

Исследование фармакокинетики и биоэквивалентности препарата Телзап® по сравнению с препаратом Микардис® у здоровых добровольцев после однократного приёма

Хохлов А. Л.¹, Хохлов А. А.², Мирошников А. Е.³, Лебедева О. В.⁴, Гребенкин Д. Ю.⁵

¹ – ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

² – ООО «АХ СТ», Ярославль, Российская Федерация

³ – ООО «КлинФармИнвест», Ярославль, Российская Федерация

⁴ – Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция), Москва, Российская Федерация

⁵ – ООО «Экзактэ Лабс», Москва, Российская Федерация

Аннотация. Актуальность. Телмисартан широко используется в клинической практике при терапии артериальной гипертензии. Он является специфическим антагонистом рецепторов ангиотензина II (тип AT1) и эффективен при приёме внутрь. В рамках регистрации препарата Телзап® было проведено исследование его биоэквивалентности с препаратом Микардис® с участием 60 здоровых добровольцев. Цель. Целью настоящего исследования являлось сравнительное изучение фармакокинетики и подтверждение биоэквивалентности двух препаратов — Микардис® (телмисартан, таблетки, 80 мг, компании Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмБХ, Германия) и Телзап® (телмисартан, таблетки, 80 мг, компании Зентива к.с., Чешская Республика) у здоровых добровольцев после однократного приёма натощак. Материалы и методы. Для подтверждения биоэквивалентности было проведено открытое, сравнительное, рандомизированное, одноцентровое, перекрёстное, повторное клиническое исследование с четырьмя этапами. В ходе исследования у добровольцев отбирались образцы плазмы крови, в которых при помощи валидированной ВЭЖХ-МС/МС методики определялись концентрации телмисартана. На основании полученных данных был проведён фармакокинетический и статистический анализ и рассчитаны доверительные интервалы (ДИ) для фармакокинетических параметров C_{max} и AUC_{0-72} . Результаты и обсуждение. На основании результатов статистического анализа было показано, что фармакокинетические параметры тестируемого и референтного препарата характеризуются высоким сходством. Для оцениваемых фармакокинетических параметров телмисартана 90 % ДИ находились в пределах 80–125 % для AUC_{0-72} и для C_{max} в пределах 73,07–136,85 %. Заключение. Таким образом, согласно применяемым критериям, препараты признаны биоэквивалентными..

Ключевые слова: телмисартан; фармакокинетика; биоэквивалентность

Для цитирования:

Хохлов А. Л., Хохлов А. А., Мирошников А. Е., Лебедева О. В., Гребенкин Д. Ю. Исследование фармакокинетики и биоэквивалентности препарата Телзап® по сравнению с препаратом Микардис® у здоровых добровольцев после однократного приёма. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2022;(4):62–68. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-4-62-68>

Поступила: 07 декабря 2022 г. **Принята:** 19 декабря 2022 г. **Опубликована:** 24 декабря 2022 г.

Pharmacokinetic and bioequivalence study of Telzap® in comparison with Mikardis® in healthy subjects after single administration¹

Khokhlov AL¹, Khokhlov AA², Miroshnikov AE³, Lebedeva OV⁴, Grebenkin DY⁵

¹ – Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

² – LLC "AX CT", Yaroslavl, Russian Federation

³ – LLC ClinPharmInvest, Yaroslavl, Russian Federation

⁴ – Representative office of Sanofi-aventis group JSC (France), Moscow, Russian Federation

⁵ – LLC Exacte Labs, Moscow, Russian Federation

Abstract. Introduction. Telmisartan is widely used in clinical practice during hypertension treatment. It is a specific angiotensin II receptor antagonist (type AT1), effective at oral intake, A bioequivalence study of Telzap® and Mikardis® was conducted with 60 volunteers. Aim. The purpose of the bioequivalence trial was a comparative study of the pharmacokinetics and evidence of the bioequivalence of Mikardis® (telmisartan, tablets 80 mg, Boehringer Ingelheim International GmbH, Germany) and Telzap® (telmisartan, tablets 80 mg, Zentiva KS company, Czech Republic) in healthy volunteers after a single administration under fasting. Materials and methods. To prove bioequivalence, an open label, comparative, randomized, crossover four-period replicate single-center clinical trial was conducted. The concentrations of telmisartan in plasma samples were determined by a validated HPLC-MS/MS method. A pharmacokinetic and statistical analysis was performed and confidence intervals for the pharmacokinetic parameters C_{max} and AUC_{0-72} were calculated. Results and discussion. It can be concluded that the studied formulations are bioequivalent in terms of pharmacokinetic parameters of test and reference drug. All 90 % confidence intervals of were within the bioequivalence range of 80–125 % for AUC_{0-72} and 73,07–136,85 % for C_{max} . Conclusion. Thus, according to the criteria used in the study, the formulations are proved to be bioequivalent.

Keywords: telmisartan; pharmacokinetics; bioequivalence

For citations:

Khokhlov AL, Khokhlov AA, Miroshnikov AE, Lebedeva OV, Grebenkin DY. Pharmacokinetic and bioequivalence study of Telzap® in comparison with Mikardis® in healthy subjects after single administration. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2022;(4):62–68. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-4-62-68>

Received: December 07, 2022. **Accepted:** December 19, 2022. **Published:** December 24, 2022

Введение / Introduction

На сегодняшний день артериальная гипертензия (АГ) является одним из важнейших факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда, инсульт, сердечная и почечная недостаточность [1]. В настоящее время доказана польза от снижения артериального давления (АД) [2, 3].

Блокаторы рецепторов ангиотензина-II (БРА) являются одним из основных классов лекарственных препаратов, широко применяемых в кардиологии при терапии АГ [4]. Телмисартан является современным и эффективным антигипертензивным препаратом, который имеет ряд преимуществ по сравнению с другими препаратами группы БРА [5]. Телмисартан обладает высокой биодоступностью и продолжительным временем полувыведения (более 24 ч), что особо важно для контроля артериального давления в опасные утренние часы. Телмисартан выводится почками менее 2 %, благодаря чему его применение безопасно у больных с патологией почек [6].

Нужно отметить, телмисартан обладает наибольшим сродством к PPAR γ -рецепторам, что особенно важно при выборе гипотензивной терапии у пациентов с метаболическими нарушениями, инсулинорезистентностью, нефропатией [7].

По данным статистики ежегодно на фармацевтическом рынке фиксируется значительное увеличение количества воспроизведённых лекарственных препаратов (дженериков) [8]. Любые отклонения при производстве дженериков могут существенно отразиться на их безопасности, эффективности и качестве. Поэтому для принятия решения об их взаимозаменяемости с референтными лекарственными препаратами, необходимо проведение качественных исследований по оценке их биоэквивалентности, что в свою очередь, является обязательным условием для регистрации воспроизведённого препарата.

В данной статье представлены результаты исследования биоэквивалентности препарата Телзап® (производитель Зентива к.с., Чешская Республика) по сравнению с Микардис® (производитель Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмБХ, Германия).

Материалы и методы / Materials and methods

Этические принципы

Данное исследование проводилось в соответствии с протоколом, принципами Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации, стандартами по Надлежащей Клинической Практике (ICH GCP), а также в соответствии с другими законодательствами. Участие в исследовании являлось добровольным. Доброволец имел право отказаться от участия в проводимом исследовании на любой его стадии. Этическую экспертизу клинических исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов проводил

Совет по этике при Министерстве здравоохранения и Локальный этический комитет (ЛЭК). Одобрение окончательной версии Протокола 2.1 состоялось 17 июля 2014 г. Разрешение на проведение клинического исследования было выдано Министерством здравоохранения РФ №415 от 23 июля 2014 года по результатам экспертизы документов, необходимых для получения разрешения на проведение исследования, и этической экспертизы, проводимых в порядке, установленном статьёй 20 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Все одобренные документы были получены до выполнения добровольцами каких-либо процедур исследования, включая тесты скрининга для оценки пригодности.

Дизайн исследования

Данное исследование биоэквивалентности являлось открытым, сравнительным, рандомизированным, одноцентровым, перекрёстным повторным клиническим исследованием с четырьмя периодами по оценке биоэквивалентности препаратов Микардис® (телмисартан, таблетки 80 мг) и Телзап® (телмисартан, таблетки 80 мг) при однократном повторном приёме внутрь здоровыми добровольцами одной дозы каждого из них натошак.

Всего было отобрано 99 человек, 60 добровольцев было включено в исследование; 7 человек приняли участие в исследовании в качестве дублеров, из них 3 было рандомизировано, взамен выбывших участников исследования до процедуры дозирования.

В первом периоде препарат приняли 60 человек, во втором — 59 человек, в третьем и четвертом — 58 человек.

Средний возраст включённых в исследование добровольцев и дублёров составил 25,7 лет, рост — 169,4 см, масса тела — 69,2 кг, средний индекс массы тела — 23,0 кг/м².

Все добровольцы были разделены на 2 группы: А и Б. Каждый доброволец был отнесён к одной из групп с определённой последовательностью приёма препаратов: RTRT или TRTR. Добровольцы, включённые в группу А, в первом и третьем периоде исследования получали исследуемый препарат (Т), а представители группы Б — препарат сравнения (R).

Во втором и четвёртом периодах исследования назначение препарата было обратным: представители группы А получали препарат сравнения (R), а представители группы Б — исследуемый препарат (Т). Это означало, что группа А получала лекарственный препарат в последовательности TRTR, а группа Б получала лекарственный препарат в последовательности RTRT. Таким образом, общая схема исследования была «TRTR | RTRT».

По причине вместимости клинического центра добровольцы были разделены на 2 подгруппы по 30 человек. Добровольцы каждой подгруппы находились в том же клиническом центре, следовали одинаковым процедурам и требованиям протокола. Получение

препарата и манипуляции с кровью проводились в одинаковых условиях (включая, но не ограничиваясь использованием одинакового типа и производства внутривенных катетеров, игл, одинаковых систем дезинфекции, типов лабораторных и транспортных пробирок, морозильных камер и т. д.).

Все добровольцы из обеих подгрупп получали одинаковую пищу в каждом из периодов госпитализации, соблюдался единый интервал времени между периодами (период «отмывания»).

Исследуемые препараты

Действующим веществом исследуемого препарата и препарата сравнения является телмисартан. В качестве препарата сравнения (референтный, R) использовался:

– Микардис® (телмисартан, таблетки 80 мг, Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия, номер серии 301507).

В качестве исследуемого препарата (тест, T) использовался:

– Телзап® (телмисартан, таблетки 80 мг, Зентива к.с., Чешская Республика, номер серии 089093).

Введение препарата и отбор образцов

В соответствии с законодательной и нормативной базой исследование было выполнено с предоставленными Спонсором образцами исследуемого препарата и препарата сравнения. Исследуемый препарат применялся внутрь, в дозе 80 мг, препарат сравнения — в аналогичной дозе (1 таблетка). Доброволец запивал таблетки 200 мл воды.

Образцы крови отбирались с помощью катетера, установленного в вену предплечья в течение 16 часов после приёма препарата. Начиная со второго взятия крови, перед каждой точкой забора крови из катетера 1 мл крови удалялся для исключения попадания гепарина в образец крови. После каждого забора крови из катетера он промывался 0,5 мл гепаринизированного физиологического раствора (500 МЕ на 100 мл 0,9 % натрия хлорида) во избежание его тромбирования. Катетер был удален после взятия образцов крови через 16 часов после приёма препарата. Образцы крови в точке 24, 48 и 72 часа отбирались путём прямой венопункции. Отбор образцов крови осуществлялся в вакуумные пробирки (вакутейнеры) объёмом 4 мл, содержащие К2ЭДТА в качестве антикоагулянта.

В каждую вакуумную пробирку отбиралось 4 мл крови, пробирки перемешивались, через 30 минут центрифугировались при охлаждении. Плазму из супернатанта переносили в две предварительно промаркированные криопробирки (аналитическая (А) и архивная аликвоты (В)), объём аналитической аликвоты составлял не менее 1,5 мл. После переноса плазмы в криопробирки её незамедлительно замораживали на сухом льду. В дальнейшем образцы хранились при температуре ≤ -20 °С. Индивидуальные комплекты

хранились в разных морозильных камерах. Таким образом, до отправки все образцы хранились в клиническом центре в морозильной камере с контролируемой температурой ≤ -20 °С.

Анализ концентрации телмисартана был выполнен в 23 образцах плазмы крови, взятых у всех добровольцев в течение четырёх периодов исследования в следующих временных точках: 0 (до приёма препарата) и через 0:10, 0:20, 0:30, 0:40, 0:50, 1:00, 1:15, 1:30, 1:45, 2:00, 2:30, 3:00, 4:00, 6:00, 8:00, 10:00, 12:00, 16:00, 24:00; 36:00, 48:00 и 72:00 часов после приёма препарата.

Подробности приведены в разделе *Результаты и обсуждение*.

Анализ концентрации действующих веществ в образцах

Для определения концентраций телмисартана в 5379 образцах, полученных в клинической части исследования, была использована ВЭЖХ-МС/МС методика, валидированная в соответствии с руководствами [9, 10]. В качестве внутреннего стандарта использовался изотопномеченный (дейтерированный) телмисартан.

Аналитические серии по каждому добровольцу состояли из 56 образцов: 1 образец пустой плазмы крови (бланк), 8 калибровочных образцов, 6 образцов контроля качества и 4×23 образцов исследования. Аналитическая методика предполагала использование 50 мкл образца для каждого анализа. Аналитический диапазон методики составил 2,0–1200,0 нг/мл телмисартана в плазме. Подготовка проб осуществлялась методом депротенинизации (осаждения белков). Полученные депротенинизаты были проанализированы на ВЭЖХ-системе Thermo Scientific Transcend с МС/МС-детектором TSQ-12.

Персонал, участвующий в выполнении биоаналитического анализа, не был проинформирован о схеме рандомизации и не обладал информацией о последовательности приёма исследуемого препарата и препарата сравнения.

Результаты и обсуждение / Results and Discussion

Участники исследования и безопасность

С момента подписания информированных согласий до окончания наблюдения за добровольцами было выявлено 72 нежелательных явлений (НЯ) с лёгкой степенью тяжести, 1 нежелательное явление — со средней степенью тяжести (закрытая травма правого голеностопного сустава, произошедшая между третьей и четвертой госпитализацией) у добровольца во время тренировки в спортзале.

Соотношение частоты развития НЯ составило: 25 — после приёма исследуемого препарата, 28 — после приёма референтного препарата, 20 — не были связаны с приёмами препаратов. Во всех случаях связь с приёмом препарата, оценённая как Определённая,

Возможная и Вероятная, была обусловлена основным действием препарата (брадикардия и гипотония) или нахождением в закрытом ограниченном пространстве. В остальных случаях возникновения НЯ связь с приёмом препарата была оценена как Сомнительная.

Все нежелательные явления полностью завершились до завершения исследования. Серьёзных нежелательных явлений выявлено не было.

Фармакокинетические параметры и оценка биоэквивалентности

Фармакокинетические параметры телмисартана

Средние значения основного параметра, характеризующего биодоступность действующего вещества из лекарственной формы – площади под фармакокинетической кривой, AUC_{0-72} – для исследуемого и референтного препаратов ($M \pm SD$), составили $1508,1 \pm 1025,01$ нг·ч/мл (диапазон от 262,2 до 5469 нг/мл) и $1532,8 \pm 1020,1$ нг·ч/мл (диапазон от 224,6 до 5318 нг·ч/мл), соответственно, и представлены на рис. 1.

Средние значения максимальных концентраций телмисартана (C_{max}), определяемых в плазме крови добровольцев при приёме исследуемого препарата ($M \pm SD$) составили $372,9 \pm 241,2$ нг/мл (диапазон от 51,2 до 1269 нг/мл), для референтного – $394,7 \pm 291,6$ нг/мл (диапазон от 52,1 до 1838 нг/мл).

Медианы времени достижения максимальной концентрации (T_{max}) для исследуемого и референтного препарата были равны 0,94 ч и 1,00 ч, соответственно. Средние значения данного показателя ($M \pm SD$) составили $0,94 \pm 0,49$ ч и $1,00 \pm 0,51$ ч для исследуемого и референтного препаратов, соответственно. Различия между препаратами по параметру T_{max} являются статистически значимыми ($p < 0,05$, медианный тест, тест Краскела–Уоллиса). Для исследуемого и референтного препаратов получены следующие значения показателей: $T_{1/2}$ – $27,76 \pm 16,72$ ч и $27,86 \pm 16,81$ ч, соответственно, λ_z – $0,03420 \pm 0,02481$ ч⁻¹ и $0,03349 \pm 0,02472$ ч⁻¹, соответственно. Данные представлены в табл. 1.

Среднее арифметическое значение отношения фармакокинетических параметров $AUC_{0-72}(T) / AUC_{0-72}(R)$, характеризующего относительную биодоступность исследуемого препарата по отношению к референтному, составило 98,39 %. Среднее арифметическое значение отношения фармакокинетических параметров $C_{max}(T) / C_{max}(R)$, характеризующего относительную степень всасывания активного вещества, составило 94,48 %.

Оценка биоэквивалентности

Биоэквивалентность исследуемого и референтного препаратов оценивали на основании 90 % ДИ значений AUC_{0-72} и C_{max} телмисартана как основных параметров. Согласно протоколу, препараты считались биоэквивалентными, если границы оцененного ДИ для AUC_{0-72} и C_{max} находились в пределах 80,00–125,00 % (при подтверждении, что вариабельность C_{max} телмисартана референтного препарата составляет более 30 %, границы 90 % ДИ для данного фармакокинетического параметра могли быть увеличены в соответствии с протоколом).

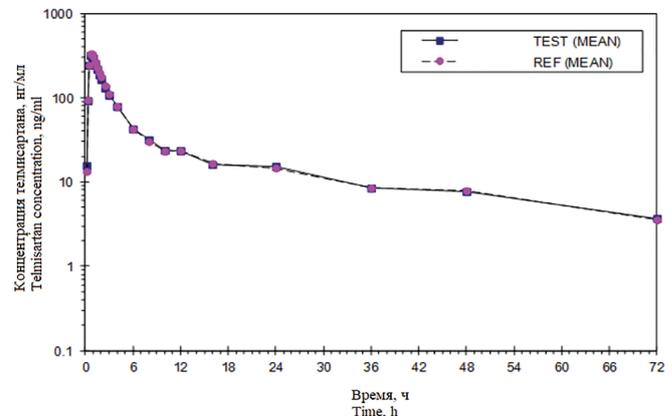
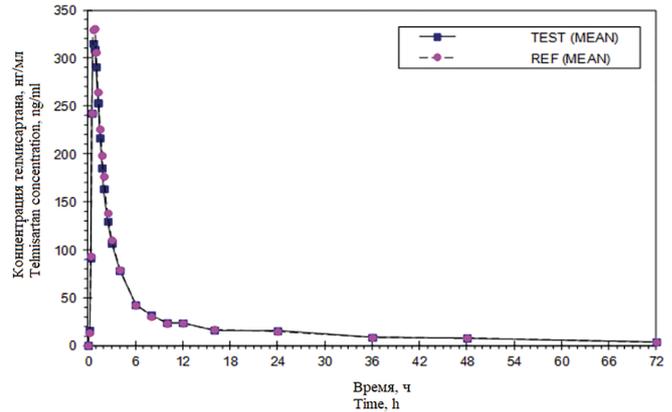


Рис. 1. Усреднённые (среднее по препарату) фармакокинетические профили телмисартана в плазме крови добровольцев после двукратного дозирования исследуемого препарата Телзап® (телмисартан, таблетки 80 мг, Зентива к.с., Чешская Республика) в сравнении с приёмом референтного препарата Микардис® (телмисартан, таблетки 80 мг, Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия). Полулогарифмическая (снизу) и линейная (сверху) шкалы. TEST – исследуемый (тестируемый) препарат, REF – препарат сравнения (референтный).

Источник: Хохлов А.Л. и соавт., 2022
Source: Khokhlov AL et al., 2022

границы 90 % ДИ для данного фармакокинетического параметра могли быть увеличены в соответствии с протоколом).

Для телмисартана точечная оценка индивидуальных отношений $AUC_{0-72}(T) / AUC_{0-72}(R)$ составила 98,38 %, 90 % ДИ: 94,66–102,24 %, что находится в рамках допустимого диапазона (80,00–125,00 %). Точечная оценка индивидуальных отношений $C_{max}(T) / C_{max}(R)$

Таблица 1

Сводные данные средних арифметических значений фармакокинетических параметров телмисартана (N – число измерений, CV – коэффициент вариации)

Table 1

Summary average pharmacokinetic parameters of telmisartan (N – number of observations, CV – coefficient of variation)

Параметр Parameter	N	Исследуемый препарат (Т) Test formulation (T)		Референтный препарат (R) Reference formulation (R)		Отношение Т/R, (%) T/R ratio, (%)
		Среднее Average	КВ, (%) CV, (%)	Среднее Average	КВ, (%) CV, (%)	
C_{max} , нг/мл C_{max} , ng/ml	117	372,9	64,69	394,7	73,87	94,48
t_{max} , ч t_{max} , h	117	0,94	52,46	1,00	51,30	94,84
AUC_{0-72} , нг·ч/мл AUC_{0-72} , ng·h/ml	117	1508,1	67,97	1532,8	66,55	98,39
λ_z , ч ⁻¹ λ_z , h ⁻¹	117	0,03420	72,55	0,03349	73,82	102,11
$t_{1/2}$, ч $t_{1/2}$, h	117	27,76	60,25	27,86	60,33	99,66

Таблица 2

ДИ для отношений фармакокинетических параметров C_{max} и AUC_{0-72} телмисартана (N – число измерений, CV – коэффициент вариации, Т – исследуемый препарат, R – препарат сравнения)

Table 2

CI for C_{max} and AUC_{0-72} ratios telmisartan (N – number of observations, CV – coefficient of variation, T – test formulation, R – reference formulation)

Параметр Parameter	Средние геометрические Geometric mean				Отношение Т/R, (%) T/R ratio, (%)	90% ДИ, (%) 90% CI, (%)		БЭ BE	CV, (%)
	N	T	N	R		Нижний Lower	Верхний Upper		
AUC_{0-72} , нг·ч/мл AUC_{0-72} , ng·h/ml	117	1236,6	117	1257,0	98,38	94,66	102,24	ДА1 Yes1	17,95
C_{max} , нг/мл C_{max} , ng/ml	117	298,8	117	308,2	96,97	89,25	105,36	ДА2 Yes2	39,83

Примечания: ¹Границы ДИ: 80,00–125,00 %; ²Границы ДИ: 73,07–136,85 %, так как CV_{intra} для референтного препарата составило 43,10 %.
Notes: ¹CI range: 80,00–125,00 %; ²CI range: 76,73–130,32 %, because CV_{intra} of reference formulation is 35,93 %.

составила 96,97 %, 90 % ДИ: 89,25–105,36 %, что находится в рамках допустимого расширенного диапазона (73,07–136,85 %). Диапазон был расширен на основании полученных в исследовании данных о высокой внутрисубъектной вариабельности параметра C_{max} для референтного лекарственного препарата: значение CV_{intra} для него составило 43,10 % (более 30 %), в соответствии с этой величиной рассчитан допустимый расширенный диапазон ДИ (табл. 2). Данный подход описан Руководством по экспертизе лекарственных средств, Том 1 [9], руководством ЕАЭС [10].

Результаты исследования биоэквивалентности послужили основанием для регистрации препарата Телзап® (телмисартан, таблетки 80 мг, Зентива к.с., Чешская Республика) под номером ЛП-003545.

Заключение / Conclusion

В рамках регистрации препарата Телзап® было проведено исследование его биоэквивалентности относительно препарата Микардис® при однократном приёме здоровыми добровольцами натощак. На основании полученных данных можно констатировать, что исследуемые препараты характеризуются высокой степенью сходства показателей фармакокинетики. Индивидуальные и усреднённые профили фармакокинетических кривых исследуемого и референтного препаратов телмисартана имеют совпадающие формы. Исследуемые препараты характеризуются близкими значениями относительной биодоступности телмисартана и максимальной концентрацией телмисартана. Доверительный интервал для отношений средних

геометрических значений оцениваемых показателей телмисартана исследуемого и референтного препаратов полностью соответствуют установленным пределам.

Таким образом, выполненное исследование позволяет констатировать биоэквивалентность препарата Телзап® (телмисартан, таблетки 80 мг, Зентива к.с., Чешская Республика) относительно препарата Микардис® (телмисартан, таблетки 80 мг, Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Участие авторов. *Лебедева О. В.* управляла всеми этапами исследования биоэквивалентности со стороны Спонсора, *Хохлов А. Л., Хохлов А. А., Мирошников А. Е.* руководили клиническим этапом исследования, *Гребенкин Д. Ю.* участвовал в оформлении рукописи.

Contribution of the authors. *Lebedeva OV* managed all stages of the bioequivalence study from the Sponsor side; *Khokhlov AL, Khokhlov AA, Miroshnikov AE* were responsible for the clinical phase of the study; *Grebenkin DYu* wrote the text of the manuscript.

Конфликт интересов. Исследование спонсировалось АО «Санофи-авентис групп», *Лебедева О. В.* является сотрудником данной компании; *Хохлов А. А.* является сотрудником ООО «АХ СТ». *Мирошников А. Е.* является сотрудником ООО «КлинФармИнвест», выполнявший данное контрактное исследование для АО «Санофи-авентис групп»; *Хохлов А. Л., Гребенкин Д. Ю.* заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The study was sponsored by Sanofi *Lebedeva OV* is an employee of this company; *Khokhlov AA* is an employee of LLC "AH ST". *Miroshnikov AE* is an employee of KlinFarmInvest LLC, who performed this contract research for Sanofi; *Khokhlov AL, Grebenkin DYu* declare that there is no conflict of interest.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Хохлов Александр Леонидович

e-mail: al460935@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>
SPIN-код: 9389-8926

д. м. н., проф., академик РАН, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ректор ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация; Председатель Совета по этике при Министерстве здравоохранения РФ, Ярославль, Российская Федерация

Khokhlov Alexander L.

e-mail: al460935@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>
SPIN code: 9389-8926

Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Head Chair of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Rector of Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation; Chairman of the Ethics Council under the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

Хохлов Александр Александрович

e-mail: aa_khokhlov@cphinvest.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3307-0705>
к. м. н., менеджер по клиническим исследованиям ООО «АХ СТ», Ярославль, Российская Федерация

Khokhlov Alexander A.

e-mail: aa_khokhlov@cphinvest.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3307-0705>
PhD, Cand. Sci. Med., clinical trials manager LLC «AH ST», Yaroslavl, Russian Federation

Мирошников Алексей Евгеньевич

e-mail: ae_miroshnikov@cphinvest.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6657-3950>
SPIN-код: 8896-8993
к. м. н., ООО «КлинФармИнвест», Ярославль, Российская Федерация

Miroshnikov Alexei E.

e-mail: ae_miroshnikov@cphinvest.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6657-3950>
SPIN code: 8896-8993
PhD, Cand. Sci. Med., LLC ClinPharmInvest, Yaroslavl, Russian Federation

Лебедева Ольга Владимировна

e-mail: Olga.Lebedeva@sanofi.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7983-685X>
PhD, руководитель клинических проектов, Представительство АО «Санофи-авентис групп» (Франция), Москва, Российская Федерация

Lebedeva Olga V.

e-mail: Olga.Lebedeva@sanofi.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7983-685X>
PhD, clinical project leader, Representative office of Sanofi (France), Moscow, Russian Federation

Гребенкин Дмитрий Юрьевич
Автор, ответственный за переписку
 e-mail: dmitrii.grebenkin@exactelabs.com
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9304-8000>
 к. фарм. н., руководитель лаборатории
 фармакологии, ООО «Экзактэ Лабс», Москва,
 Российская Федерация

Grebenkin Dmitry Yu.
Corresponding author
 e-mail: dmitrii.grebenkin@exactelabs.com
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9304-8000>
 PhD, Cand. Pharm Sci., Head of the farmanaly-
 sis laboratory, Exacte Labs LLC, Moscow, Russian
 Federation

Список литературы / References

1. Максимов М.Л., Дралова О.В. Блокатор рецепторов ангиотензина телмисартан: эффективность, безопасность и актуальность клинического применения // *Системные гипертензии*. 2017. Т. 14. № 1. С. 51–57. [Maksimov ML, Dralova OV. Angiotensin receptor blocker telmisartan: efficacy, safety and relevance of clinical application. *Systemic Hypertension*. 2017;14(1):51–57. (In Russ).]. DOI:10.26442/2075-082x_14.1.51-57
2. Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А. и др. Лечение гипертензии у пациентов высокого риска. Монотерапия или комбинация? // *Лечащий врач*. 2016. № 7. С. 17–17. [Shalnova SA, Deev AD, Balanova YuA. Lechenie gipertonii u patsientov vysokogo riska. Monoterapiya ili kombinatsiya? *Lechashchii vrach*. 2016;(7):17–17. (In Russ).]
3. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial Hypertension. *J Hypertension*. 2013; 31(7):1281–357.
4. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Первое поколение сартанов: есть ли перспективы? // *Системные гипертензии*. 2010. № 4. С. 5–9. [Chazova IE, Ratova LG. The first generation sartans: Is there a future? *Sistemnye Gipertenzii*. 2010;(4):5–9. (In Russ).].
5. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Телмисартан в лечении артериальной гипертензии. Клинический разбор // *Рациональная фар-*

макотерапия в кардиологии. 2012. Т. 8. № 2. С. 201–204. [Podzolkov VI, Tarzimanova AI. Telmisartan in the treatment of arterial hypertension. Case study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;8(2):201–204. (In Russ).].

6. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Телмисартан. [Instruktsiya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya Telmisartan. (In Russ).]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 12.04.2022.

7. Wang Y., Qiao S., Han D.W, et al. Telmisartan improves insulin resistance: a meta-analysis. *American Journal of Therapeutics*. 2018;25(6): e642-e651. DOI: 10.1097/mjt.0000000000000733

8. Фармацевтический рынок России. Годовой отчет 2020. DSM Group. [Farmatsevticheskii rynek Rossii. Godovoi otchet 2020. DSM Group. (In Russ).] URL: https://dsm.ru/docs/analytics/2020_Report_rus.pdf. Ссылка активна на 21.03.2022.

9. Миронов А. Н. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. I. М.: Гриф и К; 2013; 280. [Mironov AN. Rukovodstvo po ekspertize lekarstvennykh sredstv. T. I. Moscow: Grif and K; 2013. (In Russ).]

10. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств Евразийского экономического союза. 2016. [Pravila provedeniya issledovaniy bioekvivalentnosti lekarstvennykh sredstv Evrazijskogo ekonomicheskogo soyuza. 2016. (In Russ).].