

REVIEW ARTICLE

Fimasartan, a New Angiotensin II Receptor Blocker for Hypertension**Pornpun Vivithanaporn¹, Sirada Sihirun²**¹ *Chakri Naruebodindra Medical Institute, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Samut Prakan, Thailand*² *Department of Pharmacology, Faculty of Dentistry, Mahidol University, Bangkok, Thailand***Received:** 21 October 2019; **Revised:** 4 December 2019**Accepted:** 16 December 2019**Abstract**

Fimasartan, an angiotensin II receptor blocker (ARB), is approved for treatment of hypertension. This drug has higher potency and longer duration than losartan. The use of 60 to 120 mg of fimasartan once daily is able to control blood pressure for 24 h. The efficacy of fimasartan in reducing blood pressure is not inferior to that of candesartan but fimasartan provides greater effect than losartan and valsartan. The combination of fimasartan with hydrochlorothiazide or amlodipine increases blood pressure reduction. The most common adverse effects of fimasartan are headache and dizziness. Fimasartan is mainly excreted in bile. The hepatic uptake of fimasartan is dependent on organic anion-transporting polypeptide (OATP)1B1 transporters, thus causing drug-drug interaction when used in combination with OATP1B1 substrates such as rifampicin and atorvastatin. In addition to anti-hypertensive effect, preclinical studies in cell culture and animal models demonstrated the anti-inflammatory effect of fimasartan, which is related to cardioprotective and neuroprotective effects on ischemic injury as well as renoprotective and anti-atherosclerotic effect. The clinical studies in Korean patients found that fimasartan was beneficial for vascular function in patients with stroke and increased glucose-dependent insulin secretion in type 2 diabetic patients.

Keywords: Fimasartan, hypertension, atherosclerosis, ischemic injury, cardio-protective, anti-inflammatory

Fimasartan ยายับยั้งตัวรับ angiotensin II ชนิดใหม่สำหรับความดันเลือดสูง

พรพรรณ วิวิธนาภรณ์¹, สิริดา ศรีหิรัญ²

¹ สถาบันการแพทย์จักรีนฤเบดินทร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล จังหวัดสมุทรปราการ ประเทศไทย

² ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

รับบทความ: 21 ธันวาคม 2562; แก้ไข: 4 ธันวาคม 2562

ตอบรับ: 16 ธันวาคม 2562

บทคัดย่อ

ยา fimasartan เป็นยาในกลุ่ม angiotensin II receptor blocker (ARB) ที่ได้รับการรับรองสำหรับรักษาความดันเลือดสูง ยานี้มีความแรงสูงกว่าและระยะเวลาออกฤทธิ์นานกว่ายา losartan การใช้ยา fimasartan ขนาด 60 ถึง 120 มก. วันละครั้ง สามารถควบคุมความดันเลือดสูงได้นาน 24 ชั่วโมง ยา fimasartan มีประสิทธิภาพในการลดความดันเลือดไม่ด้อยกว่ายา candesartan แต่มีประสิทธิภาพสูงกว่ายา losartan และ valsartan การใช้ยา fimasartan ร่วมกับยา hydrochlorothiazide หรือ amlodipine ทำให้ควบคุมความดันเลือดได้ดีขึ้น อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยของยา fimasartan คือปวดศีรษะและเวียนศีรษะ ยานี้ขับออกทางน้ำดีเป็นหลัก โดยผ่านทาง organic anion-transporting polypeptide (OATP)1B1 ดังนั้น จึงเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาเมื่อใช้ร่วมกับยาที่เป็นซับสเตรตของ OATP1B1 ได้ เช่น ยา rifampicin และ atorvastatin นอกจากฤทธิ์ลดความดันเลือด การศึกษาขั้นพรีคลินิกในเซลล์และสัตว์ทดลองแสดงให้เห็นถึงฤทธิ์ลดการอักเสบของยา fimasartan ซึ่งสัมพันธ์กับฤทธิ์ปกป้องหัวใจและสมองจากการบาดเจ็บจากการขาดเลือด รวมทั้งฤทธิ์ปกป้องไต และฤทธิ์ป้องกันโรคหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดแดงแข็ง การศึกษาในประชากรเกาหลีพบว่า ยา fimasartan มีผลดีต่อการทำงานของหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง และเพิ่มการหลั่งอินซูลินที่กระตุ้นโดยกลูโคสในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 อีกด้วย

คำสำคัญ: ยาฟิมาสาแทน, ความดันเลือดสูง, โรคหลอดเลือดแดงแข็ง, การบาดเจ็บจากการขาดเลือด, ฤทธิ์ปกป้องหัวใจ, ฤทธิ์ต้านการอักเสบ

บทนำ

ยา fimasartan (BR-A-657) เป็นยาในกลุ่ม angiotensin II receptor antagonist หรือ angiotensin receptor blocker (ARB) ที่ได้รับการรับรองในการรักษาความดันเลือดสูงครั้งแรกในประเทศเกาหลีในปี พ.ศ. 2553 และเริ่มวางจำหน่ายในปี พ.ศ. 2554 ในรูปแบบยาเม็ดเคลือบฟิล์ม (film-coated tablet) ขนาด 60 และ 120 มก.¹ ในปัจจุบัน ยานี้มีวางจำหน่ายในประเทศจีน สิงคโปร์ รัสเซีย อินเดีย และประเทศไทย² ยา fimasartan ขึ้นทะเบียนและวางจำหน่ายในประเทศไทยตั้งแต่เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2560³ (ตารางที่ 1)

เภสัชพลศาสตร์

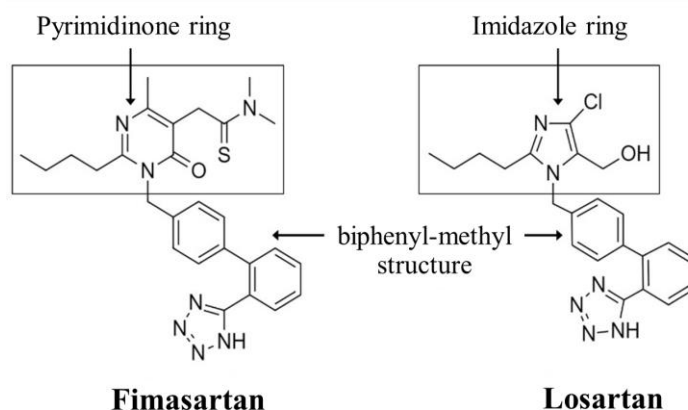
ยา fimasartan เป็นอนุพันธ์ของยา losartan ที่มีหมู่ที่เกาะกับโครงสร้าง biphenyl-methyl ที่แตกต่างจากยาอื่นในกลุ่ม ARB (ตารางที่ 1) โดยการแทนที่วงแหวน imidazole ของ losartan ที่ตำแหน่งที่ 3 ด้วย pyrimidinone เกิดเป็นอนุพันธ์ pyrimidin-4(3H)-one (รูปที่ 1)

ตารางที่ 1 ยาในกลุ่ม ARB ที่ได้รับการรับรองในการรักษาความดันเลือดสูง

ยา	หมู่ที่เกาะกับโครงสร้างหลัก ^a	ปีที่เริ่มจำหน่าย (พ.ศ.)	บริษัท	ขนาดยา (มก.)	ความถี่
Losartan	Imidazole	สหรัฐอเมริกา: 2538	Merck	50-100	o.d. หรือ b.i.d.
Valsartan	Acylated amino acid	สหรัฐอเมริกา: 2539	Novartis	80-320	o.d.
Candesartan	Benzimidazole	สหรัฐอเมริกา: 2540	AstraZeneca	16-32	o.d. หรือ b.i.d.
Irbesartan	Imidazolinone ring	สหรัฐอเมริกา: 2540	Sanofi Research	150-300	o.d.
Telmisartan	Benzimidazole	สหรัฐอเมริกา: 2542	Boehringer Ingelheim	40-80	o.d.
Olmesartan	Hydroxy-isopropyl	ญี่ปุ่น: 2545 สหรัฐอเมริกา: 2550	Daiichi Sankyo	20-40	o.d.
Azilsartan	Benzimidazole	สหรัฐอเมริกา: 2554 ญี่ปุ่น: 2555 แคนาดา: 2555	Takeda	40-80	o.d.
Fimasartan	Pyrimidinone	เกาหลี: 2553 ไทย: 2560	Boryung Pharmaceutical	60-120	o.d.
Eprosartan	-	แคนาดา: 2543 สหรัฐอเมริกา: 2546	Abbott	400-800	o.d. หรือ b.i.d.

ตัวย่อ: o.d. = omne in die หรือ once daily (วันละครั้ง); b.i.d. = bis in die (วันละสองครั้ง)

^a ยาทุกตัวมีโครงสร้างหลักเป็น biphenyl-methyl ยกเว้น eprosartan มีโครงสร้างหลักเป็น thenylimidazole-5-acrylic acid



รูปที่ 1 โครงสร้างของยา fimasartan เทียบกับยา losartan

ทำให้ยา fimasartan มีความจำเพาะเจาะจง (selectivity) กับ angiotensin II receptor type 1 (AT1) แนวคิดการพัฒนายา ดังกล่าวเหมือนกับการปรับเปลี่ยนโครงสร้างของยาอื่นในกลุ่ม ARB โดยการแทนที่วงแหวน imidazole ด้วยโครงสร้างที่ไม่เป็นวงแหวน (acyclic) เช่น ยา valsartan หรือแทนที่ด้วยวงแหวนห้าเหลี่ยม (five-membered ring) และวงแหวนหกเหลี่ยม (six-membered ring) เช่น ยา telmisartan เป็นต้น⁴

ยา fimasartan ยับยั้งตัวรับ AT1 แบบไม่แข่งขัน (non-competitive)⁴ ในขณะที่ยา losartan ในรูปสารประกอบเดิม (parent compound) ยับยั้งตัวรับแบบแข่งขัน (competitive) แต่เมแทบอไลต์ (metabolite) ของยา losartan มีความชอบในการจับ (binding affinity) กับตัวรับ AT1 สูงกว่ายา losartan 20 ถึง 30 เท่า และจับกับตัวรับ AT1 แบบไม่แข่งขัน⁵ ยา fimasartan มีค่า median inhibitory concentration (IC₅₀) ของการยับยั้งตัวรับ AT1 เท่ากับ 0.13 nM ซึ่งต่ำกว่าค่า IC₅₀ ของยา losartan (80 nM) ถึง 615 เท่า ในขณะที่ค่า IC₅₀ ของการยับยั้งการทำงานของตัวรับ AT1 ในหลอดทดลองเท่ากับ 0.42 nM ซึ่งต่ำกว่ายา losartan (61.12 nM) และมีค่า median effective dose (ED₅₀) ในการยับยั้งการหดตัวของหลอดเลือด (pressor response) ในหนูที่เหนี่ยวนำด้วย angiotensin II เท่ากับ 0.018 มก./กก. เทียบกับยา losartan ซึ่งมีค่า ED₅₀ เท่ากับ 0.336 มก./กก.⁴ ยา fimasartan ยังมีประสิทธิภาพในการลดความดันเลือดในหนูที่มีความดันเลือดในไตสูง (renal hypertensive rat) ในหนูที่เกิดความดันเลือดสูงได้เอง (spontaneously hypertensive rat) และในสุนัข⁶ นอกจากนี้ จากการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี (การศึกษาในมนุษย์ระยะที่ 1) พบว่ายา fimasartan ขนาด 20 ถึง 480 มก. เพิ่มการทำงานของ renin ในพลาสมา และเพิ่มระดับทั้ง angiotensin I และ angiotensin II โดย renin, angiotensin I และ angiotensin II เพิ่มขึ้นสูงสุดที่เวลา 6-8 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา และมีผลนานถึง 48 ชั่วโมง แต่ไม่พบว่าการเพิ่มขนาดยาส่งผลเพิ่มระดับ renin, angiotensin I และ angiotensin II อย่างไรก็ตาม ยา fimasartan ไม่มีผลต่อระดับ angiotensin converting enzyme และ aldosterone⁷.

เภสัชจลนศาสตร์

การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา fimasartan เกิดขึ้นครั้งแรกในประเทศอังกฤษที่ Covance Clinical Research Unit ในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 41 คน โดยให้ยาในขนาด 20, 60, 120, 240, 360 และ 480 มก. ครั้งเดียว และ 120 และ 360 มก. ทุกวัน เป็นเวลา 7 วัน⁷ ตามด้วยการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยโรคตับและไตในประเทศเกาหลี^{8,9} และการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์และความปลอดภัยของการใช้ยา fimasartan ร่วมกับยา hydrochlorothiazide, amlodipine, digoxin, warfarin, atorvastatin, ketoconazole และ rifampicin ในประชากรเกาหลี¹⁰⁻¹³

การดูดซึมยา ยา fimasartan ถูกดูดซึมอย่างรวดเร็ว แม้ว่าจะเป็นยาที่มีคุณสมบัติเป็นกรดอ่อนที่มีค่า dissociation constant (pKa) เท่ากับ 5.19 และอยู่ในรูป ionized form ที่ในลำไส้เล็ก ระยะเวลาถึงความเข้มข้นสูงสุด (time to peak plasma concentration, T_{max}) อยู่ระหว่าง 0.5-3 และ 0.5-1.3 ชั่วโมง ในอาสาสมัครสุขภาพดีและในผู้ป่วยโรคความดันเลือดสูงตามลำดับ^{6,14} ยา fimasartan มีค่า oral bioavailability เท่ากับ 18.6¹⁵ ซึ่งอยู่ในระดับใกล้เคียงกับยา losartan, valsartan, eprosartan และ olmesartan (ตารางที่ 2) และระดับยาเข้าสู่ภาวะ steady state หลังจากการให้ยาครั้งที่ 3⁶

การกระจายยา ยา fimasartan จับกับโปรตีนในพลาสมาได้ดี (ร้อยละ 95, ตารางที่ 2) และรูปที่พบมากที่สุดพลาสมา (มากกว่าร้อยละ 90) เป็นรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง (unchanged form)¹⁶ ยานี้มีค่าปริมาตรการกระจายที่ steady state เท่ากับ 0.6 ± 0.3 ล./กก.¹⁵

เมแทบอลิซึมและการขับถ่ายยา การกำจัดยา fimasartan เป็นแบบ linear first-order pharmacokinetic ในช่วงขนาดยา 20 ถึง 480 มก.⁷ ยานี้ขับออกทางน้ำดีเป็นหลัก (ตารางที่ 2) เอนไซม์หลักที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงยาคือ cytochrome P450 (CYP) 2C9, CYP3A4/5 และ UDP-glucuronosyl transferase (UGT) 1A3^{16,17}

จากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยโรคตับที่มีอาการรุนแรงน้อย (mild) หลังได้รับยา fimasartan ขนาด 120 มก. ครั้งเดียว พบว่า ความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมา (C_{max}) และพื้นที่ใต้เส้นโค้งของความเข้มข้นของยาในพลาสมาตามเวลาตั้งแต่ 0 ถึงอนันต์ (AUC) ไม่แตกต่างจากผู้ที่สุขภาพดี โดยมีค่า geometric mean ratio (90% confidence interval) สำหรับ C_{max} และ AUC เมื่อเทียบกับผู้ที่สุขภาพดี เท่ากับ 0.7 (0.24-2.47) และ 1.1 (0.50-2.46) ตามลำดับ ในขณะที่ในผู้ป่วยโรคตับที่มีอาการรุนแรงปานกลาง (moderate) ที่ได้รับยาขนาดเดียวกัน มีค่าดังกล่าวเท่ากับ 6.55 (3.56-12.03) สำหรับ C_{max} และ 5.17 (4.19-6.37) สำหรับ AUC เมื่อเทียบกับผู้ที่สุขภาพดี อย่างไรก็ตาม ไม่พบความแตกต่างของค่าครึ่งชีวิตการกำจัดยาระหว่างผู้ป่วยโรคตับกับผู้ที่สุขภาพดี แม้ว่าจะไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็นโรคตับ แต่ก็ไม่นำมาใช้ในการใช้ยานี้ในผู้ป่วยโรคตับที่มีอาการรุนแรงปานกลางถึงมากเพราะระดับยาเพิ่มสูงกว่าคนปกติ⁸

การกำจัดยาในกลุ่ม ARB เช่น ยา valsartan, olmesartan และ telmisartan ของเซลล์ตัวอาศัย organic anion-transporting polypeptide (OATP)1B1, OATP1B3 และ organic

anion transporter (OAT)³¹⁸⁻²⁰ ยา fimasartan เป็นทั้งยับยั้งและมีฤทธิ์ยับยั้ง OATP1B1 เมื่อให้ยา fimasartan ขนาด 240 มก. ร่วมกับยา atorvastatin (ซึ่งเป็นยาลดไขมันที่นิยมใช้และมีการกำจัดยาผ่านทาง OATP1B1 และ OATP1B3) ในขนาด 80 มก. พบว่า ทำให้ C_{max} ของ atorvastatin acid เพิ่มขึ้น 1.89 เท่า และ AUC เพิ่มขึ้น 1.19 เท่า²¹ ในขณะที่ยา irbesartan สามารถยับยั้ง OATP1B1 ได้ จึงทำให้การกำจัดยา torasemide ลดลง ส่วนยา losartan ไม่มีผลต่อระดับยา torasemide²²

ยา fimasartan ถูกขับออกทางไตได้น้อย (ต่ำกว่าร้อยละ 3) (ตารางที่ 2) ซึ่งแตกต่างจากยาอื่นในกลุ่ม ARB เช่น ยา losartan, candesartan, olmesartan และ azilsartan แต่ในผู้ป่วยที่มี glomerular filtration rate (GFR) ต่ำกว่า 30 มล./นาที พบว่าค่า C_{max} และ AUC จะสูงกว่าอาสาสมัครสุขภาพดีที่มี GFR ที่ 90 มล./นาที เท่ากับ 1.87 และ 1.73 เท่า ตามลำดับ และค่า relative bioavailability เพิ่มขึ้น 77%⁹ ดังนั้น ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำในผู้ป่วยที่ GFR ต่ำกว่า 30 มิลลิลิตร/นาที คือ 30 มก. วันละครั้ง

ค่าครึ่งชีวิตการกำจัดยาของยา fimasartan เท่ากับ 5-16 ชั่วโมง เมื่อได้รับยาในขนาด 20 ถึง 480 มก. ในอาสาสมัครสุขภาพดี และในการศึกษาระยะที่ 2 ในผู้ป่วยความดันเลือดสูงพบว่า ค่าครึ่งชีวิตการกำจัดยา fimasartan เท่ากับ 7-10 ชั่วโมง เมื่อได้รับยาในขนาด 20 ถึง 180 มก. ซึ่งนานกว่ายา losartan ที่เป็นยาต้นแบบ เนื่องจากยา fimasartan ถูกขับออกทางน้ำดี จึงทำให้มีโอกาสเกิด enterohepatic circulation ซึ่งพบค่า C_{max} ครั้งที่ 2 ในช่วงเวลา 4-8 ชั่วโมง¹⁴

ตารางที่ 2 ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา fimasartan และยาอื่นในกลุ่ม ARB^{1,7,14,17,23}

ยา	ครึ่งชีวิต การกำจัดยา (ชม.)	ค่า Bioavailability (%)	Protein binding (%)	CYP metabolism	สัดส่วนการ ขับถ่ายยาทาง น้ำดีและอุจจาระ (%)	สัดส่วนการ ขับถ่ายยา ทางไต (%)
Losartan	2	33	98	2C9, 3A4	50-60	35-50
Valsartan	6	23 (แคปซูล) 50 (ยาน้ำใส)	95	2C9	70-83	13-30
Candesartan	9	42	99.5	2C9	33-40	60-67
Irbesartan	11-15	60-80	90	2C9, 3A4	80	20
Telmisartan	24	43	99	ไม่ผ่าน ^a	>97	<1
Olmесartan	12-15	26	>99	ไม่ผ่าน ^b	50-65	35-50
Azilsartan	11-12	58-60	>99	2C9	55	42
Fimasartan	5-16	19	95	2C9, 3A4/5	97	<3
Eprosartan	5-9	13	98	ไม่ผ่าน ^b	90	7-10

^a ถูกกำจัดผ่าน glucuronidation; ^b ถูกขับออกในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง

อันตรกิริยาระหว่างยากับยา และอันตรกิริยาระหว่างยากับอาหาร ยาในกลุ่ม ARB มีอันตรกิริยาระหว่างยากับยาที่เป็น CYP inducer หรือ inhibitor เช่น ยา losartan มีอันตรกิริยาระหว่างยากับ rifampin และ fluconazole ในขณะที่ยา telmisartan มีอันตรกิริยาระหว่างยากับ digoxin เป็นต้น เนื่องจากยา fimasartan ถูกเปลี่ยนแปลงด้วย CYP2C9 และ CYP3A4/5 การให้ยานี้ร่วมกับยา ketoconazole ซึ่งเป็น CYP3A4 inhibitor ทำให้ระดับ C_{max} และ AUC ของ fimasartan เพิ่มขึ้น 2.47 และ 2.03 เท่า ตามลำดับ ยา rifampicin ซึ่งยับยั้ง OAT1 และ OATP1B1 ทำให้ระดับ C_{max} และ AUC ของยา fimasartan เพิ่มขึ้น 10.33 และ 4.60 เท่าตามลำดับ¹¹ การใช้ยา fimasartan ขนาด 240 มก. ร่วมกับยา atorvastatin ในขนาด 80 มก. ทำให้ระดับยา atorvastatin เพิ่มขึ้นจากการที่ยา fimasartan ยับยั้ง OATP1B1²¹ จากการศึกษาอื่นพบว่าการใช้ยา fimasartan ขนาด 120 มก. ร่วมกับยา atorvastatin ขนาด 40 มก. เพื่อศึกษาถึงผลของยา fimasartan ต่อระดับยา atorvastatin และผลของยา atorvastatin ซึ่งเป็นตัวยับยั้งแบบไม่รุนแรงของ CYP3A4, OATP และ P-glycoprotein ต่อระดับยา fimasartan พบว่าการให้ยาทั้งสองชนิดร่วมกันมีผลทำให้ระดับยาทั้งสองเพิ่มขึ้น โดย C_{max} ของ fimasartan เพิ่มขึ้น 2.18 เท่า และ AUC เพิ่มขึ้น 1.35 เท่า ในขณะที่ C_{max} ของ atorvastatin เพิ่มขึ้น 1.82 เท่า และ AUC เพิ่มขึ้น 1.12 เท่า¹⁰ ยา rosuvastatin เป็นยาลดไขมันกลุ่ม statin อีกชนิดหนึ่งที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย ยานี้มีการกำจัดยาผ่านทางตับโดย OATP1B1 และ OATP1B3 การให้ยา atorvastatin และ rosuvastatin ร่วมกับ faldaprevir ซึ่งเป็นยาต้านไวรัสตับอักเสบบีและมีฤทธิ์ยับยั้งทั้ง OATP1B1 และ OATP1B3 ทำให้ระดับยา atorvastatin และ rosuvastatin เพิ่มขึ้นสูงมาก²⁴ การศึกษาผลของยา fimasartan ขนาด 120 มก. ร่วมกับยา rosuvastatin ขนาด 20 มก. เป็นเวลา 7 วัน ไม่พบอันตรกิริยาระหว่างยา¹³ ผลจากการศึกษานี้และการศึกษาที่ใช้ยาสองชนิดนี้ร่วมกันเป็นเวลา 8 สัปดาห์ ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง และอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาเพียงชนิดเดียว^{12,13} นำไปสู่การพัฒนา fixed-dose combination ของยา fimasartan กับยา rosuvastatin²⁵ การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ยังไม่พบอันตรกิริยาระหว่างยาของยา fimasartan กับยา hydrochlorothiazide, amlodipine, warfarin หรือ digoxin¹

อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา fimasartan การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีพบว่า การดูดซึมยาในภาวะอดอาหารหรือพร้อมอาหารไม่แตกต่างกัน⁷ นอกจากนี้ การศึกษาเพิ่มเติมยังพบว่า อาหารที่มีไขมันสูงไม่มีผลต่อการดูดซึมยา fimasartan²⁶ ในขณะที่อาหารลดการดูดซึมยา valsartan ประมาณร้อยละ 40²⁷

ความปลอดภัยด้านยา

อาการไม่พึงประสงค์ ในการศึกษาในประชากรกลุ่มใหญ่พบว่า ยา fimasartan มีความปลอดภัยในการใช้ยาที่ดี การศึกษาในผู้ป่วย 14,151 รายที่ได้รับยา fimasartan ขนาด 60 และ 120 มก. พบรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ร้อยละ 3.31 ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยาร้อยละ 2.35 และการเพิ่มขนาดยาไม่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาเพิ่มขึ้น²⁸

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยของยานี้คือ เวียนศีรษะ และปวดศีรษะ^{28,29} อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่พบในการศึกษาในผู้ป่วยชาวเกาหลีและเม็กซิโก ได้แก่ เป็นลม อาหารไม่ย่อย (dyspepsia) ปากแห้ง อ่อนแรง (asthenia) ผื่นคัน ไอ และระดับเอนไซม์ในตับเพิ่มขึ้นชั่วคราว^{28,30} การศึกษาในมนุษย์ระยะที่ 1 พบว่าอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับยา fimasartan ขนาด 20 ถึง 480 มก. ครั้งเดียว ไม่มีอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง แต่เมื่อให้ต่อเนื่องเป็นเวลา 7 วัน ยา fimasartan ขนาด 360 มก. เพิ่มอุบัติการณ์ของความดันเลือดต่ำและอาการเวียนศีรษะเมื่อเปลี่ยนท่าอย่างรวดเร็ว (postural dizziness)⁷ และมีรายงานการเกิดพิษต่อตับที่รุนแรงของยา fimasartan ในผู้ป่วย 1 ราย³¹ การศึกษาหลังวางจำหน่ายตั้งแต่ปี พ.ศ. 2553 ถึง 2559 ในศูนย์การศึกษา 89 แห่งในผู้ป่วย 3,729 รายที่มีการใช้ยา fimasartan อย่างน้อย 8 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี พบอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยาในผู้ป่วยร้อยละ 3.8 อาการไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานบ่อยที่สุด ได้แก่ เวียนศีรษะ (ร้อยละ 1.3) และความดันเลือดต่ำ (ร้อยละ 0.6) อาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 91.9) มีความรุนแรงเพียงเล็กน้อย อาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่คาดหมายมาก่อนที่พบมากที่สุดคือ เจ็บหน้าอก (ร้อยละ 0.9) และคอหอยอักเสบ (pharyngitis) (ร้อยละ 0.7)³²

การใช้ยาในหญิงมีครรภ์และให้นมบุตร ข้อมูลในเอกสารกำกับยาของยา fimasartan แนะนำให้หยุดใช้ยาเมื่อตั้งครรภ์ เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการเกิดความพิการของทารกในครรภ์ และไม่แนะนำให้ใช้ยาในหญิงให้นมบุตร³³ การศึกษาในหนูแรทในขนาดยาที่ให้ความเข้มข้นที่ steady state เท่ากับ 100 และ 200 นก./มล. พบว่าได้ค่า tissue-to-plasma partition coefficient (Kp) ไม่แตกต่างกัน โดยมีค่าเฉลี่ยของ Kp ของรก น้ำคร่ำ ทารกในครรภ์ และน้ำนม เท่ากับร้อยละ 44.6-59.0, 1.3-1.7, 14.9-17.0 และ 10.4-15.2 ตามลำดับ ในขณะที่ค่า Kp ในทารกในครรภ์ของยา losartan, telmisartan, valsartan และ olmesartan มีค่าเท่ากับร้อยละ 26.0-229.4 และค่า Kp ในน้ำนมของยา losartan, telmisartan และ olmesartan เท่ากับร้อยละ 25.0-182.9³⁴

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ฤทธิ์ลดความดันเลือดของยา fimasartan ในมนุษย์ การศึกษาฤทธิ์ลดความดันเลือดในผู้ป่วยชาวเกาหลี ซึ่งเป็นการศึกษาในมนุษย์ระยะที่ 2 แบบสุ่มและปกปิดสองทาง เพื่อเปรียบเทียบผลของยา fimasartan ขนาด 20-240 มก. วันละครั้ง กับยาหลอก ต่อ diastolic blood pressure (DBP) ที่สัปดาห์ที่ 4 และ 8 พบว่าขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่มีประสิทธิภาพในการลดความดันเลือดคือ 60 มก. (-14.4 มม.ปรอท เทียบกับยาหลอกที่ -5.8 มม.ปรอท) โดยผลของยาในขนาด 120 และ 240 มก. ไม่ต่างจากการให้ยาในขนาด 60 มก. ผลการลดความดันเลือดมีผลครอบคลุมตลอด 24 ชั่วโมง โดยมีค่า trough-to-peak ratio เท่ากับ 0.41-0.98 การศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างของอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการรักษา (treatment-emergent adverse effect, TEAE) ระหว่างยา fimasartan กับยาหลอก³⁵ นำไปสู่การตัดสินใจเลือกขนาดยา 60 และ 120 มก. เป็นขนาดรักษาที่ใช้ในการศึกษาต่อไป นอกจากนี้การศึกษาโดยการวัดความดันเลือด 24 ชั่วโมง (ambulatory blood pressure monitoring, ABPM) ช่วยยืนยันประสิทธิภาพในการควบคุมความดันเลือดตลอดระยะเวลา 24 ชั่วโมง²⁹ นำไปสู่การให้ยารวันละครั้ง

การศึกษาเปรียบเทียบผลของยา fimasartan กับยาอื่นในกลุ่ม ARB ได้แก่ ยา losartan, valsartan และ candesartan พบว่า ยา fimasartan มีประสิทธิภาพที่ดีกว่าหรือไม่แตกต่างจากยาในกลุ่ม ARB ที่ได้รับอนุญาตให้วางตลาดแล้ว^{29,36-38} การศึกษาในผู้ป่วยความดันเลือดสูงที่มีความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง (ค่า DBP ขณะนั่งพัก 90-109 มม.ปรอท) ที่ได้รับยา fimasartan ขนาด 60 หรือ 120 มก. จำนวน 256 ราย เทียบกับยา losartan ขนาด 50 หรือ 100 มก. จำนวน 250 ราย พบว่า ที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ยาทั้งสองชนิดลดความดันเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยยา fimasartan สามารถลดความดันเลือดได้มากกว่ายา losartan ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 และที่สัปดาห์ที่ 12 ค่าเฉลี่ย DBP ในผู้ป่วยที่ได้รับยา fimasartan ลดลง 11.26 มม.ปรอท จากค่าเริ่มต้น เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา losartan มีค่า DBP ลดลง 8.56 มม.ปรอท ซึ่งความแตกต่างดังกล่าว (2.7 มม.ปรอท) สูงกว่าค่า noninferiority margin ที่กำหนดไว้ที่ 2.5 มม.ปรอท แสดงให้เห็นว่ายา fimasartan มีประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่ายา losartan นอกจากนี้ อุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ในกลุ่มที่ได้รับยา fimasartan และ losartan ไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 7.84 เทียบกับ 10.40)³⁶

การเปรียบเทียบผลของยา fimasartan กับ valsartan ในการศึกษา 3 ฉบับ การศึกษาแรกดำเนินการในผู้ป่วยความดันเลือดสูงที่มีความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง (ค่า DBP ขณะนั่งพัก 90-109 มม.ปรอท) ที่ได้รับยา fimasartan (60 และ 120 มก.) จำนวน 30 รายต่อขนาดยา เทียบกับยา valsartan (80 มก.) จำนวน 32 ราย พบว่า ที่ 8 สัปดาห์ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้ง 3 กลุ่มมีค่าเฉลี่ยของ ambulatory systolic blood pressure (SBP) และ DBP ลดต่ำลง โดยยา fimasartan สามารถลด DBP ได้ถึง 14.0 มม.ปรอท ซึ่งดีกว่ายา valsartan ที่ลดความดันเลือดเพียง 8.7 มม.ปรอท²⁹ ในการศึกษาฉบับที่ 2 ในผู้ป่วยความดันเลือดสูงที่มีความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง (ค่า DBP ขณะนั่งพัก 90-109 มม.ปรอท) ที่ได้รับยา fimasartan (30 มก.) จำนวน 115 ราย เทียบกับยา valsartan (80 มก.) จำนวน 61 ราย พบว่า ที่ 8 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ย DBP ในผู้ป่วยที่ได้รับยา fimasartan ลดลง 9.93 มม.ปรอท จากค่าเริ่มต้น ซึ่งลดลงได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา valsartan ที่ลดลง 5.47 มม.ปรอท แสดงให้เห็นว่า ยา fimasartan มีประสิทธิภาพสูงกว่ายา valsartan ในการลด DBP³⁷ ในการศึกษาฉบับที่ 3 ในผู้ป่วยความดันเลือดสูงที่มีความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง (ค่าเฉลี่ย ABPM (24 ชั่วโมง) มากกว่าหรือเท่ากับ 135/85 มม.ปรอท) จำนวน 37 ราย ที่ได้รับยา fimasartan (30 มก.) เทียบกับผู้ป่วยจำนวน 30 ราย ที่ได้รับยา losartan (80 มก.) พบว่า ยา fimasartan ลดค่าเฉลี่ย 24 ชั่วโมงของ SBP ได้ 10.5 มม.ปรอท ในขณะที่ในกลุ่มที่ได้รับยา valsartan มีการลดลงของ SBP เพียง 5.5 มม.ปรอท แต่การลดลงนี้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงว่ายา fimasartan ในขนาดต่ำมีประสิทธิภาพที่ไม่ด้อยกว่ายา valsartan ในการลด SBP³⁹ ในด้านความปลอดภัย การศึกษาทั้ง 3 ฉบับพบว่ายา fimasartan มีอาการไม่พึงประสงค์ต่ำและอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างจากการใช้ยา valsartan^{29,37,39}

การเปรียบเทียบผลของยา fimasartan เทียบกับยา candesartan ในผู้ป่วยโรคความดันเลือดสูงที่มีความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง (ค่า DBP ขณะนั่งพัก 90-109 มม.ปรอท) จำนวน 93 ราย ที่ได้รับยา fimasartan ขนาด 60 มก. และจำนวน 92 ราย ในขนาด 120 มก. เทียบกับผู้ป่วย

จำนวน 89 ราย ที่ได้รับยา candesartan ขนาด 8 มก. พบการลดลงของ DBP เท่ากับ 13.3, 13.1 และ 11.5 มม.ปรอท ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่า ยา fimasartan มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากยา candesartan³⁸

การใช้ยา fimasartan ร่วมกับยาอื่นเพื่อลดความดันเลือด การใช้ยา fimasartan ร่วมกับยาในกลุ่ม calcium channel blocker หรือยาขับปัสสาวะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการลดความดันเลือด การให้ยา fimasartan ร่วมกับยา amlodipine สามารถลด SBP และ DBP ขณะนั่งพักที่สัปดาห์ที่ 8 ได้มากกว่าการใช้ยา fimasartan เพียงชนิดเดียว นอกจากนี้ ยังเพิ่มอัตราการตอบสนอง (ลด SBP ขณะนั่งพักให้ต่ำกว่า 140 มม.ปรอท หรือลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 20 มม.ปรอท) เป็นร้อยละ 82.1 ในขณะที่การใช้ยา fimasartan เพียงชนิดเดียวมีอัตราการตอบสนองเพียงร้อยละ 32.9^{40,41} การเพิ่มขนาดยา fimasartan จาก 60 มก. เป็น 120 มก. ไม่ได้เพิ่มฤทธิ์ลดความดันเลือด ในขณะที่การเพิ่มขนาดยา amlodipine จาก 5 มก. เป็น 10 มก. เพิ่มฤทธิ์ลดความดันเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญ⁴⁰

การให้ยา fimasartan ร่วมกับ hydrochlorothiazide ขนาด 12.5 มก. เป็นเวลา 4 สัปดาห์ สามารถลด SBP และ DBP ขณะนั่งพักได้มากกว่าการใช้ยา fimasartan เพียงชนิดเดียว โดยลด SBP เพิ่มขึ้นจาก -5.75 มม.ปรอท เป็น -10.50 มม.ปรอท และลด DBP เพิ่มขึ้นจาก -3.38 มม.ปรอท เป็น -6.88 มม.ปรอท⁴² นอกจากนี้ การใช้ยา fimasartan ร่วมกับยา amlodipine หรือยา hydrochlorothiazide มีอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่ต่างไปจากการใช้ยาเพียงชนิดเดียว⁴⁰⁻⁴²

ฤทธิ์อื่น ๆ ทางเภสัชวิทยาของยา fimasartan ในการศึกษาขั้นพรีคลินิก การศึกษาในสัตว์ทดลองบ่งชี้ว่า นอกจากยา fimasartan จะมีผลโดยตรงต่อระบบ renin-angiotensin II-aldosterone แล้ว ยังมีผลยับยั้งการหลั่ง catecholamine ซึ่งอาจมีส่วนช่วยในการลดความดันเลือดด้วย ยา fimasartan สามารถยับยั้งการหลั่ง catecholamine จาก adrenal medulla ของหนู⁴³ ซึ่งฤทธิ์ดังกล่าวพบในยา losartan และ olmesartan เช่นกัน⁴⁴⁻⁴⁶ นอกจากฤทธิ์ลดความดันเลือด ยา fimasartan ยังมีฤทธิ์ปกป้องหัวใจ (ตารางที่ 3) อย่างไรก็ตาม การศึกษาผลของยา fimasartan ต่อการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันในหนู พบว่ายาไม่สามารถลดขนาดของบริเวณกล้ามเนื้อหัวใจที่ตาย (infarct size) ได้ ซึ่งอาจเกิดจากการให้ยาหลังจากการเกิดการขาดเลือดหลายชั่วโมง หรือขนาดยาต่ำเกินไป⁴⁷ ในขณะที่การศึกษาในกระต่ายและหนูแสดงให้เห็นถึงฤทธิ์ปกป้องหัวใจของยา fimasartan โดยให้ยาก่อนการเหนี่ยวนำให้เกิดการบาดเจ็บของหลอดเลือดเป็นเวลา 2-3 วัน (ตารางที่ 3)^{48,49} การศึกษาในสัตว์ทดลองและเซลล์เพาะเลี้ยงยังแสดงให้เห็นว่ายา fimasartan ยังมีฤทธิ์ปกป้องไตและสมอง (ตารางที่ 3) ร่วมกับการลดการอักเสบ (ตารางที่ 4) ซึ่งบ่งชี้ว่า ฤทธิ์ปกป้องอวัยวะมีความสัมพันธ์กับฤทธิ์ต้านการอักเสบ นอกจากนี้ ยา fimasartan ยังมีฤทธิ์ลดการสะสมไขมัน ลดการชราของเซลล์ (cell senescence) และเหนี่ยวนำให้เกิดการตายแบบการกลืนกินตัวเอง (autophagy) ของเซลล์มะเร็ง (ตารางที่ 4)

ฤทธิ์อื่น ๆ ทางเภสัชวิทยาของยา fimasartan ในมนุษย์ ยาในกลุ่ม ARB เช่น ยา losartan และยา irbesartan ได้รับการรับรองให้ใช้ในผู้ป่วย diabetic nephropathy ที่มีความดันเลือดสูงและ proteinuria ยา losartan ยังได้รับการรับรองให้ใช้สำหรับการลดความเสี่ยงจากการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) ในผู้ป่วยความดันเลือดสูงที่มี left ventricular hypertrophy

ตารางที่ 3 ฤทธิ์ปกป้องหลอดเลือดและอวัยวะของยา fimasartan

ฤทธิ์	สัตว์ทดลองหรือเซลล์	ขนาดยา fimasartan	ผลของยา fimasartan
Antiatherosclerotic	หนูที่มี myocardial ischemia/reperfusion injury ⁵⁰	IV 3 มก./กก./วัน	ลดอัตราการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย และมีผลต่อการทำงานของหัวใจที่ดีกว่า
	กระต่ายที่มีการบาดเจ็บของเซลล์เยื่อบุผิวหลอดเลือด aorta โดยการใช้บอลูน ⁴⁸	PO 3 และ 6 มก./กก./วัน	ลดความรุนแรงของ atherosclerosis (ลด intima-media ratio); ลดการเกิด thrombus จาก plaque ที่แตก และลดการสะสมของเซลล์ macrophage
	หนู knockout ที่ไม่มี apolipoprotein E ที่มี การบาดเจ็บที่หลอดเลือด carotid ⁴⁹	PO 3 มก./กก./วัน	ลดการเกิด neointimal hyperplasia
Cardioprotective	เซลล์ cardiomyocyte ของหนู และ H9c2 ⁵⁰	IV 3 มก./กก./วัน	ลดการตายของเซลล์หลังจากภาวะ hypoxia/reoxygenation โดยลดการเกิด mitochondrial dysfunction และ apoptosis
	หนูที่มีภาวะ cardio-myopathy จากการได้รับ doxorubicin ⁵¹	PO 10 มก./กก./วัน	รักษาระดับ left ventricular ejection fraction และ hemodynamic parameter; เพิ่มอัตราการรอดชีวิต และเพิ่ม phosphorylation ของ ERK ในเนื้อเยื่อหัวใจ
	หนูที่มี myocardial infarction จากการทำ permanent ligation ที่ anterior descending artery ด้านซ้าย ⁵²	PO 10 มก./กก./วัน	ลด cardiac remodeling; ลด infarct size และเพิ่มการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับการเมแทบอลิซึมของไขมันและ transporter บน mitochondrial membrane ที่เกี่ยวข้องกับ fibrosis และการอักเสบ
Neuroprotective	หนูที่มี middle cerebral artery occlusion (transient focal ischemia) ⁵³	PO 0.5 มก./กก./วัน	ลดการเกิด ischemic cell death; เพิ่ม functional recovery และลดอัตราการตาย
	หนูที่มี intracerebral hemorrhage ⁵⁴	PO 10 มก./กก./วัน	ลดการบวมจาก intracerebral hemorrhage และทำให้ neurological function ดีขึ้น

ตารางที่ 3 (ต่อ)

ฤทธิ์	สัตว์ทดลองหรือเซลล์	ขนาดยา fimasartan	ผลของยา fimasartan
Renoprotective	หนูที่มี unilateral ureteral obstruction ⁵⁵	IP 3 มก./กก./วัน	ลดการเกิด apoptosis
	หนูที่มี ischemia-reperfusion injury ⁵⁶	PO 10 มก./กก./วัน	ลด tubular necrosis และลด interstitial fibrosis โดยการลดการตายแบบ apoptosis ด้วยการลดการทำงานของ caspase-3 และระดับของ Bax และเพิ่มระดับของ Bcl-2

ตัวย่อ: IV = intravenous; PO = oral gavage; IP = intraperitoneal; Bax = Bcl-2-associated X protein; Bcl-2 = B-cell lymphoma 2; ERK = extracellular signal-regulated kinase

ตารางที่ 4 ฤทธิ์ต้านการอักเสบ ลดการสะสมไขมัน ลดการชราของเซลล์ และเหนี่ยวนำให้เกิดการตายแบบการกลืนกินตัวเองของยา fimasartan

ฤทธิ์	สัตว์ทดลองหรือเซลล์	ขนาดยา fimasartan	ผลของยา fimasartan
Anti-inflammatory	หนู knockout ที่ไม่มี apolipoprotein E ที่มี การบาดเจ็บที่หลอดเลือด carotid ⁴⁹	PO 3 มก./กก./วัน	ลดระดับ TNF α , IL-6, ICAM, และ MMP-9 และเพิ่มระดับ IL-10 และ TGF β
	หนูที่มี middle cerebral artery occlusion (transient focal ischemia) ⁵³	PO 0.5 มก./กก./วัน	ลดการแสดงออกของ COX-2 ด้วยการยับยั้งการกระตุ้น NF- κ B pathway
	หนูที่มี intracerebral hemorrhage ⁵⁴	PO 10 มก./กก./วัน	ลดการกระตุ้น inflammasome
	หนูที่มี unilateral ureteral obstruction ⁵⁵	IP 3 มก./กก./วัน	ลดการอักเสบและการเกิด fibrosis ของไต โดยการเพิ่มการแสดงออกของ Nrf2 และ antioxidant enzymes (catalase, superoxide dismutase)
	เซลล์ไต Human renal proximal tubule epithelial cell ชื่อ HK-2 ที่กระตุ้นด้วย TNF α ⁵⁵	62.5 – 125 μ M	ยับยั้ง phosphorylation ของ JNK และ ERK และเพิ่มการแสดงออกของ Nrf2 และโปรตีนที่กระตุ้นการสร้างโดย Nrf2 เช่น NQX-1, HO-1 และ GST

ตารางที่ 4 (ต่อ)

ฤทธิ์	สัตว์ทดลองหรือเซลล์	ขนาดยา fimasartan	ผลของยา fimasartan
Anti-inflammatory (ต่อ)	หนูที่มี ischemia-reperfusion injury ที่ไต ⁵⁶	PO 10 มก./กก./วัน	ลดการแสดงออกของ F4/80 ที่เป็นตัวบ่งชี้ว่ามีการ infiltration ของแมคโครฟาจ และ proinflammatory cytokine ได้แก่ TNF α , IL-1 β และ IL-6
	เซลล์ astrocyte C8-D1A ที่กระตุ้นด้วย hemolysate ⁵⁷	30-1000 นก./มล.	ลด COX-2 และ IL-1 β โดยการยับยั้ง phosphorylation ของ Akt และ ERK ร่วมกับการยับยั้งการ translocation ของ NF- κ B เข้าสู่ นิวเคลียส
	เซลล์แมคโครฟาจ RAW264.7 ของหนู ⁵⁸	62.5-250 μ M	ลดระดับ nitric oxide และ iNOS โดยการยับยั้งการ translocation ของ NF- κ B และ AP-1 เข้าสู่ นิวเคลียส
Antiadipogenic	หนูที่เป็นความดันเลือดสูง (spontaneously hypertensive rat) ⁵⁹	PO 10 มก./กก./วัน	เพิ่มจำนวน adipose cell และระดับ adiponectin โดยการกระตุ้น PPAR δ และลด non-alcoholic fatty liver disease
	เซลล์ตับ HepG2 ของมนุษย์ และเซลล์ 3T3-L1 ของหนูที่มีลักษณะเป็น fibroblast แล้วเหนี่ยวนำเป็นเซลล์ไขมัน ⁵⁹	0.14 mM	ลดการทำงานของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการสร้างไขมัน โดยการกระตุ้น PPAR δ
ฤทธิ์ลด cell senescence	เซลล์ coronary artery smooth muscle ของมนุษย์ ⁶⁰	1 μ M	ยับยั้งการกระตุ้น ERK และ p38 MAPK โดย angiotensin II ส่งผลให้ลดการเหนี่ยวนำการสร้าง CYR61
ฤทธิ์เพิ่ม autophagy	เซลล์มะเร็งต่อมลูกหมาก PC-3, DU-145 และ LNCap-LN3 c ของมนุษย์ ⁶¹	200-400 μ M	ลด cell viability และเพิ่มการแสดงออกของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิด autophagy เช่น LC3-II

ตัวย่อ: AP-1 = Activator protein-1; COX-2 = Cyclooxygenase 2; CYR61 = cysteine-rich angiogenic protein 61; ERK = extracellular signal-regulated kinase; GST = Glutathione S-transferase; HO-1 = Heme oxygenase-1; ICAM = Intercellular adhesion molecule; IL = Interleukin; JNK = c-Jun N-terminal kinases; LC3 = light chain 3; MAPK = Mitogen activated protein kinase; MMP = Matrix metalloproteinase; NF- κ B = Nuclear factor kappa B; NQO1 = NAD(P)H dehydrogenase (quinone) 1; NRF2 = Nuclear factor erythroid 2-related factor 2; PPAR δ = peroxisome proliferator-activated receptor delta; TNF α = Tumor necrosis factor alpha

ยา valsartan และ candesartan ได้รับการรับรองให้ใช้ในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว (NYHA class II-IV) จากผลการศึกษาขั้นพรีคลินิกของยา fimasartan แสดงให้เห็นประโยชน์หลายด้าน จึงมีการศึกษาประโยชน์อื่น ๆ ในมนุษย์ เช่น ฤทธิ์ป้องกันการเกิด atherosclerosis ผลต่อโรคหลอดเลือดสมอง และผลต่อโรคเบาหวาน

การศึกษาแบบสุ่มและเปิด (open label) เพื่อเปรียบเทียบผลของยา fimasartan ขนาด 60 มก. วันละครั้ง กับ amlodipine ขนาด 5 มก. วันละครั้ง ต่อการเกิด carotid atherosclerotic plaque inflammation ในผู้ป่วย acute coronary syndrome (ACS) ที่มี carotid atherosclerosis อย่างน้อย 1 จุด พบว่า ยาทั้งสองชนิดสามารถลดการอักเสบของ plaque ได้ไม่แตกต่างกัน⁶² การศึกษาแบบสุ่มและปกปิดสองทางชื่อว่า FAVOR (Fimasartan, Atenolol, and Valsartan On haemodynamic paRameters) ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองจากการขาดเลือด (ischemic stroke) จำนวน 500 ราย ที่ได้รับยา fimasartan, atenolol หรือ valsartan เป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่า ยาทั้งสามชนิดสามารถลด SBP ที่วัดที่แขนและที่วัดที่ใกล้หลอดเลือด aorta โดยยา fimasartan และ valsartan สามารถลด pulsatility index และระดับ N-terminal pro-brain natriuretic peptide ในพลาสมา แสดงให้เห็นว่าการยับยั้งการทำงานของตัวรับ angiotensin II มีผลดีต่อผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง⁶³ การศึกษาแบบเปิดและข้ามกลุ่ม (crossover) ในผู้ป่วยโรคเบาหวานประเภทที่ 2 จำนวน 41 ราย เป็นเวลา 16 สัปดาห์ เพื่อเปรียบเทียบผลของ fimasartan ขนาด 60-120 มก. วันละครั้ง กับยา amlodipine ขนาด 5-10 มก. วันละครั้ง พบว่ายา fimasartan ให้ผลดีกว่ายา amlodipine ในการเพิ่มการหลั่งอินซูลินที่กระตุ้นโดยกลูโคส และสามารถเพิ่มการทำงานของเบต้าเซลล์ รวมทั้งปริมาณของอินซูลินในระหว่าง oral glucose tolerance test และค่า insulinogenic index ที่เวลา 60 และ 120 นาที⁶⁴

การศึกษาทางคลินิกถึงประโยชน์อื่น ที่กำลังอยู่ระหว่างการศึกษานอกเหนือไปจากฤทธิ์ลดความดันเลือดในประเทศเกาหลี ได้แก่ การศึกษา FANTASTIC (FimAsartaN proTeinuria SusTaIned reduCtion in diabetic chronic kidney disease) ในผู้ป่วยจำนวน 500 รายที่เป็นความดันเลือดสูงและมี diabetic chronic kidney disease (ClinicalTrials.gov identifier NCT02620306) และการศึกษา ALFA (Angiotensin receptor bLocker, Fimasartan, in Aortic stenosis) ในผู้ป่วยจำนวน 100 รายที่มี aortic stenosis ที่มีความรุนแรงปานกลางถึงมาก (ClinicalTrials.gov identifier NCT01589380)

สรุป

ยา fimasartan เป็นยาในกลุ่ม ARB ที่มีฤทธิ์ลดความดันเลือด มีระยะเวลาการออกฤทธิ์นาน ทำให้สามารถรับประทานยาวันละครั้งและควบคุมความดันเลือดได้เป็นระยะเวลา 24 ชั่วโมง ยานี้มีค่า oral bioavailability ต่ำเช่นเดียวกับยาหลายชนิดในกลุ่ม ARB มีอาการไม่พึงประสงค์ไม่รุนแรง อาการพึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดคือ เวียนศีรษะและปวดศีรษะ มีอันตรกิริยาระหว่างยากับยาที่ขนส่งด้วย OATP1B1 ไม่พบอันตรกิริยาระหว่างยากับอาหาร ผลการศึกษาในขั้นพรีคลินิกพบว่า ยา fimasartan มีฤทธิ์ปกป้องอวัยวะ ลดการเกิด atherosclerosis และด้านการอักเสบ

ข้อมูลจากการศึกษาในมนุษย์สนับสนุนถึงประโยชน์ของยา fimasartan ในโรคอื่น ๆ นอกจากลดความดันเลือด เช่น โรคหลอดเลือดสมอง และโรคเบาหวาน อย่างไรก็ตาม การศึกษาในมนุษย์เกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ ฤทธิ์ลดความดันเลือดและฤทธิ์อื่นๆ ส่วนใหญ่ทำในประเทศเกาหลี ทำให้ข้อมูลเกี่ยวกับยานี้ในประชากรกลุ่มอื่น ๆ มีจำกัด

กิตติกรรมประกาศ

บทความนี้ได้รับการสนับสนุนจากบริษัท ซิลลิค ฟาร์มา จำกัด

เอกสารอ้างอิง

1. Angeli F, Verdecchia P, Trapasso M, Pane M, Signorotti S, Reboldi G. PK/PD evaluation of fimasartan for the treatment of hypertension Current evidences and future perspectives. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018 May;14(5):533-41.
2. Pradhan A, Gupta V, Sethi R. Fimasartan: a new armament to fight hypertension. *J Family Med Prim Care*. 2019 Jul;8(7):2184-8.
3. Food and Drug Administration [Internet]. Nonthaburi: FDA; [date unknown]. Registered drug searching; 2019 Oct 8 [cited 2019 Nov 1]; Available from: http://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/pop-up_drug_ex.aspx?Newcode=U1DR1C1012600000911C
4. 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 Feb 15;22(4):1649-54.
5. Dickstein K, Timmermans P, Segal R. Losartan: a selective angiotensin II type 1 (AT1) receptor antagonist for the treatment of heart failure. *Expert Opin Investig Drugs*. 1998 Nov;7(11):1897-914.
6. Kim JH, Lee JH, Paik SH, Kim JH, Chi YH. Fimasartan, a novel angiotensin II receptor antagonist. *Arch Pharm Res*. 2012 Jul;35(7):1123-6.
7. 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 Oct 1;11(5):335-46.
8. Kim CO, Lee HW, Oh ES, Seong SJ, Kim DY, Lee J, et al. Influence of hepatic dysfunction on the pharmacokinetics and safety of fimasartan. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013 Dec;62(6):524-9.
9. Kim S, Lee J, Shin D, Lim KS, Kim YS, Jang IJ, et al. Effect of renal function on the pharmacokinetics of fimasartan: a single-dose, open-label, Phase I study. *Drug Des Devel Ther*. 2014 Oct 6;8:1723-31.

10. Choi Y, Lee S, Jang IJ, Yu KS. Pharmacokinetic interaction between fimasartan and atorvastatin in healthy male volunteers. *Drug Des Devel Ther.* 2018 Jul 24; 12:2301-9.
11. Kim JW, Yi S, Kim TE, Lim KS, Yoon SH, Cho JY, et al. Increased systemic exposure of fimasartan, an angiotensin II receptor antagonist, by ketoconazole and rifampicin. *J Clin Pharmacol.* 2013 Jan;53(1):75-81.
12. Rhee MY, Ahn T, Chang K, Chae SC, Yang TH, Shim WJ, et al. The efficacy and safety of co-administration of fimasartan and rosuvastatin to patients with hypertension and dyslipidemia. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2017 Jan 5;18(1):2.
13. Kang WY, Kim EH, Seong SJ, Gwon MR, Yang DH, Kim HJ, et al. Pharmacokinetic drug interaction study using fimasartan and rosuvastatin in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2016 Dec;54(12):992-1003.
14. Lee HY, Oh BH. Fimasartan: a new angiotensin receptor blocker. *Drugs.* 2016 Jul;76(10):1015-22.
15. 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.* 2016 May;56(5): 576-80.
16. Jeong ES, Kim YW, Kim HJ, Shin HJ, Shin JG, Kim KH, et al. Glucuronidation of fimasartan, a new angiotensin receptor antagonist, is mainly mediated by UGT1A3. *Xenobiotica.* 2015 Jan;45(1):10-18.
17. Choi YJ, Lee JY, Ryu CS, Chi YH, Paik SH, Kim SK. Role of cytochrome P450 enzymes in fimasartan metabolism *in vitro*. *Food Chem Toxicol.* 2018 May;115: 375-84.
18. Yamashiro W, Maeda K, Hirouchi M, Adachi Y, Hu Z, Sugiyama Y. Involvement of transporters in the hepatic uptake and biliary excretion of valsartan, a selective antagonist of the angiotensin II AT1-receptor, in humans. *Drug Metab Dispos.* 2006 Jul;34(7):1247-54.
19. Yamada A, Maeda K, Kamiyama E, Sugiyama D, Kondo T, Shiroyanagi Y, et al. Multiple human isoforms of drug transporters contribute to the hepatic and renal transport of olmesartan, a selective antagonist of the angiotensin II AT1-receptor. *Drug Metab Dispos.* 2007 Dec;35(12):2166-76.
20. Ishiguro N, Maeda K, Saito A, Kishimoto W, Matsushima S, Ebner T, et al. Establishment of a set of double transfectants coexpressing organic anion transporting polypeptide 1B3 and hepatic efflux transporters for the characterization of the hepatobiliary transport of telmisartan acylglucuronide. *Drug Metab Dispos.* 2008 Apr;36(4):796-805.
21. Shin KH, Kim TE, Kim SE, Lee MG, Song IS, Yoon SH, et al. The effect of the newly developed angiotensin receptor II antagonist fimasartan on the pharmacokinetics of atorvastatin in relation to OATP1B1 in healthy male volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011 Nov;58(5):492-9.

22. Werner D, Werner U, Meybaum A, Schmidt B, Umbreen S, Grosch A, et al. Determinants of steady-state torasemide pharmacokinetics: impact of pharmacogenetic factors, gender and angiotensin II receptor blockers. *Clin Pharmacokinet*. 2008 May;47(5):323-32.
23. Abraham HM, White CM, White WB. The comparative efficacy and safety of the angiotensin receptor blockers in the management of hypertension and other cardiovascular diseases. *Drug Saf*. 2015 Jan;38(1):33-54.
24. Huang F, Marzin K, Koenen R, Kammerer KP, Strelkova N, Elgadi M, et al. Effect of steady-state faldaprevir on pharmacokinetics of atorvastatin or rosuvastatin in healthy volunteers: a prospective open-label, fixed-sequence crossover study. *J Clin Pharmacol*. 2017 Oct;57(10):1305-14.
25. Kang WY, Seong SJ, Ohk B, Gwon MR, Kim BK, Cho S, et al. Pharmacokinetic and bioequivalence study comparing a fimasartan/rosuvastatin fixed-dose combination with the concomitant administration of fimasartan and rosuvastatin in healthy subjects. *Drug Des Devel Ther*. 2018 Oct 26;12:3607-15.
26. 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 Jan; 69(1):11-20.
27. Burnier M. Angiotensin II type 1 receptor blockers. *Circulation*. 2001 Feb 13; 103(6):904-12.
28. 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 Feb;13(1):47-56.
29. Lee H, Kim KS, Chae SC, Jeong MH, Kim DS, Oh BH. Ambulatory blood pressure response to once-daily fimasartan: an 8-week, multicenter, randomized, double-blind, active-comparator, parallel-group study in Korean patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Ther*. 2013 Sep;35(9):1337-49.
30. Cardona-Munoz EG, Lopez-Alvarado A, Conde-Carmona I, Sanchez-Mejorada G, Pascoe-Gonzalez S, Banda-Elizondo RG, et al. Safety and efficacy of fimasartan in Mexican patients with grade 1-2 essential hypertension. *Arch Cardiol Mex*. 2017 Oct-Dec;87(4):316-25.
31. Park DH, Yun GY, Eun HS, Joo JS, Kim JS, Kang SH, et al. Fimasartan-induced liver injury in a patient with no adverse reactions on other types of angiotensin II receptor blockers: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Nov;96(47):e8905.
32. Han SE, Jeong SH, Kang HJ, Hong MS, Paek E, Cho H, et al. Safety and efficacy of fimasartan with essential hypertension patients in real world clinical practice: data from a post marketing surveillance in Korea. *Transl Clin Pharmacol*. 2018 Sep;26(3):118-27.
33. Kanarb [package insert]. Bangkok:Zuellig Pharma; 2017.

34. Kim TH, Kim MG, Shin S, Chi YH, Paik SH, Lee JH, et al. Placental transfer and mammary excretion of a novel angiotensin receptor blocker fimasartan in rats. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2016 Jul 26;17(1):35.
35. 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 Jun;34(6):1273-89.
36. Lee SE, Kim YJ, Lee HY, Yang HM, Park CG, Kim JJ, et al. 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 Mar;34(3):552-68.
37. Youn JC, Ihm SH, Bae JH, Park SM, Jeon DW, Jung BC, et al. Efficacy and safety of 30-mg fimasartan for the treatment of patients with mild to moderate hypertension: an 8-week, multicenter, randomized, double-blind, phase III clinical study. *Clin Ther*. 2014 Oct 1;36(10):1412-21.
38. Lee JH, Yang DH, Hwang JY, Hur SH, Cha TJ, Kim KS, et al. A randomized, double-blind, candesartan-controlled, parallel group comparison clinical trial to evaluate the antihypertensive efficacy and safety of fimasartan in patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Ther*. 2016 Jun;38(6):1485-97.
39. Lee HY, Kim CH, Song JK, Chae SC, Jeong MH, Kim DS, et al. 24-Hour blood pressure response to lower dose (30 mg) fimasartan in Korean patients with mild to moderate essential hypertension. *Korean J Intern Med*. 2017 Nov;32(6):1025-36.
40. Lee HY, Kim YJ, Ahn T, Youn HJ, Chull Chae S, Seog Seo H, et al. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, 3 × 3 factorial design, phase II study to evaluate the efficacy and safety of the combination of fimasartan/amlodipine in patients with essential hypertension. *Clin Ther*. 2015 Nov 1;37(11):2581-96.
41. Kim KI, Shin MS, Ihm SH, Youn HJ, Sung KC, Chae SC, et al. A randomized, double-blind, multicenter, phase III study to evaluate the efficacy and safety of fimasartan/amlodipine combined therapy versus fimasartan monotherapy in patients With essential hypertension unresponsive to fimasartan monotherapy. *Clin Ther*. 2016 Oct;38(10):2159-70.
42. Rhee MY, Baek SH, Kim W, Park CG, Park SW, Oh BH, et al. Efficacy of fimasartan/hydrochlorothiazide combination in hypertensive patients inadequately controlled by fimasartan monotherapy. *Drug Des Devel Ther*. 2015 Jun 2;9:2847-54.
43. Lim HJ, Lee SK, Lim DY. Influence of fimasartan (a novel AT(1) receptor blocker) on catecholamine release in the adrenal medulla of spontaneously hypertensive rats. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2013 Feb;17(1):99-109.

44. Uresin Y, Erbas B, Ozek M, Ozkok E, Gurol AO. Losartan may prevent the elevation of plasma glucose, corticosterone and catecholamine levels induced by chronic stress. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2004 Jun;5(2):93-6.
45. Noh HJ, Kang YS, Lim DY. Effects of losartan on catecholamine release in the isolated rat adrenal gland. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2009 Aug;13(4):327-35.
46. Lim HJ, Kim SY, Lim DY. Inhibitory effects of olmesartan on catecholamine secretion from the perfused rat adrenal medulla. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2010 Aug;14(4):241-8.
47. Sim DS, Jeong MH, Song HC, Kim J, Chong A, Bom HS, et al. Cardioprotective effect of fimasartan, a new angiotensin receptor blocker, in a porcine model of acute myocardial infarction. *J Korean Med Sci.* 2015 Jan;30(1):34-43.
48. Lee JY, Lee CW, Kim WJ, Ahn JM, Park DW, Kang SJ, et al. Antiatherosclerotic effects of the novel angiotensin receptor antagonist fimasartan on plaque progression and stability in a rabbit model: a double-blind placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2013 Aug;62(2):229-36.
49. Kim JH, Lim IR, Joo HJ, Park CY, Choi SC, Jeong HS, et al. Fimasartan reduces neointimal formation and inflammation after carotid arterial injury in apolipoprotein E knockout mice. *Mol Med.* 2019 July 15;25(1):33.
50. Han J, Park SJ, Thu VT, Lee SR, Long le T, Kim HK, et al. Effects of the novel angiotensin II receptor type I antagonist, fimasartan on myocardial ischemia/reperfusion injury. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 3;168(3):2851-9.
51. Chang SA, Lim BK, Lee YJ, Hong MK, Choi JO, Jeon ES. A novel angiotensin type I receptor antagonist, fimasartan, prevents doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *J Korean Med Sci.* 2015 May;30(5):559-68.
52. Lim BK, Park JJ, Park SJ, Lee YJ, Kwon JS, Kim EJ, et al. Fimasartan for remodeling after myocardial infarction. *J Clin Med.* 2019 Mar;8(3):366.
53. Kim CK, Yang XL, Kim YJ, Choi IY, Jeong HG, Park HK, et al. Effect of long-term treatment with fimasartan on transient focal ischemia in rat brain. *Biomed Res Int.* 2015;2015:295925.
54. Yang X, Sun J, Kim TJ, Kim YJ, Ko SB, Kim CK, et al. Pretreatment with low-dose fimasartan ameliorates NLRP3 inflammasome-mediated neuroinflammation and brain injury after intracerebral hemorrhage. *Exp Neurol.* 2018 Dec;310:22-32.
55. Kim S, Kim SJ, Yoon HE, Chung S, Choi BS, Park CW, et al. Fimasartan, a novel angiotensin-receptor blocker, protects against renal inflammation and fibrosis in mice with unilateral ureteral obstruction: the possible role of Nrf2. *Int J Med Sci.* 2015 Oct 21;12(11):891-904.
56. Cho JH, Choi SY, Ryu HM, Oh EJ, Yook JM, Ahn JS, et al. Fimasartan attenuates renal ischemia-reperfusion injury by modulating inflammation-related apoptosis. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2018 Nov;22(6):661-70.

57. Yang XL, Kim CK, Kim TJ, Sun J, Rim D, Kim YJ, et al. Anti-inflammatory effects of fimasartan via Akt, ERK, and NF κ B pathways on astrocytes stimulated by hemolysate. *Inflamm Res*. 2016 Feb;65(2):115-23.
58. Ryu S, Shin JS, Cho YW, Kim HK, Paik SH, Lee JH, et al. Fimasartan, anti-hypertension drug, suppressed inducible nitric oxide synthase expressions via nuclear factor-kappa B and activator protein-1 inactivation. *Biol Pharm Bull*. 2013;36(3):467-74.
59. Lee YJ, Jang YN, Han YM, Kim HM, Jeong JM, Seo HS. Fimasartan ameliorates nonalcoholic fatty liver disease through PPAR δ regulation in hyperlipidemic and hypertensive conditions. *PPAR Res*. 2017;2017:8048720.
60. Kim I, Park CS, Lee HY. Angiotensin II type 1 receptor blocker, fimasartan, reduces vascular smooth muscle cell senescence by Inhibiting the CYR61 signaling pathway. *Korean Circ J*. 2019 Jul;49(7):615-26.
61. Woo Y, Jung YJ. Angiotensin II receptor blockers induce autophagy in prostate cancer cells. *Oncol Lett*. 2017 May;13(5):3579-85.
62. Oh M, Lee CW, Ahn JM, Park DW, Kang SJ, Lee SW, et al. Comparison of fimasartan and amlodipine therapy on carotid atherosclerotic plaque inflammation. *Clin Cardiol*. 2019 Feb;42(2):241-6.
63. Choi MH, Lee JS, Lee SE, Lee SJ, Yoon D, Park RW, et al. Central and cerebral haemodynamic changes after antihypertensive therapy in ischaemic stroke patients: a double-blind randomised trial. *Sci Rep*. 2018 Jan 24;8(1):1556.
64. Yang YS, Lim MH, Lee SO, Roh E, Ahn CH, Kwak SH, et al. Fimasartan increases glucose-stimulated insulin secretion in patients with type 2 diabetes and hypertension compared with amlodipine. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Jul;20(7):1670-7.