

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:615.22

Особенности антигипертензивной эффективности нового представителя класса антагонистов рецепторов к ангиотензину II — фимасартана при артериальной гипертензии 1–2-й степени: дополнительный анализ результатов предрегистрационного исследования в России

Н. Э. Звартау^{1,2}, Е. В. Вербицкая³, Т. Л. Галанкин³,
А. О. Конради^{1,2}, Н. Ю. Хозяинова⁴, М. Ю. Самсонов⁴

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Медицинский департамент, АО «Р-Фарм», Москва, Россия

Контактная информация:

Звартау Надежда Эдвиновна,
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: zvartau@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
14.07.17 и принята к печати 20.08.17.*

Резюме

Целью настоящего анализа было проведение дополнительной оценки данных многоцентрового открытого рандомизированного сравнительного исследования антигипертензивной эффективности фимасартана и лозартана в параллельных группах у амбулаторных взрослых пациентов с артериальной гипертензией 1–2-й степени через 12 недель терапии для определения характеристик, ассоциированных с наибольшей эффективностью лечения. **Материалы и методы.** Дополнительный (post hoc) статистический анализ проводился с использованием популяции ИТТ (intention-to-treat): 89 пациентов в группе терапии фимасартаном и 90 пациентов в группе терапии лозартаном. Оценивалась динамика уровня «офисного» систолического и диастолического артериального давления в зависимости от пола, возраста, антропометрических показателей, клинико-лабораторных показателей на визитах исследования, длительности/степени артериальной гипертензии (АГ), наличия и характера предшествующей терапии, дозы исследуемых препаратов. Анализ выполнен в статистическом пакете R (версия 3.0.2, The R Foundation for Statistical Computing 2013). **Результаты.** Дополнительный анализ показал, что фимасартан и лозартан одинаково эффективны у мужчин и женщин, в различных возрастных группах, при различной тяжести и длительности заболевания и факторах риска. Наблюдалась тенденция к более выраженному снижению уровня АД у пациентов с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² на фоне терапии фимасартаном. В общей популяции ИМТ ≥ 30 кг/м² повышал в 2 раза вероятность увеличения дозы на любом визите — отношение шансов (ОШ) = 2,1 (95 % доверительный интервал (ДИ): 1,08–3,91). При анализе в исследуемых группах оказалось, что это было справедливо только для группы лозартана — ОШ = 2,75 (95 % ДИ: 1,1–6,88; p =

0,036). Фимасартан оказался одинаково эффективным у пациентов с наличием или отсутствием ожирения ОШ = 1,50 (95 % ДИ: 0,63–3,93; $p = 0,356$). **Вывод.** Фимасартан может обладать большей гипертензивной эффективностью у больных с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$), что требует подтверждения в исследованиях с большей выборкой.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антагонисты рецепторов к ангиотензину II, фимасартан, ожирение, дополнительный анализ

Для цитирования: Звартау Н. Э., Вербицкая Е. В., Галанкин Т. Л., Конради А. О., Хозяинова Н. Ю., Самсонов М. Ю. Особенности антигипертензивной эффективности нового представителя класса антагонистов рецепторов к ангиотензину II — фимасартана при артериальной гипертензии 1–2-й степени: дополнительный анализ результатов предрегистрационного исследования в России. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(1):110–119. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-110-119

New angiotensin II receptor blocker fimasartan in mild-to-moderate hypertension: post-hoc analysis of results of registration trial in Russia

N. E. Zvartau^{1,2}, E. V. Verbitskaya³, T. L. Galankin³,
A. O. Konradi^{1,2}, N. Yu. Khozyainova⁴, M. Yu. Samsonov⁴

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² ITMO University, St Petersburg, Russia

³ First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

⁴ Medical Department, JSC R-Pharm, Moscow, Russia

Corresponding author:

Nadezhda N. Zvartau,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: zvartau@almazovcentre.ru

Received 14 July 2017;
accepted 20 August 2017.

Abstract

Objective. We performed post-hoc analysis of results of multicenter open-label randomized comparative trial on antihypertensive efficacy and safety of fimasartan and losartan in parallel groups for adult outpatients with mild-to-moderate hypertension (HTN) during 12 weeks of treatment in order to determine characteristics associated with better treatment efficacy. **Design and methods.** Post hoc analysis included ITT (intention-to-treat) population: 89 patients from fimasartan group and 90 patients from losartan group. We assessed associations between change from baseline in “office” sitting systolic and diastolic blood pressure and gender, age, anthropometric parameters, duration and severity of hypertension, previous antihypertensive treatment, clinical and laboratory parameters on study visits, and doses of studied drugs. Statistical package R (version 3.0.2, The R Foundation for Statistical Computing 2013) was used for analysis. **Results.** Fimasartan and losartan provided comparable blood pressure lowering effect in gender, age subgroups, in patients with different duration and severity of hypertension, risk factors profiles. There was a trend toward higher blood pressure decrease in patients with body mass index (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ in fimasartan group. In the overall population BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ was associated with 2-fold increase of risk of dose change at any visit: odds ratio (OR) = 2,1 (95 % confidential interval (CI): 1,08–3,91). However, study groups analysis demonstrated that it was true only for losartan: OR = 2,75 (95 % CI: 1,1–6,88; $p = 0,036$). Fimasartan was equally effective in both obese and normal weight patients: OR = 1,50 (95 % CI: 0,63–3,93; $p =$

0,356). **Conclusions.** Hypertensive patients with BMI ≥ 30 kg/m² may benefit more from fimasartan treatment. This fact needs confirmation in further studies with larger sample size.

Key words: arterial hypertension, angiotensin II receptors antagonist, fimasartan, obesity, post hoc analysis

For citation: Zvartau NE, Verbitskaya EV, Galankin TL, Konradi AO, Khozyainova NYu, Samsonov MYu. New angiotensin II receptor blocker fimasartan in mild-to-moderate hypertension: post-hoc analysis of results of registration trial in Russia. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(1):110–119. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-110-119

Введение

Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) является краеугольным камнем лечения любой сердечно-сосудистой патологии, в том числе и артериальной гипертензии (АГ). Поэтому неудивительно, что более 70% больных для снижения уровня артериального давления (АД) получают препараты, относящиеся к одному из двух основных классов, влияющих на активность РААС, — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторы рецепторов к ангиотензину II, сартаны [1]. Несмотря на то, что в клинических рекомендациях оба класса признаны одинаково эффективными [2], последние метаанализы еще раз подчеркнули необходимость взвешенного подхода к выбору не только класса, но и конкретного его представителя [3–5]. Например, метаанализ 208 двойных слепых рандомизированных исследований (всего 94305 пациентов) показал, что при сравнении пяти основных классов антигипертензивных препаратов (бета-блокаторы, диуретики, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, сартаны) существенных различий в эффективности не наблюдается. Однако при анализе различных представителей пяти основных классов при монотерапии и в комбинациях отмечается выраженная вариабельность в отношении степени снижения уровня АД. Различия между отдельными представителями при монотерапии достигают 10 мм рт. ст., что можно сравнить с эффектом добавления второго препарата, а при сравнении комбинаций — до 15 мм рт. ст. При этом среди лидеров по антигипертензивной эффективности можно увидеть большинство представителей класса сартанов [3], что находило подтверждение и в других исследованиях [6]. Интересно, что и внутри самого класса сартанов представители отличаются не только по влиянию на уровень АД и длительность антигипертензивного эффекта [7, 8], но и по доказанным преимуществам применения в особых подгруппах пациентов [9]. В ноябре 2016 года в Российской Федерации был зарегистрирован новый представитель класса антагонистов рецепторов к ангиотензину II — фимасартан (Канарб). В сравнительном исследовании III фазы в 13 исследовательских центрах России бы-

ло показано, что терапия фимасартаном в течение 12 недель хорошо переносится, безопасна и обеспечивает сопоставимое с лозартаном снижение уровня АД у амбулаторных пациентов с АГ 1–2-й степени [10].

Целью настоящего анализа было проведение дополнительной оценки данных предрегистрационного исследования для выявления особенностей антигипертензивного ответа на терапию фимасартаном с определением характеристик пациентов, ассоциированных с наибольшей эффективностью лечения.

Материалы и методы

Подробное описание дизайна, популяции, исследуемых групп и показателей, результатов по эффективности и безопасности клинического исследования компании АО «Р-Фарм» по протоколу СС09042014 «Открытое рандомизированное многоцентровое сравнительное клиническое исследование эффективности и безопасности лекарственных препаратов Канарб (фимасартан), производства Бриунг Фармасьютикал Ко. Лтд, Республика Корея, таблетки 60/120 мг и Козаар® (лозартан), производства Мерк Шарп и Доум Б. В., Нидерланды, таблетки 50/100 мг, у взрослых пациентов с артериальной гипертензией I–II степени» приводилось ранее [10]. В обобщенном виде у амбулаторных пациентов с АГ 1–2-й степени через 12 недель терапии фимасартан и лозартан приводили к сопоставимому снижению систолического артериального давления (САД): соответственно $-25,2 \pm 8,6$ и $-24,3 \pm 7,8$ мм рт. ст. по сравнению с исходными значениями. Схожие результаты были получены и при оценке вторичных критериев эффективности (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 < 140 мм рт. ст. или при условии, что снижение среднего САД составляет $> 10\%$ от исходного уровня]) и безопасности. Группы

не отличались по базовым характеристикам, количеству ответивших на лечение пациентов ($p = 0,143$), количеству пациентов, которым потребовалось увеличить дозы препаратов ($p = 0,433$; начальные дозы фимасартана и лозартана составляли соответственно 60 и 50 мг, дозы препаратов могли быть увеличены до 120 и 100 мг через 4 и 8 недель от начала терапии) и по средней продолжительности приема препарата без коррекции дозы ($p = 0,121$).

Дополнительный (post hoc) статистический анализ проводился для оценки динамики уровня САД/ДАД у пациентов, принимавших фимасартан, в зависимости от пола, возраста, антропометрических показателей, клинико-лабораторных показателей на визитах исследования, длительности/степени АГ, наличия и характера предшествующей терапии, дозы препаратов с целью выявления предикторов большей эффективности для планирования последующих исследований. Для статистической обработки использовалась популяция ИТТ (все рандомизированные пациенты, у которых есть хотя бы одна оценка для анализа эффективности после начала терапии): 89 пациентов в группе терапии фимасартаном и 90 пациентов в группе терапии лозартаном. Анализ выполнен в статистическом пакете R (версия 3.0.2, The R Foundation for Statistical Computing 2013). Сходимость результатов в использованных тестах сверена с результатами статистического пакета Stata (версия IC 12.1, StataCorp 2011). Дополнительная литература по программному обеспечению доступна по ссылке <http://cran.r-project.org/>. Для обработки использовались визуализация данных, многофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями, смешанный многофакторный линейный анализ с фиксированными и случайными факторами, тест Шапиро–Уилка для проверки на нормальность распределения, парные сравнения по Манну–Уитни, FDR поправка на множественность сравнений. Количественные результаты представлены в виде арифметического среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$), на рисунках представлен 95-процентный доверительный интервал (ДИ). Для качественных показателей рассчитывались частота встречаемости и процент от количества человек в соответствующей группе. Дисперсионный анализ выполнялся с помощью стандартной функции `aov()`, рассчитывающей суммы квадратов I типа (SS I) (в SAS и Stata по умолчанию используются суммы квадратов III типа). Для построения смешанной линейной модели использована функция `lmer()` из подключаемого пакета `lmer4`. Использовались также функции `wilcox.test()`, `cor.test()`, `shapiro.test()`,

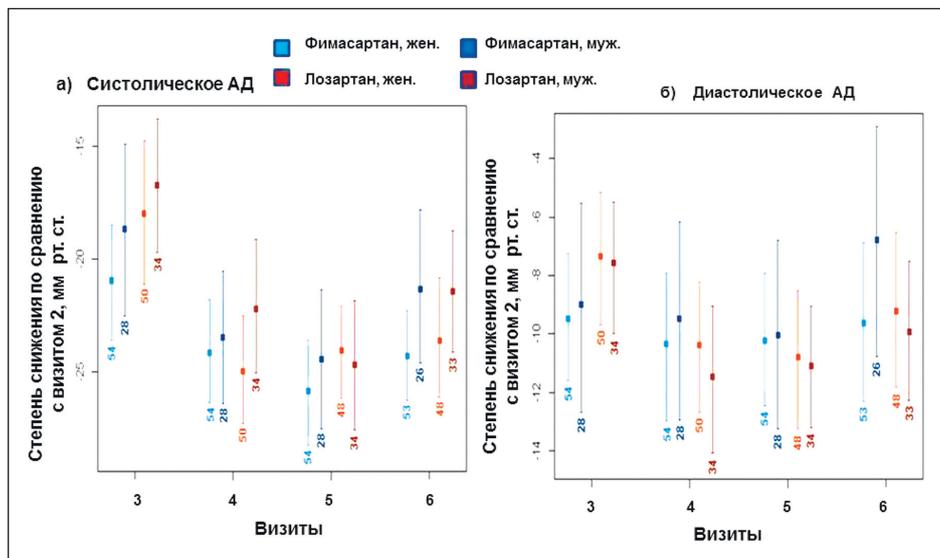
`loess()` и другие. Для сравнения качественных показателей использовали точный критерий Фишера (ТКФ), данные представлены как частоты и процентные доли. Графический анализ также полностью выполнен в статистическом пакете R.

Результаты

Динамика уровня САД и ДАД в зависимости от пола и возраста

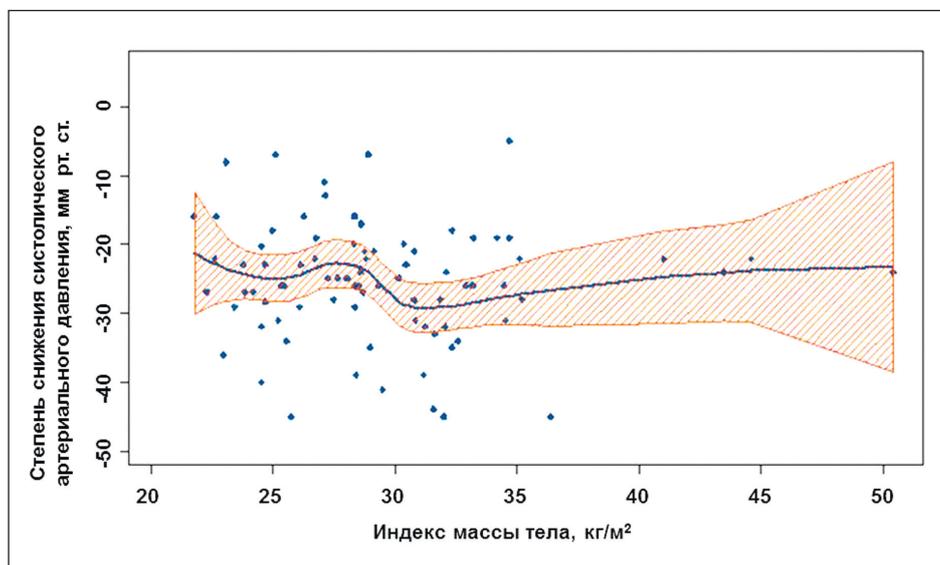
Многофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями показал значимость фактора пола ($p < 0,05$). При более детальном изучении полученных результатов выявлено, что значимость фактора пола оказалась наиболее выраженной при включении в дисперсионный анализ только группы фимасартана и визитов 3–5 (через 4, 8 и 12 недель после начала терапии) и визита 6 (4 недели после окончания терапии в исследовании). При этом в группе фимасартана на визитах 3–6 у мужчин САД было выше по сравнению с женщинами, в группе лозартана такой устойчивой тенденции не определялось. Однако и на визите 2, до начала терапии, у мужчин в группе фимасартана отмечалась тенденция к более высоким значениям САД. Для определения клинической значимости данной находки было проведено сравнение изменений САД у мужчин и женщин в группе фимасартана на визитах 3–6. Как видно из Рисунка 1, в группе фимасартана степень снижения САД у мужчин была меньше на всех визитах, в то время как в группе лозартана такой устойчивой тенденции не наблюдалось. Степень снижения САД в группе фимасартана у мужчин была меньше, чем у женщин на визите 3 на 2,3 мм рт. ст., на визите 4 на 0,7 мм рт. ст., на визите 5 на 1,4 мм рт. ст. и на визите 6 на 3,0 мм рт. ст. Смешанная линейная модель при включении визита в качестве случайного фактора показала, что на протяжении визитов 3–6 у мужчин САД было выше, чем у женщин, в среднем на 1,8 мм рт. ст. (95% ДИ от -0,3 до 3,9 мм рт. ст.). Значимость данных различий не подтвердилась (95-процентный доверительный интервал пересекает ноль). Таким образом, изменение САД в исследуемых группах не различалось у мужчин и женщин. Схожие тенденции наблюдались и в отношении ДАД (рис. 1). Степень снижения ДАД в группе фимасартана у мужчин была меньше, чем у женщин, на 0,5 мм рт. ст. на визите 3, на 0,8 мм рт. ст. на визите 4, на 0,2 мм рт. ст. на визите 5, на 2,8 мм рт. ст. на визите 6. Смешанная линейная модель при включении визита в качестве случайного фактора показала, что в среднем на протяжении визитов 3–6 у мужчин ДАД было выше, чем у женщин, на 1,1 мм рт. ст.

Рисунок 1. Изменение систолического артериального давления (а) и диастолического артериального давления (б) в популяции ИТТ со стратификацией по полу, исследуемой группе и визитам



Примечание: АД — артериальное давление; популяция ИТТ — все рандомизированные пациенты, у которых есть хотя бы одна оценка для анализа эффективности после начала терапии. Приведены арифметические средние (квадраты) и 95-процентные доверительные интервалы для средних, рассчитанные методом бутстрэпа с 1000 повторений. Числовые значения соответствуют количеству включенных в анализ пациентов.

Рисунок 2. Степень снижения уровня систолического артериального давления в зависимости от индекса массы тела через 12 недель терапии фимасартаном (n = 89)



Примечание: кривыми отмечены сглаживающие регрессии loess с 95-процентными доверительными границами.

(95% ДИ от -1,2 до 2,2 мм рт. ст.). Значимость этих различий не подтвердилась (95-процентный доверительный интервал пересекает ноль).

Изменение САД и ДАД было относительно однородным, линейной связи с возрастом не наблюдалось ($p = 0,68$ и $p = 0,89$ соответственно).

Динамика уровня САД и ДАД в зависимости от длительности, тяжести артериальной гипер-

тензии и предшествующей антигипертензивной терапии

Исходный уровень САД на визите 2 не имел четкой связи с длительностью АГ. На визите 5 у пациентов с длительностью АГ до 3 лет отмечен несколько более выраженный ответ на терапию, однако линейной связи между переменными не наблюдалось ($r = 0,12$, $p = 0,29$ и $r = 0,07$, $p = 0,51$ для визитов 2 и 5 соответственно). Также не было вы-

явлено ассоциации между длительностью АГ и степенью снижения САД ($p = 0,73$). Схожие тенденции определялись и для ДАД.

Интересно, что степень снижения уровня САД в группе фимасартана зависела от тяжести АГ. Так, у пациентов с АГ 1-й степени среднее снижение САД составило 22 мм рт. ст., в то время как у пациентов со 2-й степенью АГ — 26 мм рт. ст. ($p < 0,05$). Это может свидетельствовать об избирательности антигипертензивного эффекта с подавлением только избыточной активности РААС.

До включения в исследование антигипертензивную терапию получали 55 (61,8%) пациентов в группе фимасартана и 46 (51,1%) в группе лозартана. Большинство пациентов в обеих группах получали ингибиторы АПФ — 33 (37,1%) в группе фимасартана и 30 (33,3%) в группе лозартана, сартаны — 12 (13,5%) и 9 (10,0%) соответственно, диуретики — 12 (13,5%) и 11 (12,2%), антагонисты кальция — 6 (6,7%) и 3 (3,3%), бета-блокаторы — 6 (6,7%) и 5 (5,6%) соответственно.

У пациентов с антигипертензивной терапией в анамнезе САД было выше по сравнению с больными без предшествующего лечения ($154 \pm 5,9$ против $152 \pm 5,8$ мм рт. ст., $p < 0,05$). Однако степень снижения как систолического, так и диастолического АД не зависела от наличия или отсутствия приема антигипертензивных препаратов, а также характера антигипертензивной терапии до включения в исследование.

Динамика уровня САД и ДАД в зависимости от антропометрических показателей, факторов риска и других клинических и лабораторных показателей

Линейной связи между антропометрическими показателями, другими клиническими/лабораторными показателями (полный перечень исследуемых показателей на визитах приводился ранее [10]) и уровнями САД и ДАД не наблюдалось ($p > 0,05$). Однако в группе фимасартана к 5-му визиту (12 недель терапии) отмечалась тенденция к более выраженному снижению уровня САД у пациентов с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² по сравнению с пациентами без ожирения ($-27,6$ против $-23,6$ мм рт. ст. соответственно; $p = 0,06$) (рис. 2).

Поиск факторов, ассоциированных с необходимостью повышения дозы препаратов для достижения целевого уровня АД

Антигипертензивную эффективность может отражать и количество пациентов, достигших целевого уровня АД на минимальной дозе препарата. Информация о коррекции дозы собиралась во время

визитов 3 (через 4 недели после начала терапии), 4 (через 8 недель после начала терапии) и дополнительных визитов. Для выявления факторов, связанных с недостаточным ответом пациентов на терапию и потребовавших увеличения дозы препаратов, выполнен поисковый однофакторный анализ с использованием в качестве рабочего инструмента однофакторной логистической регрессии. Зависимыми переменными послужили базовые характеристики пациентов, которые регистрировались на первом визите [10]. В анализ были включены как переменные, для которых можно было предположить логическую связь с ответом на препарат (например, исходные уровни АД), так и переменные, не имеющие такой логической связи (температура тела, рост). Это было сделано с целью проверки анализа на селективность и специфичность найденных связей. Необходимость в увеличении дозы в группе фимасартана ассоциирована с исходным САД на правой ($p < 0,01$) и левой ($p < 0,05$) руках. Связи с исходным ДАД на левой ($p = 0,99$) и правой ($p = 0,52$) руках выявлено не было. При этом до начала исследования у «ответчиков» (коррекция дозы не требовалась) среднее САД на правой руке (148,2 мм рт. ст.) и на левой руке (149,4 мм рт. ст.) было ниже, чем у «не ответчиков» (требовалось увеличение дозы) — 153,2 мм рт. ст. на правой руке ($p < 0,01$) и 153,2 мм рт. ст. на левой руке ($p < 0,05$). Различия в исходном САД подтверждались и на визите 2 — рандомизации: в среднем 152,0 мм рт. ст. у «ответчиков» и 155,5 мм рт. ст. у «не ответчиков». Таким образом, в группе фимасартана исходный уровень САД в среднем выше 152 мм рт. ст. являлся предиктором увеличения дозы препарата на последующих визитах для достижения целевого уровня АД.

С учетом выявленной тенденции более выраженного по сравнению с лозартаном антигипертензивного эффекта фимасартана у пациентов с ожирением отдельно было проанализировано влияние ИМТ на необходимость увеличения дозы препарата. Доли больных с ИМТ < 30 кг/м² и ИМТ ≥ 30 кг/м² не различались между группами (59/53 и 31/36 в группе лозартана и фимасартана соответственно, $p > 0,05$). В общей популяции исследования из 112 пациентов с ИМТ < 30 кг/м² увеличение дозы потребовалось у 29 (25,9%) пациентов в сравнении с 28 (41,8%) из 67 пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м² ($p = 0,032$). Анализ влияния индекса массы тела на вероятность смены терапии показал, что для всех участников независимо от группы терапии наличие ИМТ ≥ 30 кг/м² повышало шанс увеличения дозы препаратов на любом визите практически в 2 раза: отношение шансов (ОШ) = 2,1 (95% ДИ: 1,08–3,91).

При анализе в исследуемых группах оказалось, что полученные результаты по высокой вероятности увеличения дозы на последующих визитах при ИМТ ≥ 30 кг/м² были справедливы только для группы лозартана: ОШ = 2,75 (95 % ДИ: 1,1–6,88; $p = 0,036$). Из 59 пациентов с ИМТ < 30 кг/м² в группе лозартана увеличение дозы потребовалось только у 15 (25,4 %), а из 31 больного с ИМТ ≥ 30 кг/м² — у 15 (48,4 %). Фимасартан оказался одинаково эффективным у пациентов с наличием или отсутствием ожирения: ОШ = 1,50 (95 % ДИ: 0,63–3,93; $p = 0,356$). Из 53 пациентов с ИМТ < 30 кг/м² в группе фимасартана увеличение дозы потребовалось только у 14 (26,4 %), а из 31 больного с ИМТ ≥ 30 кг/м² — у 13 (36,1 %). Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что фимасартан обладает большей по сравнению с лозартаном антигипертензивной эффективностью у пациентов ИМТ ≥ 30 кг/м².

Устойчивой связи между другими показателями и повышением дозы препаратов не определялось.

Обсуждение

Данный дополнительный (post hoc) анализ предрегистрационного исследования фимасартана в России проводился для выявления особых характеристик пациентов, при наличии которых назначение препарата могло бы обладать преимуществами в отношении антигипертензивного эффекта. Эти данные могут оказаться полезными как для определения профиля пациентов, у которых фимасартан будет наиболее эффективен, так и для планирования дальнейших исследований.

По результатам проведенного анализа, влияния демографических (пол и возраст) показателей на антигипертензивную эффективность препаратов выявлено не было. В целом в большинстве ранее проводившихся исследований и метаанализах не отмечалось различий в эффективности основных классов антигипертензивных препаратов в половозрастных группах [1, 11–14]. В основном отмечались особенности изменения САД и ДАД с возрастом, контроля уровня АД и назначений различных классов антигипертензивных препаратов в реальной практике. Так, например, было показано, что женщины чаще получают сартаны и диуретики, в то время как мужчины — ингибиторы АПФ и антагонисты кальция. Одним из возможных объяснений является то, что у женщин чаще наблюдаются побочные эффекты последних классов препаратов — отеки на антагонисты кальция и кашель на ингибиторы АПФ [1, 11]. В связи с данными о большей частоте применения сартанов в рутинной клинической практике у женщин особого интереса заслуживают результаты по применению фимасартана в постменопаузе [15].

Известно, что распространенность АГ и факторов риска у женщин в постменопаузе резко возрастает [16], при этом среди основных механизмов повышения уровня АД рассматривается увеличение активности РААС [17]. Терапия фимасартаном в течение 3 месяцев у 991 пациентки в постменопаузе приводила к эффективному снижению уровня САД и ДАД в среднем на 20/13 мм рт. ст. соответственно, как по данным «офисных» измерений, так и по результатам самоконтроля АД, что было сопоставимо с результатами у 382 женщин в пременопаузе [15]. Важно отметить, что фимасартан не только приводит к эффективному снижению уровня АД, но и влияет на еще одну неблагоприятную, ассоциированную с худшим прогнозом характеристику самой АГ — повышенную вариабельность АД [15, 18], которая очень часто присутствует у женщин в возрасте старше 50 лет [19]. Одним из возможных объяснений может служить то, что фимасартан — это препарат с длительным периодом полувыведения (5–16 часов) в отличие, например, от лозартана (1–3 часа). В нескольких сравнительных исследованиях сартанов было показано, что препараты с длительным периодом полувыведения характеризуются лучшим профилем антигипертензивной эффективности на протяжении суток [20]. Поэтому подтвержденная по результатам настоящего анализа высокая антигипертензивная эффективность препарата у женщин, влияние на дополнительные, характерные для женщин неблагоприятные характеристики АГ [15], благоприятный профиль безопасности [10] позволяют рассматривать фимасартан как рациональный выбор для снижения уровня АД у пациенток, в том числе в период постменопаузы.

Взаимосвязи длительности и тяжести АГ, факторов риска и других клинических и лабораторных показателей, предшествующей терапии и антигипертензивной эффективности фимасартана выявлено не было. Возможно, это связано с небольшой и достаточно однородной выборкой пациентов, включенных в предрегистрационное клиническое исследование, без серьезных сопутствующих заболеваний, выраженных изменений оцениваемых параметров. При исходном уровне АД выше 152 мм рт. ст. пациентам чаще требовалось увеличение дозы фимасартана с 60 до 120 мг. Интересно, что степень снижения уровня АД была выше у больных АГ 2-й степени по сравнению с АГ 1-й степени вне зависимости от дозы фимасартана. Это может свидетельствовать о некоторой «избирательности» антигипертензивного эффекта с подавлением только избыточной активности РААС. Можно предположить, что активность РААС выше при более тяжелой АГ, следовательно, и антигипертензивный эффект будет

более выражен. В пользу этого говорит и отсутствие эпизодов избыточного снижения уровня АД на фоне терапии фимасартаном в дозе 60 и 120 мг вне зависимости от исходного уровня АД [10].

Очень интересной находкой проведенного анализа являются результаты по антигипертензивной эффективности фимасартана у лиц с ожирением. У пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м² в два раза чаще требовалось повышение дозы препарата для достижения целевого уровня АД. Однако оказалось, что данное утверждение было справедливо только для группы лозартана. Фимасартан оказался одинаково эффективен у больных с наличием и отсутствием ожирения. Более того, наблюдалась тенденция к более выраженному снижению уровня АД у пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м² на фоне терапии фимасартаном. С учетом того, что ожирение ассоциировано с худшим контролем уровня АД, резистентностью к медикаментозной терапии [21], данные результаты заслуживают дальнейшего изучения в рамках клинических исследований. Более того, фимасартан обладает потенциальными преимуществами для лечения больных ожирением, которому часто сопутствует не только АГ, но и метаболические изменения. Это приводит к раннему развитию неалкогольной жировой болезни печени, распространенность которой в Российской Федерации достигает 37% [22, 23]. Поражение печени может влиять на эффективность биотрансформации лекарственных средств. Фимасартан является активным лекарственным средством, роль метаболизма в процессе выведения фимасартана также незначительна. Следовательно, можно ожидать сохранения ожидаемого профиля эффективности и безопасности у больных с ожирением и неалкогольной жировой болезни печени. При этом фимасартан будет не только эффективно снижать уровень АД, но и оказывать положительное влияние на состояние печени — было показано, что фимасартан активирует метаболизм свободных радикалов посредством сигнального пути PPAR β -AMPK-PGC-1 α , а также подавляет синтез жирных кислот, воспаление (фактор некроза опухоли альфа) и приводит к повышению уровня адипонектина [24].

Ограничения

Результаты дополнительного (post hoc) анализа достаточно однородной и небольшой группы пациентов, соответствующих критериям включения в предрегистрационное исследование, требуют проверки на большей и разнообразной выборке пациентов с АГ.

Заключение

Дополнительный анализ показал, что фимасартан и лозартан одинаково эффективны у мужчин и женщин, в различных возрастных группах, при различной тяжести и длительности заболевания и факторах риска. Однако полученные результаты позволяют предположить, что фимасартан может обладать большей антигипертензивной эффективностью у пациентов с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²).

Финансирование исследования и конфликт интересов / Finance and conflict of interest

Дополнительный статистический анализ проводился при поддержке компании АО «Р-Фарм». / Additional statistical analysis was supported by the company P-Pharm.

Список литературы / References

1. Qvarnstrom M, Kahan T, Kieler H, Brandt L, Hasselstrom Y, Bostrom K et al. Persistence to antihypertensive drug treatment in Swedish primary healthcare. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(11): 1955–64. doi:10.1097/MD.0000000000004908
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon 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
3. Paz MA, de-La-Sierra A, Sáez M, Barceló MA, Rodríguez JJ, Castro S et al. Treatment efficacy of anti-hypertensive drugs in monotherapy or combination. ATOM systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials according to PRISMA statement. *Medicine.* 2016;95(30): e4071. doi:10.1097/MD.0000000000004071
4. Baguet JP, Robitail S, Boyer L, Debensason D, Auquier P. A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2005;5(2):131–40.
5. Baguet JP, Legallier B, Auquier P, Robitail S. Updated meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Clin Drug Investig.* 2007;27(11):735–53.
6. Law M, Wald N, Morris J. Lowering blood pressure to prevent myocardial infarction and stroke: a new preventive strategy. *Health Technol Assess.* 2003;7(31):49–58.
7. Fabia MJ, Abdilla N, Oltra R, Fernandez C, Redon J. Antihypertensive activity of angiotensin II AT1 receptor antagonists: a systematic review of studies with 24h ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2007;25(7):1327–36.
8. Smith DH. Comparison of angiotensin II type 1 receptor antagonists in the treatment of essential hypertension. *Drugs.* 2008;68(9):1207–25.
9. De'zsi CA. The different therapeutic choices with ARBs. Which one to give? When? Why? *Am J Cardiovasc Drugs.* 2016;16(4):255–266. doi:10.1007/s40256-016-0165-4
10. Звартау Н. Э., Конради А. О., Корнева Е. В., Бессонова Н. А., Болдуева С. А., Егорова Л. П и др. Сравнение антигипертензивной эффективности и безопасности нового представителя класса антагонистов рецепторов к ангиотензину II — фимасартана и лозартана при артериальной гипертензии 1–2-й степени. *Артериальная гипертензия.* 2016;22(2):204–216. doi: http://dx.doi.org/10.18705/1607-419X-2016-22-

2-204-216 [Zvartau NE, Konradi AO, Korneva EV, Bessonova NA, Boldueva SA, Egorova LP et al. 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: <http://dx.doi.org/10.18705/1607-419X-2016-22-2-204-216>. In Russian].

11. Keyhani S, Scobie JV, Hebert PL, McLaughlin MA. Gender disparities in blood pressure control and cardiovascular care in a national sample of ambulatory care visits. *Hypertension*. 2008;51(4):1149–55. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.107342

12. Gu Q, Burt VL, Paulose-Ram R, Dillon CF. Gender differences in hypertension treatment, drug utilization patterns, and blood pressure control among US adults with hypertension: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2004. *Am J Hypertens*. 2008;21(7):789–98. doi: 10.1038/ajh.2008

13. Journath G, Hellenius ML, Petersson U, Theobald H, Nilsson PM, Hyper QSGS. Sex differences in risk factor control of treated hypertensives: a national primary healthcare-based study in Sweden. *Eur J Cardiovasc Prevent Rehabil*. 2008;5(3):258–62. doi:<https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e3282f37a45>

14. Ljungman C, Kahan T, Schiöler L, Hjerpe P, Hasselström J, Wettermark B et al. Gender differences in antihypertensive drug treatment: results from the Swedish Primary Care Cardiovascular Database (SPCCD). *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(12):882–90. doi:10.1016/j.jash.2014.08.015

15. Kim S, Joo S, Shin M, Kim C, Cho E, Sung K et al. Clinic and home blood pressure lowering effect of an angiotensin receptor blocker, fimasartan, in postmenopausal women with hypertension. *Medicine*. 2016;95(22): e3764. doi:10.1097/MD.0000000000003764

16. Lima R, Wofford M, Reckelhoff JF. Hypertension in postmenopausal women. *Curr Hypertens Rep*. 2012;14(3):254–260. doi:10.1007/s11906-012-0260-0

17. Yanes LL, Romero DG, Iliescu R, Zhang H, Davis D, Reckelhoff J. Postmenopausal hypertension: role of the renin-angiotensin system. *Hypertension*. 2010;56(3):359–363. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.152975

18. Shin M, Kang D, Kim C, Cho E, Sung K, Kanget S et al. Fimasartan for independent reduction of blood pressure variability in mild-to-moderate hypertension. *Drug Design, Develop Ther*. 2016;10:1573–1580. doi:10.2147/DDDT.S107433

19. Kato T, Kikuya M, Ohkubo T, Satoh M, Hara A, Obara T et al. Factors associated with day-by-day variability of self-measured blood pressure at home: the Ohasama study. *Am J Hypertens*. 2010;23(9):980–986. doi:<https://doi.org/10.1038/ajh.2010.94>

20. Mallion J, Siche J, Lacourciere Y. ABPM comparison of the antihypertensive profiles of the selective angiotensin II receptor antagonists telmisartan and losartan in patients with mild to moderate hypertension. *J Hum Hypertens*. 1999;13(10):657–664.

21. de la Sierra A, Banegas JR, Oliveras A, Gorostidi M, Segura J, de la Cruz JJ et al. Clinical differences between resistant hypertensive patients and patients treated and controlled with three or less drugs. *J Hypertens*. 2012;30(6):1211–6. doi:10.1097/HJH.0b013e328353634e

22. Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Маев В. С., Трухманов С., Блинов Д. В., Пальгова Л. К. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015;25(56):31–38. [Ivashkin VT, Drapkina OM, Maev VS, Truhmanov S, Blinov DV, Palgova LK et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patient setting in Russia: results of DIREG 2 study. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Coloproctologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(56):31–38. In Russian].

23. Драпкина О. М., Елиашевич С. О., Шепель Р. Н. Ожирение как фактор риска хронических неинфекционных заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2016; (6):73–79. doi:10.15829/1560-4071-2016-6-73-79 [Drapkina OM, Eliashevich SO, Shepel RN. Obesity as a risk factor for chronic non-infectious diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(6):73–79. doi:10.15829/1560-4071-2016-6-73-79. In Russian].

24. Lee Y, Jang Y, Han Y et al. Fimasartan ameliorates nonalcoholic fatty liver disease through PPAR and regulation in hyperlipidemic and hypertensive conditions. *PPAR Res*. 2017: Article ID 8048720: <http://dx.doi.org/10.1155/2017/8048720>.

Информация об авторах

Звартан Надежда Эдвиновна — кандидат медицинских наук, руководитель отдела биомедицинских исследований лекарственных средств, руководитель организационно-методического отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России; старший научный сотрудник Института трансляционной медицины Университета ИТМО;

Вербицкая Елена Владимировна — доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, заведующая отделом фармакоэпидемиологии и биомедицинской статистики ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России;

Галанкин Тимофей Леонидович — ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, директор Института трансляционной медицины Университета ИТМО;

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

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

Author information

Nadezhda E. Zvartau, MD, PhD, Biomedical Research Department, Head, Organizational and Methodological Department, Head Almazov National Medical Research Centre; Translational Medicine Institute, Senior Researcher, ITMO University;

Elena V. Verbitskaya, Department of Clinical Pharmacology and Evidence-based Medicine, Associate Professor; Department of Pharmacoepidemiology and Biostatistics, Head, First Pavlov State Medical University of Saint-Petersburg;

Timophei L. Galankin, Department of Clinical Pharmacology and Evidence-based Medicine, Assistant, First Pavlov State Medical University of Saint-Petersburg;

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Corresponding Member of RAS; the Deputy General Director General of Science, Almazov National Medical Research Centre; Translational Medicine Institute, Head, ITMO University;

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

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

КАНАРБ

Фимасартан таблетки, покрытые пленочной оболочкой 60 мг и 120 мг № 30

Уверенный контроль



• Высокая афинность к АТ1-рецепторам*

• Способствует достижению стабильного и гладкого профиля АД в течение 24 часов²

• Не имеет дженериков в России



*минимальная средняя ингибирующая концентрация по сравнению с телмисартаном, азилсартаном, олмесартаном, валсартаном, ирбесартаном^{3,6}

СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Показания к применению: Артериальная гипертензия 1 и 2 степени.

Способ применения и дозы: рекомендуемая начальная доза - 60 мг один раз в сутки вне зависимости от приема пищи; доза может быть увеличена до 120 мг один раз в сутки.

Противопоказания: пациенты с повышенной чувствительностью к любому из компонентов препарата; беременные или планирующие беременность женщины и женщины в период грудного вскармливания; пациенты, находящиеся на гемодиализе (отсутствует опыт применения); средне-тяжелые и тяжелые нарушения функции печени; пациенты с обструкцией желчевыводящих путей; одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек; пациенты с диабетической нефропатией, принимающие ингибиторы АПФ; пациенты с непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы (препарат содержит лактозу); возраст до 18 лет.

С осторожностью: при снижении объема циркулирующей жидкости или солевом истощении; почечной недостаточности; реноваскулярной гипертензии; у пациентов со стенозом аортального или митрального клапана, обструктивной или гипертрофической кардиомиопатией; первичном гиперальдостеронизме; гиперкалиемии; у пациентов пожилого возраста; при одновременном применении препаратов лития; ишемической болезни сердца; цереброваскулярной болезни.

Побочное действие: головная боль, головокружение, обморок, седация, мигрень, диспепсия, тошнота, рвота, боль в верхних отделах живота, астения, повышение активности печеночных трансаминаз, тромбоцитопения, мышечные подергивания или скованность, кожный зуд, локализованная крапивница. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению, доступна для ознакомления на сайте Минздрава РФ

http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e457cf62-04fe-47ed-8fbe-1c3030beb04b&t=b2386182-a11e-435c-8108-051cc10a9e6f

Список литературы: 1. Lee H et al. Clin Ther 2012; 34: 1273-89/ Ли Х и другие. Клиническая терапия, 2012; 34: 1273-89. 2. Инструкция по применению лекарственного препарата Канарб для медицинского применения МЗ РФ. 3. Choi MJ et al. Bioorg Med. Chem. Lett. 2013; 23(16): 4540-46/ Чой МДжи и другие. Биоорганические и лекарственные химические письма. 2013; 23(16): 4540-46. 4. Kim TW et al. Bioorg Med Chem Lett. 2012; 22(4): 1649-1654/ Ким ТВ и другие. Биоорганические и лекарственные химические письма. 2012; 22(4): 1649-1654. 5. Ojima M et al. J Pharmacol. Exp. Ther. 2011; 336: 801-808/ Оджима М и другие. Журнал фармакологии и экспериментальной терапии, 2011; 336: 801-808. 6. Kim JH et al. Arch Pharm Res. 2012; 35(7): 1123-1126/ Ким ДжиХ и другие. Архивы фармакологических исследований. 2012; 35(7): 1123-1126.

Дата выпуска рекламы: январь 2018

За дополнительной информацией обращайтесь в АО «Р-Фарм»

Россия, 123154, г. Москва,
ул. Берзарина, д. 19, корп. 1
Тел.: +7 (495) 956-79-37,
факс: +7 (495) 956-79-38,
www.r-pharm.com



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья