группах ранее получали в связи с АГ антигипертензивную терапию, которая примерно в 40% случаев состояла из препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. В среднем у 80% пациентов в обеих группах определялись сопутствующие заболевания, которые наиболее часто относились к нарушениям со стороны обмена веществ и питания: у 46/89 (51,7%) пациентов в группе терапии фимасартаном и у 42/90 (46,7%) — в группе терапии лозартаном. Из сопутствующей терапии наиболее часто назначаемыми были гиполипидемические и антитромботические препараты — 6/89 (6,7%) и 9/90 (10%); 11/89 (12,4%) и 15/90 (16,7%) для групп терапии фимасартаном и лозартаном соответственно.

#### *Оценка эффективности*

Исходный уровень среднего САД составил  $152,9 \pm 5,9$  и  $151,9 \pm 5,9$  мм рт. ст. в группах терапии фимасартаном и лозартаном соответственно. Через 12 недель терапии среднее значение САД в группе фимасартана составило  $127,7 \pm 8,0$  мм рт. ст. ( $-25,2 \pm 8,6$  мм рт. ст. по сравнению с исходными значениями), а в группе лозартана —  $127,6 \pm 5,6$  мм рт. ст. ( $-24,3 \pm 7,8$  мм рт. ст. по сравнению с исходными значениями). Внутригрупповые изменения были значимыми ( $p < 0,001$ ), а межгрупповые изменения по степени снижения среднего САД через 12 недель терапии статистически не различались ( $p = 0,390$ ). Различия в средней степени снижения САД по сравнению с исходным уровнем между группами фимасартана и лозартана составили  $-0,18 \pm 1,00$ , верхняя граница 95% доверительного интервала была равна  $1,47$  мм рт. ст. С учетом заданной величины незначимых отличий между группами на уровне  $+5,5$  мм рт. ст., по результатам исследования был подтвержден первичный критерий эффективности и доказано, что фимасартан

не уступает («не хуже») лозартану в отношении снижения среднего уровня САД (в положении сидя) через 12 недель терапии по сравнению с исходными значениями.

Схожие результаты были получены и при оценке вторичных критериев эффективности. Динамика среднего САД по визитам представлена на рисунке 2.

Через 4 недели терапии степень снижения среднего САД по сравнению с исходными значениями составила  $-19,7 \pm 10,3$  и  $-17,6 \pm 10,5$  мм рт. ст. в группах терапии фимасартаном и лозартаном соответственно ( $p < 0,001$  для внутригрупповых различий и  $p = 0,118$  для различий между группами). Через 8 недель терапии степень снижения среднего САД увеличилась до  $-23,5 \pm 9,0$  и  $-23,9 \pm 8,6$  мм рт. ст. в группах терапии фимасартаном и лозартаном соответственно. Внутригрупповые изменения были значимыми ( $p < 0,001$ ), однако межгрупповых различий выявлено не было ( $p = 0,662$ ). Динамика среднего ДАД по визитам представлена на рисунке 3.

Исходный уровень среднего ДАД в положении сидя не различался между группами терапии ( $p = 0,572$ ). Интересно, что через 4 недели лечения степень снижения среднего ДАД в группе фимасартана была выше ( $-9,5 \pm 9,1$  и  $-7,4 \pm 7,5$  мм рт. ст. в группах терапии фимасартаном и лозартаном соответственно;  $p = 0,018$ ). Однако через 8 и 12 недель лечения степень снижения среднего уровня ДАД сравнялась, и значимых различий между группами выявлено не было ( $-10,3 \pm 9,5$  против  $-10,7 \pm 7,9$  мм рт. ст.,  $p = 0,579$  и  $-10,6 \pm 8,8$  против  $-11,3 \pm 7,8$  мм рт. ст.;  $p = 0,466$  в группах терапии фимасартаном и лозартаном через 8 и 12 недель терапии соответственно).

Также группы не отличались по количеству ответивших на лечение пациентов — снижение САД (в положении сидя)  $< 140$  мм рт. ст. или снижение САД  $> 10\%$  от исходного уровня через 12 недель терапии: 85/89 (95,5%) пациентов в группе фимасартана и 90/90 (100,0%) пациентов в группе лозартана ( $p = 0,143$ ).

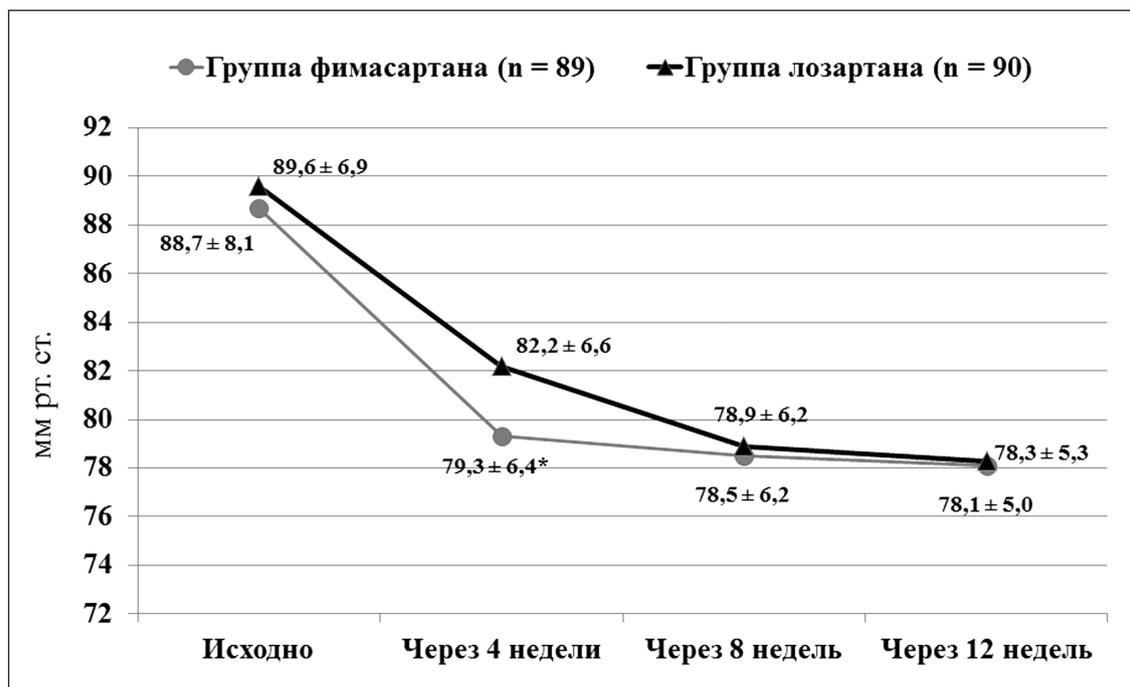
У большей части пациентов доза препарата не изменялась за время исследования: у 61/89 (68,5%) пациента в группе терапии фимасартаном и у 56/90 (62,2%) пациентов в группе терапии лозартаном. Группы фимасартана и лозартана не различались по долям пациентов, которым потребовалось увеличить дозы препаратов — 28/89 (31,5%) против 34/90 (37,8%), соответственно;  $p = 0,433$ , а также по средней продолжительности приема препарата без коррекции дозы ( $p = 0,121$ ). Приверженность лечению была удовлетворительной, и группы терапии не различались по числу пациентов с приверженностью лечению в пределах от 80 до 100%

Рисунок 2. Динамика систолического артериального давления



Примечание:  $p > 0,05$  — для различий между группами;  $p < 0,05$  — для сравнений с исходными значениями на каждом визите. Данные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение.

Рисунок 3. Динамика диастолического артериального давления



Примечание: \* —  $p < 0,001$  значимые различия между группами на визите через 4 недели от начала лечения;  $p > 0,05$  — для остальных визитов;  $p < 0,05$  — для сравнений с исходными значениями на каждом визите. Данные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение.

на протяжении всего исследования: 83/89 (93,3%) и 83/90 (92,2%) в группе терапии фимасартаном и лозартаном соответственно ( $p = 0,792$ ).

#### *Анализ безопасности*

За время исследования у 20/89 (22,5%) пациентов группы терапии фимасартаном и у 15/90 (16,7%) пациентов группы терапии лозартаном были зарегистрированы различные нежелательные явления, возникшие в ходе исследования (TESS): 29 нежелательных явлений в группе терапии фимасартаном и 23 случая нежелательных явлений в группе терапии лозартаном ( $p = 0,352$ ). Большинство нежелательных явлений по степени тяжести были отнесены к категории легких и, по оценке исследователей, не были связаны с приемом исследуемых препаратов. Нежелательные явления средней степени тяжести наблюдались у 4/89 (4,5%) пациентов в группе терапии фимасартаном, всего 5 нежелательных явлений (повышение АД до 178/110 мм рт. ст., клинически значимое повышение АСТ и АЛТ, ушиб правого колена, респираторная инфекция); в группе терапии лозартаном нежелательные явления средней степени тяжести наблюдались у 1/90 (1,1%) пациента, всего 1 нежелательное явление (синдром раздраженной кишки). У 1/89 (1,1%) пациента в группе терапии фимасартаном наблюдалось 1 нежелательное явление, расцененное исследователем как тяжелое (головная боль). Прием исследуемого препарата в связи с развитием нежелательного явления был отменен только одному пациенту (1,1%) в группе терапии фимасартаном (повышение уровней АЛТ и АСТ).

Серьезных нежелательных явлений в ходе исследования зарегистрировано не было. Нежелательные явления, возникшие в ходе исследования, относились к различным системно-органным классам, но наиболее часто регистрировались нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, респираторные инфекции, головная боль и тошнота — их частота не различалась по группам терапии.

Также между группами терапии фимасартаном и лозартаном не было выявлено различий ни по средним значениям, ни по средним значениям изменений от исходного уровня на визитах исследования результатов физикального осмотра с определением жизненно важных показателей, данных электрокардиографии. Клинически значимые отклонения показателей анализов крови были редки, и различий в частоте отклонений от нормальных значений показателей клинического и биохимического анализа крови, анализа мочи на всех визитах исследования между группами также выявлено не было.

#### **Обсуждение**

Настоящее исследование впервые оценивало эффективность и безопасность нового непептидного антагониста рецепторов к ангиотензину II фимасартана в российской популяции. Результаты исследования убедительно доказали, что по эффективности фимасартан по меньшей мере не уступает лозартану (обладает «не худшей» эффективностью) как в отношении первичной конечной точки — снижения среднего САД через 12 недель, так и в отношении всех вторичных конечных точек по изменению уровня среднего САД и ДАД по визитам (4, 8, 12 недель терапии). Результаты в основном схожи с данными по эффективности для корейской популяции [8, 9, 14]; одним из объяснений может служить отсутствие существенных различий в фармакокинетическом профиле препарата [10]. Важно отметить, что для достижения целевого уровня АД более чем половине пациентов оказалось достаточно начальной дозы фимасартана — 60 мг, частота ответа на терапию была близка к 100% и прием препарата сопровождался стойким антигипертензивным эффектом с постоянной тенденцией к увеличению на протяжении трех месяцев наблюдения. Стойкий антигипертензивный эффект отмечался и ранее при оценке как «офисных», так и амбулаторных показателей (суточное мониторирование АД) — через 8 недель лечения фимасартан оказался даже эффективнее валсартана в отношении снижения 24-часового уровня АД [9]. Очень интересными представляются данные о существенном различии в уровнях среднего ДАД между группами терапии фимасартаном и лозартаном через 4 недели терапии. Несмотря на то, что при дальнейшем лечении различия потеряли статистическую значимость, следует отметить, что в Корее проводилось исследование с участием схожей популяции пациентов, но в качестве первичной конечной точки использовалось изменение среднего уровня ДАД через 12 недель терапии [8]. Результаты показали, что фимасартан оказался эффективнее лозартана в снижении среднего уровня ДАД. Возможно, настоящему исследованию не хватило статистической мощности для выявления данного эффекта, так как все расчеты проводились для демонстрации «не худшей» эффективности фимасартана по сравнению с лозартаном и прежде всего в отношении САД.

По результатам исследования существенных различий профилей безопасности фимасартана и лозартана выявлено не было, так же, как и не было зарегистрировано каких-либо новых нежелательных явлений/побочных реакций, которые были не известны к настоящему моменту. Оба препарата хорошо переносились и не различались по сле-

дующим параметрам: частоте, интенсивности и характеру зарегистрированных нежелательных явлений; результатам физикального обследования с измерением жизненно важных показателей, электрокардиографии, лабораторных параметров в динамике; количеству пациентов, которым потребовалось уменьшение дозы или отмена исследуемого препарата из-за развития побочных эффектов. Большинство зарегистрированных нежелательных явлений было легкой степени тяжести. Серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было. Только одному пациенту в группе терапии фимасартаном прием исследуемого препарата был отменен в связи с развитием нежелательного явления — повышением уровня печеночных трансаминаз, что также соотносится с предыдущими данными о возможном в редких случаях повышении уровня АСТ и АЛТ при терапии фимасартаном в дозе 120 мг, причем уровни АСТ и АЛТ нормализуются самостоятельно после отмены препарата [8, 9, 14], что справедливо и для других представителей класса антагонистов рецепторов к ангиотензину II [15, 16]. Полученные результаты об эффективности и безопасности в российской популяции дополняют данные крупного наблюдательного исследования в Корее, в котором участвовало более 14000 больных АГ. Результаты в условиях реальной практики подтвердили прекрасную переносимость и эффективность фимасартана, что благоприятно отразилось на проблеме № 1 АГ — приверженности пациентов лечению [14].

### Заключение

Результаты исследования позволяют сделать вывод, что лекарственный препарат фимасартан (Канарб) хорошо переносится, безопасен и обеспечивает сопоставимое с лозартаном (Козаар) снижение АД у амбулаторных пациентов с АГ 1–2 степени. Результаты проведенного исследования позволят в ближайшее время получить разрешение к применению фимасартана в Российской Федерации, и новый, эффективный представитель данного класса станет доступен для российских пациентов. В 2013 году одобрение к применению в Корее получила фиксированная комбинация фимасартана и гидрохлортиазида [17], а в настоящее время на поздних стадиях исследования находятся комбинированные фиксированные формы препарата с амлодипином (NCT02152306), розувастатином (NCT02166814), а также тройная комбинация с амлодипином и розувастатином (NCT02569814). Это позволяет предположить, что в скором времени для фимасартана будут доступны наиболее рациональные комбинации антагонистов рецепторов

к ангиотензину II и других классов препаратов для широкого спектра больных АГ.

### Финансирование исследования

Данное исследование проводилось и финансировалось компанией ЗАО «Р-Фарм».

### Конфликт интересов/Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов./The authors declare no potential conflict of interest.

### Список литературы/References

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M et al. Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281–1357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
2. Go AS, Bauman MA, King SM, Fonarow GC, Lawrence W, Williams KA. An effective approach to high blood pressure control: a science advisory from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention. *Hypertension*. 2014;63(4):878–885.
3. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004;363(9426):2022–2031.
4. KDIGO Clinical Practice Guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney international supplements*. 2012;2:337–414.
5. Li J, Culman J, Hortnagi H, Zhao Y, Gerova N, Timm M et al. Angiotensin AT2 receptor protects against cerebral ischemia-induced neuronal injury. *FASEB J*. 2005;19(6):617–619.
6. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359(9311):1004–1010.
7. Elliott WJ, Plauschinat CA, Skrepnek GH, Gause D. Persistence, adherence, and risk of discontinuation associated with commonly prescribed antihypertensive drug mono-therapies. *J Am Board Fam Med*. 2007;20(1):72–80.
8. Lee SE, Kim YJ, Lee HY, Yang HM, Park CG, Kim JJ et al. Investigators. Efficacy and tolerability of fimasartan, a new angiotensin receptor blocker, compared with losartan (50/100 mg): a 12-week, phase III, multicenter, prospective, randomized, double-blind, parallel-group, dose escalation clinical trial with an optional 12-week extension phase in adult Korean patients with mild-to-moderate hypertension. *Clin Ther*. 2012;34(3):552–568.
9. Lee H, Kim KS, Chae SC, Jeong MH, Kim DS, Oh BH. Ambulatory blood pressure response to once-daily fimasartan: an 8-week, multicenter, randomized, double-blind, active-comparator, parallel-group study in Korean patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Ther*. 2013;35(9):1337–1349.
10. Kobalava Zh, Korneva E, Tolкачева V, Kotovskaya Y, Samsonov M, Ajmi H et al. Pharmacokinetic parameters of fimasartan in Russian patients with arterial hypertension. *Journal of Hypertension*. 2015;33.e-Suppl 1: e259-e260 (abstract PP.LB01.25).
11. Леонова М. В., Белоусов Д. Ю., Штейнберг Л. Л., Галицкий А. А., Белоусов Ю. Б., аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Результаты фармакоэпидемиологического

исследования артериальной гипертонии ПИФАГОР III (опрос пациентов с АГ). Системные гипертензии. 2010;2:33–39. [Leonova EV, Belousov DYU, Shteinberg LL, Galitskiy AA, Belousov YuB, analytical group of PIFAGOR study. Results of pharmacoepidemiological hypertension study PIFAGOR III (questioning of hypertensive patients). Systemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension. 2010;2:33–39. In Russian].

12. Asmar R, Safar M, Queneau P. Evaluation of the placebo effect and reproducibility of blood pressure measurement in hypertension. *Am J Hypertens*. 2001;14(6 Pt 1):546–552.

13. Julious SA. Sample Sizes for Clinical Trials. In: CRC Press/Taylor & Francis, 2010. p. 330.

14. Park JB, Sung KC, Kang SM, Cho EJ. Safety and efficacy of fimasartan in patients with arterial hypertension (Safe-KanArb study): an open-label observational study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2013;13(1):47–56. doi: 10.1007/s40256-013-0004-9

15. Andrade RJ, Lucena MI, Santalla F. Hepatic injury associated with losartan. *Ann Pharmacother*. 1998;32(12):1371.

16. Mazzolai L, Burnier M. Comparative safety and tolerability of angiotensin II receptor antagonists. *Drug Saf*. 1999;21(1):23–33.

17. Rhee M-Y, Baek SH, Kim W, Park CG, Park SW, Oh B-H et al. Efficacy of fimasartan/hydrochlorothiazide combination in hypertensive patients inadequately controlled by fimasartan monotherapy. *Drug Design, Development and Therapy*. 2015;9:2847–2854.

#### Информация об авторах

Звартау Надежда Эдвиновна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патогенеза и лечения артериальной гипертонии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Корнева Елена Валерьевна — кандидат медицинских наук, научный советник ЗАО «Р-Фарм»;

Бессонова Нина Александровна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением кардиологии ГБУЗ «Городская больница № 28»;

Болдуева Светлана Афанасьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской и госпитальной терапии ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Егорова Людмила Петровна — кандидат медицинских наук, консультант-кардиолог отделения терапии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Езип Валерия Владимировна — кардиолог консультативного отделения ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр № 85»;

Голощекин Борис Михайлович — кандидат медицинских наук, заведующий кардиологическим отделением ГБУЗ «Городская больница № 15»;

Марцевич Сергей Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела профилактической фармакологии ФГБУ «НИЦПМ» Минздрава России;

Сайганов Сергей Анатольевич — доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской и госпитальной терапии ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Шогенов Заур Султанович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением неотложной кардиологии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 81» Департамента здравоохранения Москвы;

Кобалава Жанна Давидовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней РУДН;

Вишневский Александр Юрьевич — кандидат медицинских наук, кардиолог отделения кардиологии ГБУЗ «Городская Покровская больница»;

Зражевский Константин Николаевич — кандидат медицинских наук, заведующий кардиологическим отделением ГБУЗ «Городская больница № 38 им. Н. А. Семашко»;

Хозяинова Наталья Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, медицинский советник научного отдела ЗАО «Р-Фарм»;

Самсонов Михаил Юрьевич — кандидат медицинских наук, медицинский директор ЗАО «Р-Фарм».

#### Author information

Nadezhda E. Zvartau, MD, PhD, Research Laboratory of Pathogenesis and Treatment of Hypertension, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director General of Science, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Elena V. Korneva, MD, PhD, Scientific Adviser, JSC «R-Pharm»;

Nina A. Bessonova, MD, PhD, Head, Cardiovascular Care Unit, State Institution of Health «City Hospital № 28»;

Svetlana A. Boldueva, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Faculty and Hospital Therapy, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Ludmila P. Egorova, MD, PhD, Consultant Cardiologist, Department of Internal Medicine, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg;

Valeria V. Esip, MD, Cardiologist, the 1<sup>st</sup> Consultative Unit, Diagnostic Centre № 85;

Boris M. Goloshchekin, MD, PhD, Head, Department of Cardiology, State Institution of Health «City Hospital № 15»;

Sergey Yu. Martsevich, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Preventive Pharmacology, State Research Center for Preventive Medicine;

Sergey A. Sayganov, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Faculty and Hospital Therapy, North-Western State Medical University n. a. I. I. Mechnikov;

Zaur S. Shogenov, MD, PhD, Head, Coronary Care Unit, Municipal Hospital № 81;

Zhanna D. Kobalava, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Propedeutics of Internal Diseases, PFUR;

Alexander Yu. Vishnevskiy, MD, PhD, Cardiologist, Department of Cardiology, Pokrovskaya City Hospital;

Konstantin N. Zrazhevskiy, MD, PhD, Head, Department of Cardiology, State Institution of Health «Hospital № 38 n. a. Semashko»;

Natalya Yu. Khozyainova, MD, PhD, DSc, Professor, Medical Adviser, Clinical Development & Medical Affairs Department, JSC «R-Pharm»;

Mikhail Yu. Samsonov, MD, PhD, Medical Director, JSC «R-Pharm».