

Фармакокинетика фимасартана — нового представителя класса блокаторов АТ₁-рецепторов к ангиотензину II в российской популяции

Ж. Д. Кобалава¹, Ю. В. Котовская¹, В. В. Толкачева¹,
Е. В. Корнева², Н. Ю. Хозяинова², М. Ю. Самсонов²,
Д. Е. Колода², А. О. Конради³

¹ Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов»,
Москва, Россия

² Научный отдел Медицинского департамента
АО «Р-Фарм», Москва, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный федеральный медицинский
исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Хозяинова Наталья Юрьевна,
Научный отдел Медицинского депар-
тамента АО «Р-Фарм», Ленинский пр.,
д. 111 Б, Москва, Россия, 119421.
Тел.: +7(495)956-79-37.
Факс: +7(495)956-79-38.
E-mail: khozyainova@rpharm.ru

Статья поступила в редакцию
31.03.16 и принята к печати 19.04.16.

Резюме

Фимасартан — новый мощный блокатор АТ₁-рецепторов к ангиотензину II, изученный в широком спектре доклинических и клинических исследований в Республике Корея. **Цель исследования** — оценить фармакокинетические (ФК) параметры фимасартана в российской популяции. **Материалы и методы.** В открытое исследование фармакокинетики фимасартана после однократного приема в дозе 60 мг включены 15 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 1–2-й степени. Концентрацию препарата определяли валидированным методом с использованием преципитации белка для экстракции образцов с последующей жидкостной хроматографией с тандемной масс-спектрометрией. **Результаты.** Фимасартан 60 мг быстро всасывался, максимальные концентрации в плазме наблюдались через 1,0 час, индивидуальный диапазон значений — от 0,50 до 4,00 часов. После достижения максимальной концентрации наблюдалось двухфазное снижение, при этом начало фазы элиминации — через 2,5–8,0 часов после приема препарата. Количественно определяемые концентрации фимасартана в плазме наблюдались до последней временной точки сбора образцов через 24 часа после приема препарата в диапазоне от 1,33 до 11,2 нг/мл. Значение конечного периода полувыведения — 5,8 часа, данные варьировали от 4,40 до 7,93 часа. **Заключение.** ФК параметры фимасартана у больных АГ в российской популяции соответствовали данным корейских пациентов с АГ и здоровых добровольцев.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, блокаторы АТ₁-рецепторов к ангиотензину II, фимасартан, фармакокинетика, российская популяция

Для цитирования: Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Толкачева В. В., Корнева Е. В., Хозяинова Н. Ю., Самсонов М. Ю., Колода Д. Е., Конради А. О. Фармакокинетика фимасартана — нового представителя класса блокаторов АТ₁-рецепторов к ангиотензину II в российской популяции. Артериальная гипертензия. 2016;22(3):309–315. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-3-309-315.

Pharmacokinetics of Fimasartan, a novel angiotensin II receptor type 1 antagonist in Russian population

Zh. D. Kobalava¹, Yu. V. Kotovskaya¹, V. V. Tolkacheva¹,
E. V. Korneva², N. Yu. Khozyainova², M. Yu. Samsonov²,
D. E. Koloda², A. O. Konradi³

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

² JSC "R-Pharm", Moscow, Russia

³ V. A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

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

Received 31 March 2016;
accepted 19 April 2016.

Abstract

Objective. Fimasartan, a novel potent angiotensin II receptor blocker, was evaluated in various preclinical and clinical studies in Korea. Considering that Korean population were studied in pivotal clinical trials, determination of Fimasartan pharmacokinetics in Russian patients was performed. **Design and methods.** Open-label study on fimasartan pharmacokinetics after single use of fimasartan 60 mg included 15 patients with established arterial hypertension (HTN) 1–2 grade. Drug concentration was evaluated by protein precipitation for sample extraction followed by liquid chromatograph mass spectrometry. **Results.** Fimasartan 60 mg was quickly absorbed after oral uptake, and maximal product concentrations in plasma were observed after 1,0 hour (t_{max} median), individual range of t_{max} values was from 0,50 to 4,00 hours after product uptake. After C_{max} was achieved fimasartan concentration biphasic reduction started, and elimination phase began 2,5–8 hours after medication uptake in all patients. Fimasartan plasma concentration was identifiable until last timepoint of sampling 24 hours after drug uptake in the range of 1,33 to 11,2 ng/ml. Apparent terminal half-life period ($t_{1/2}$) was 5.8 hours, individual data was in the range of 4,40 to 7,93 hours. **Conclusions.** Pharmacokinetics of fimasartan in HTN patients in Russian population correlates well to the data obtained in Korean patients with HTN as well as in healthy volunteers.

Key words: arterial hypertension, angiotensin II receptor blockers, fimasartan, pharmacokinetics, Russian population

For citation: Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Tolkacheva VV, Korneva EV, Khozyainova NYu, Samsonov MYu, Koloda DE, Konradi AO. Pharmacokinetics of Fimasartan, a novel angiotensin II receptor type 1 antagonist in Russian population. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2016;22(3):309–315. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-3-309-315.

Введение

Блокаторы AT_1 -рецепторов к ангиотензину II (БРА) — один из наиболее активно развивающихся классов препаратов для лечения артериальной гипертензии (АГ). На сегодняшний день это лучший по переносимости класс антигипертензивных препаратов [1–5]. В 2014 году в рекомендациях американского общества по АГ (American Society of Hypertension, ASH) и международного общества по АГ (International Society of Hypertension, ISH) впервые сформулировано принципиально новое

положение о месте сартанов в лечении пациентов с АГ: «БРА хорошо переносятся. Поскольку они не вызывают кашля, редко приводят к ангионевротическому отеку и характеризуются сопоставимыми с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) эффектами и преимуществами, они предпочтительны по сравнению с ингибиторами АПФ. Так как БРА не дают дозозависимых нежелательных эффектов, разумно начинать лечение ими в средних и даже максимальных одобренных дозах» [4, 5]. За период с 2002 по 2013 годы в России

назначение БРА пациентам с АГ выросло в 9,6 раза [6]. До настоящего времени одобрены для применения и зарегистрированы в Российской Федерации 8 представителей класса: лозартан, валсартан, телмисартан, эпросартан, ирбесартан, кандесартан, олмесартан, азилсартан.

Фимасартан — новый непептидный неконкурентный необратимый БРА, созданный и зарегистрированный в Республике Корея для применения по показанию «лечение АГ». Фармакокинетика и фармакодинамика фимасартана изучена в широком спектре доклинических и клинических исследований [7–9].

Фимасартан является высокоселективным антагонистом AT_1 -рецепторов, что подтверждается минимальной ($0,13 \text{ нМ}$) по сравнению с другими сартанами (азилсартан — $2,6 \text{ нМ}$, олмесартан — $6,7 \text{ нМ}$, телмисартан — $5,1 \text{ нМ}$) средней ингибирующей концентрацией (IC_{50}), необходимой для 50% ингибирования связи с рецептором; при этом скорость диссоциации фимасартана из связи с AT_1 -рецептором минимальная, полупериод диссоциации $T_{1/2}$ максимальный — 63,7 минуты [7, 8, 10]. В эксперименте фимасартан продемонстрировал более выраженную способность устранять спазм изолированной аорты у кроликов по сравнению с лозартаном и кандесартаном [7].

Фармакокинетика фимасартана подробно изучена в корейской популяции. Фимасартан быстро абсорбируется после перорального применения: интервал времени до достижения пиковой концентрации в плазме крови после приема у здоровых лиц и пациентов с АГ составляет 0,5–3,0 часа и 0,5–1,3 часа соответственно. Конечный период полувыведения у пациентов с АГ составляет около 7,0–10,0 часов, а накопление при использовании один раз в день является минимальным. В диапазоне доз от 20 до 480 мг фимасартан обладает линейной фармакокинетикой. При концентрации фимасартана от 0,01 до 100 мкг/мл *in vitro* связывание с белком в плазме крови человека составляет от 95,6 до 97,2% и не зависит от дозы. Цитохром Р3А4 является основным ферментом, метаболизирующим фимасартан. Роль метаболизма в выведении фимасартана минимальна, поскольку исходное вещество составляет $\geq 85\%$ доли циркулирующего фимасартана в плазме крови человека. Выведение препарата почками также незначительно: спустя 24 или 144 часа после приема препарата в моче определялось примерно 3–5% дозы фимасартана [11]. Рекомендуемая терапевтическая доза фимасартана составляет 60–120 мг.

Клинические данные указывают на высокую антигипертензивную эффективность фимасартана,

превосходящую лозартан и не уступающую кандесартану, свидетельствуют о быстром развитии антигипертензивного эффекта и поддержании его на протяжении 24 часов. [12]. Данные корейского открытого наблюдательного исследования с участием 14 151 пациента с АГ подтверждают высокую антигипертензивную эффективность и благоприятный профиль переносимости препарата как у ранее не леченных больных, так и при переходе с других режимов терапии на фимасартан или дополнительном приеме препарата к другим классам антигипертензивных средств [13, 14].

Современные регуляторные требования для регистрации нового лекарственного препарата в России предполагают наличие данных клинических исследований в российской популяции. Принимая во внимание потенциальную возможность различий фармакокинетики препаратов в различных популяциях, которые могут потребовать коррекции дозы или затруднить перенос клинических данных с одной популяции на другую, представляется важным получение информации о фармакокинетике и фармакодинамике фимасартана в российской популяции больных АГ. С этой целью было спланировано исследование III фазы: «Открытое рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности и безопасности фимасартана, таблетки 60/120 мг и лозартана, таблетки 50/100 мг, у взрослых пациентов с артериальной гипертензией 1–2 степени», в рамках которого у части пациентов была выполнена оценка фармакокинетики фимасартана после однократного приема в дозе 60 мг. Результаты фармакокинетического исследования были представлены на XXV Европейском конгрессе по артериальной гипертензии и сердечно-сосудистой профилактике в Милане 12–15 июня 2015 года [15] и излагаются в данной статье.

Материалы и методы

В открытое исследование по оценке фармакокинетики фимасартана после однократного приема в дозе 60 мг были включены 15 пациентов (средний возраст $47,8 \pm 9,3$ года) с установленной АГ 1–2-й степени, из них 14 (93,3%) европеоидной и 1 (6,7%) монголоидной расы. В фармакокинетическую часть были включены пациенты, соответствующие критериям отбора и рандомизации в основное исследование, у которых с момента постановки диагноза первичной АГ прошло не менее трех месяцев. Все пациенты соответствовали следующим критериям на визите скрининга: среднее систолическое артериальное давление (САД) в положении сидя $\leq 179 \text{ мм рт. ст.}$ для ранее регулярно не леченных

антигипертензивными препаратами больных, 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. Пациенты, которым требовался «период отмыва» от предшествующей антигипертензивной терапии, должны были соответствовать дополнительным критериям на визите рандомизации: САД ≥ 140 мм рт. ст. и ≤ 179 мм рт. ст. В исследование не включались пациенты, которым необходим прием более одного антигипертензивного препарата, пациенты со вторичной АГ, известным односторонним или двусторонним стенозом почечных артерий, гиперкалиемией $> 5,0$ ммоль/л, известной гиперчувствительностью к антагонистам рецепторов ангиотензина II или любому другому компоненту исследуемого препарата или препарата сравнения, противопоказаниями для приема блокаторов рецепторов ангиотензина, анамнезом инфаркта миокарда и/или нестабильной стенокардии, и/или острого нарушения мозгового кровообращения/транзиторной ишемической атаки, и/или чрескожных коронарных вмешательств, и/или аортокоронарного шунтирования, и/или тяжелым поражением коронарных артерий, и/или облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей, и/или ретинопатии III–IV степени, клинически значимым поражением клапанов сердца, хронической сердечной недостаточностью выше I функционального класса, снижением скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/ $1,73$ м², уровнем трансаминаз ≥ 2 верхних границ нормы, неконтролируемым сахарным диабетом (гликированный гемоглобин HbA1c $> 7\%$), клинически значимыми отклонениями лабораторных показателей, тяжелыми заболеваниями желудочно-кишечного тракта или другими состояниями, которые могли нарушить всасывание, распределение и выведение исследуемых препаратов, беременные и кормящие грудью.

Образцы крови для определения фармакокинетического профиля фимасартана собирали в день рандомизации натощак до приема препарата, затем через 15 минут, 30 минут, 1 час, 1,5 часа, 2 часа, 2,5 часа, 3 часа, 4 часа, 6 часов, 8 часов, 12 часов и 24 часа после приема фимасартана 60 мг (всего 13 образцов). Все это время пациенты находились в центре. Препарат принимался натощак. Для сбора образцов крови использовали пробирки, содержащие литий-гепарин в качестве антикоагулянта. Концентрацию препарата определяли с использованием преципитации белка для экстракции образцов с последующей жидкостной хроматографией с tandemной масс-спектрометрией [16, 17]. До выполнения анализа образцы хранились в морозильной камере

при номинальной температуре -80 °C. Анализ образцов выполнялся в лаборатории «Кованс Лабораториз Лимитед», Харрогейт (CLEH). Все образцы были проанализированы через 124 дня после сбора, то есть в пределах периода подтвержденной стабильности, составляющего 236 дней.

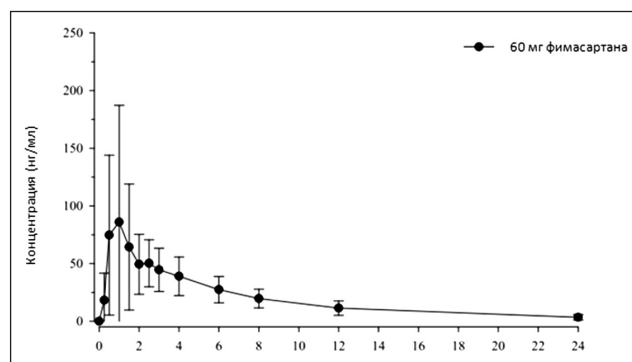
Фармакокинетические (ФК) параметры определялись исходя из величин концентрации фимасартана в плазме, при помощи некомпартментных процедур с использованием валидированного программного обеспечения (Phoenix WinNonlin, версия 6.2.1). Для расчета ФК параметров использовалось фактическое время сбора образцов крови после приема препарата. Определялись следующие ФК показатели: площадь под ФК кривой «концентрация-время» от нулевой временной точки до точки t_{last} , где t_{last} — последний момент времени с измеряемой концентрацией ($\text{AUC}_{0-t_{\text{last}}}$), площадь под ФК кривой «концентрация-время» от нулевой временной точки до бесконечности ($\text{AUC}_{0-\infty}$), процент $\text{AUC}_{0-\infty}$, который является результатом экстраполяции от t_{last} до бесконечности ($\% \text{AUC}_{\text{extrap}}$), максимальная концентрация препарата (C_{max}), время достижения максимальной концентрации препарата (t_{max}) и кажущийся конечный период полувыведения ($t_{1/2}$).

Результаты

Геометрические средние и коэффициенты вариации (CV%) для параметров фармакокинетики фимасартана при приеме в дозе 60 мг представлены в таблице 1.

На рисунке представлена динамика концентрации фимасартана после однократного приема внутрь 60 мг.

Рисунок. Концентрация* фимасартана в плазме крови после приема внутрь в дозе 60 мг



Примечание: * — среднее арифметическое $\pm$ CO.

После перорального приема фимасартана 60 мг препарат быстро всасывался, при этом максимальные концентрации препарата в плазме наблюдались через 1,0 час (медиана t_{max}), индивидуальный диа-

Таблица 1

**ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ФИМАСАРТАНА
ПРИ ОДНОКРАТНОМ ПРИЕМЕ ВНУТРЬ В ДОЗЕ 60 МГ В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ (n = 15)**

Параметр	Геометрические средние значения (CV %)
$AUC_{0-t_{last}}$ (нг × ч/мл)	412 (50,1)
$AUC_{0-\infty}$ (нг × ч/мл)	446 (53,9)
% AUC_{extrap} (%)	5,68 (66,1)
C_{max} (нг/мл)	89,5 (86,8)
t_{max} (ч)	1,00 (0,500–4,00)
$t_{1/2}$ (ч)	5,78 (18,0)

Примечание: $AUC_{0-t_{last}}$ — площадь под ФК кривой «концентрация-время» от нулевой временной точки до точки t_{last} , где t_{last} — последний момент времени с измеряемой концентрацией; $AUC_{0-\infty}$ — площадь под ФК кривой «концентрация-время» от нулевой временной точки до бесконечности; % AUC_{extrap} — результат экстраполяции от t_{last} до бесконечности; C_{max} — максимальная концентрация препарата; t_{max} — время достижения максимальной концентрации препарата; $t_{1/2}$ — кажущийся конечный период полувыведения; CV — коэффициент вариации.

Таблица 2

**СРАВНЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ФИМАСАРТАНА
ПРИ ОДНОКРАТНОМ ПРИЕМЕ ВНУТРЬ В ДОЗЕ 60 МГ В РОССИЙСКОЙ
И КОРЕЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИЯХ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Параметр	Российская популяция (n = 15)	Корейская популяция (n = 10)	Соотношение (Российская/ корейская популяции)
$AUC_{0-t_{last}}$ (нг × ч/мл)	412 (50,1)	455 (29,2)	0,91
$AUC_{0-\infty}$ (нг × ч/мл)	446 (53,9)	471 (29,4)	0,95
C_{max} (нг/мл)	89,5 (86,8)	81,3 (68,1)	1,10
t_{max} (ч)	1,00 (0,500–4,00)	1,30 (0,500–6,00)	–0,30*

Примечание: $AUC_{0-t_{last}}$ — площадь под ФК кривой «концентрация-время» от нулевой временной точки до точки t_{last} , где t_{last} — последний момент времени с измеряемой концентрацией; $AUC_{0-\infty}$ — площадь под ФК кривой «концентрация-время» от нулевой временной точки до бесконечности; % AUC_{extrap} — результат экстраполяции от t_{last} до бесконечности; C_{max} — максимальная концентрация препарата; t_{max} — время достижения максимальной концентрации препарата; * — наличие статистически значимых различий (российская популяция — корейская популяция).

пазон значений t_{max} составлял от 0,50 до 4,00 часов после приема препарата.

После достижения C_{max} наблюдалось двухфазное снижение концентрации фимасартана в плазме, при этом начало фазы элиминации наблюдалось через 2,5–8 часов после приема препарата у всех пациентов. Количественно определяемые концентрации фимасартана в плазме наблюдались до последней временной точки сбора образцов через 24 часа после приема препарата в диапазоне от 1,33 до 11,2 нг/мл. Значение кажущегося конечного периода полувыведения ($t_{1/2}$) составило 5,8 часов, индивидуальные данные варьировали в диапазоне от 4,40 до 7,93 часов. Эти данные считаются достоверными, поскольку расчет был произведен для периода, превышающего $t_{1/2}$ более чем в два раза. Вариабельность показателей между пациентами (геометрическое среднее CV %) была высокой, при этом значения для $AUC_{0-t_{last}}$, $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} составили 50,1; 53,9 и 86,8 % соответственно.

Обсуждение

В проведенном нами исследовании была изучена ФК фимасартана после однократного приема в дозе 60 мг в российской популяции пациентов с АГ 1–2-й степени. Представляло интерес провести сравнительный анализ ФК параметров фимасартана в российской и корейской популяциях пациентов с АГ [7, 12]. В таблице 2 представлены геометрические средние и коэффициенты вариации (CV %) для параметров ФК фимасартана при приеме в дозе 60 мг в российской и корейской популяциях пациентов с АГ.

Сопоставление полученных нами данных с корейской популяцией пациентов АГ [12] показало, что после однократного приема фимасартана внутрь в дозе 60 мг медиана t_{max} в популяциях российских и корейских пациентов составила приблизительно 1 час с индивидуальным диапазоном значений от 0,5 до 4,0 часов и от 0,5 до 6,0 часов после приема препарата соответственно. Пиковое системное воздействие (C_{max}) и общее системное воздействие ($AUC_{0-\infty}$ и $AUC_{0-t_{last}}$) фимасартана были

**СРАВНЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ФИМАСАРТАНА
ПРИ ОДНОКРАТНОМ ПРИЕМЕ ВНУТРЬ В ДОЗЕ 60 МГ
У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ**

Параметр	Пациенты с артериальной гипертензией (n = 15)	Здоровые добровольцы (n = 6)	Соотношение (пациенты/здоровые добровольцы)
AUC _{0-tlast} (нг. ч/мл)	412 (50,1)	393 (16,7%)	1,05
AUC _{0-∞} (нг. ч/мл)	446 (53,9)	413 (15,7%)	1,08
C _{max} (нг/мл)	89,5 (86,8)	66,2 (52,2%)	1,35
t _{max} (ч)	1,00 (0,500–4,00)	3,00 (0,500–4,00)	–2,00*

Примечание: AUC_{0-tlast} — площадь под ФК кривой «концентрация-время» от нулевой временной точки до точки t_{last}, где t_{last} — последний момент времени с измеряемой концентрацией; AUC_{0-∞} — площадь под ФК кривой «концентрация-время» от нулевой временной точки до бесконечности; % AUC_{extrap} — результат экстраполяции от t_{last} до бесконечности; C_{max} — максимальная концентрация препарата; t_{max} — время достижения максимальной концентрации препарата; * — наличие статистически значимых различий (пациенты с артериальной гипертензией — здоровые добровольцы).

схожими в популяциях российских и корейских пациентов [7].

Особый интерес представляло провести сравнительный анализ параметров ФК фимасартана в российской популяции пациентов с АГ и здоровых добровольцев [12, 18–20]. Сопоставление полученных нами данных с популяцией здоровых пациентов показало, что после однократного приема внутрь фимасартана в дозе 60 мг у здоровых добровольцев время достижения максимальной концентрации препарата (медиана) наступало на 2 часа позже по сравнению с пациентами с АГ 1–2-й степени. Пиковое системное воздействие (C_{max}) было в 1,4 раза выше у пациентов с АГ. При этом общее системное воздействие (AUC_{0-∞} и AUC_{0-tlast}) было сопоставимо в обеих популяциях. Значение t_{1/2} было сопоставимо и составляло приблизительно 5–6 часов (в российской популяции пациентов с АГ — 5,78 часа, CV% — 18,0%; у здоровых добровольцев — 5,37 часа, CV% — 9,39%).

В таблице 3 представлены геометрические средние и коэффициенты вариации (CV%) для параметров ФК фимасартана при приеме в дозе 60 мг в российской популяции пациентов с АГ и здоровых добровольцев.

Возможно, выявленные различия могли быть связаны с различиями в количестве участников исследований (в российском исследовании — 15, в корейском — 6 пациентов), а также высокой вариабельностью показателей между участниками российского исследования и умеренной вариабельностью в корейском исследовании [20, 21].

Заключение

Таким образом, полученные данные о фармакокинетических параметрах (AUC, C_{max} и t_{max}) фима-

сартана у больных АГ в российской популяции соответствовали таковым у корейских пациентов с АГ [7, 12] и у здоровых добровольцев [12, 18–20]. Величина системного воздействия фимасартана в течение 24 часов была сопоставимой в обеих популяциях.

Финансирование исследования

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

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Mazzolai L, Burnier M. Comparative safety and tolerability of angiotensin II receptor antagonists. Drug Saf. 1999;21(1):23–33.
- 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
- Volpe M, Savoia C. New treatment options in the management of hypertension: appraising the potential role of azilsartan medoxomil. Integr. Blood Press. Control 2012;5:19–25. doi: 10.2147/IBPC.S13784.
- Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of hypertension. J Hypertens. 2014;32(1):3–15. doi: 10.1097/HJH.0000000000000065.
- 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.

6. Леонова М. В., Белоусов Д. Ю., Штейнберг Л. Л., Галицкий А. А., Белоусов Ю. Б., аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии 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].
7. Kim JH, Lee JH, Paik SH, Chi YH. Fimasartan a novel angiotensin ii receptor antagonist. Arch Pharm Res. 2012;35(7):1123–1126.
8. Kim TW, Yoo BW, Lee JK, Kim JH, Lee KT, Chi YH et al. Synthesis and antihypertensive activity of pyrimidin-4 (3H)-one derivatives as losartan analogue for new angiotensin II receptor type 1 (AT1) antagonists. Bioorg Med Chem Lett. 2012;22(4):1649–1654.
9. Chi YH, Lee JH, Kim JH, Tan HK, Kim SL, Lee JY et al. Pharmacological characterization of BR-A-657, a highly potent nonpeptide angiotensin II receptor antagonist. Biol Pharm Bull. 2013;36(7):1208–1215.
10. Choi MJ, Kwon GH, Han NS, Yoo BW, Kim JH, Paik SH et al. Development of 3D-QSAR CoMSIA models for 5- (biphenyl-2-yl)-1H-tetrazole derivatives as angiotensin II receptor type 1 (AT1) antagonists. Bioorg Med Chem Lett. 2013;23(16):4540–4546.
11. Kim TH, Shin S, Bashir M, Chi YH, Paik SH, Lee JH et al. Pharmacokinetics and metabolite profiling of fimasartan, a novel antihypertensive agent, in rats. Xenobiotica. 2014;44(10):913–925.
12. 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.
13. Lee H, Jang IJ, Yu KS, Choi E, Oh BH. A Population pharmacokinetic analysis of fimasartan, a selective angiotensin ii receptor antagonist, in healthy Caucasian subjects and Korean patients with hypertension. Clin Pharmacol Drug Develop. 2013;2(2):162–172.
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. Kobalava Zh, Korneva E, Tolkacheva V, Kotovskaya Y, Samsonov M, Ajmi H et al. Pharmacokinetic parameters of fimasartan in Russian patients with arterial hypertension. J Hypertens. 2015;33.e-Suppl 1: e259-e260 (abstract PPLB01.25).
16. Shin BS, Kim TH, Paik SH, Chi YH, Lee JH, Tan HK et al. Simultaneous determination of fimasartan, a novel antihypertensive agent, and its active metabolite in rat plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Biomed Chromatography. 2011;25(11):1208–1214.
17. Yoon SH, Oh S, Kim HS, Yi S, Yu KS, Jang IJ et al. Validated LC–MS/MS Assay for the quantitative determination of fimasartan in human plasma: application to pharmacokinetic studies. J Chromatogr Sci. 2015;53(8):1250–1256. doi:10.1093/chromsci/bmu219
18. Chi YH, Lee H, Paik SH, Lee JH, Yoo BW, Kim JH et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of fimasartan following single and repeated oral administration in the fasted and fed states in healthy subjects. Am J Cardiovasc Drugs. 2011;11(5):335–346.
19. Lee H, Yang HM, Lee HY, Kim JJ, Choi DJ, Seung KB et al. Efficacy and tolerability of once-daily oral fimasartan 20 to 240 mg/d in Korean patients with hypertension: findings from two phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. Clin Ther. 2012;34(6):1273–1289.
20. Ghim JL, Paik SH, Hasanuzzaman M, Chi YH, Choi HK, Kim DH et al. Absolute bioavailability and pharmacokinetics of the angiotensin II receptor antagonist fimasartan in healthy subjects. J Clin Pharmacol. 2015;56(5):576–80. doi: 10.1002/jcph.618
21. Lee J, Han S, Jeon S, Hong T, Yim DS. Pharmacokinetic-pharmacodynamic model of fimasartan applied to predict the influence of a high fat diet on its blood pressure-lowering effect in healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol. 2013;69(1):11–20.

Информация об авторах

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

Котовская Юлия Викторовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней РУДН;

Толкачева Вероника Владимировна — кандидат медицинских наук, консультант, кафедры пропедевтики внутренних болезней РУДН;

Корнева Елена Валерьевна — кандидат медицинских наук, научный советник Научного отдела Медицинского департамента АО «Р-Фарм»;

Хозяинова Наталья Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, медицинский советник Научного отдела Медицинского департамента АО «Р-Фарм»;

Самсонов Михаил Юрьевич — кандидат медицинских наук, медицинский директор Научного отдела Медицинского департамента АО «Р-Фарм»;

Колода Дмитрий Евгеньевич — руководитель Научного отдела Медицинского департамента АО «Р-Фарм»;

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

Author information

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

Yulia V. Kotovskaya, MD, PhD, DSc, Professor, Professor, Department of Propedeutics of Internal Diseases, PFUR;

Veronika V. Tolkacheva, MD, PhD, Consultant, Department of Propedeutics of Internal Diseases, PFUR;

Elena V. Korneva, MD, PhD, Scientific adviser, Medical Department, JSC “R-Pharm”;

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

Mikhail Yu. Samsonov, MD, PhD, Chief Medical Officer, Medical Department, JSC “R-Pharm”;

Dmitry E. Koloda, MD, Head of Clinical Development & Medical Affairs Medical Department, JSC “R-Pharm”;

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