

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
13.11.2024 № 1903



НАСТАНОВА

СТ-Н МОЗУ 42–7.15:2024

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Видання офіційне

Київ
Міністерство охорони здоров'я України
2024

ПЕРЕДМОВА

1 РОЗРОБЛЕНО: Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»

ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ: **М. Бабенко**, канд. фарм. наук; **О. Семенченко**; **М. Козлов**, канд. мед. наук; **С. Распутняк**

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Міністерство охорони здоров'я України

2 ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 13 листопада 2024 року № 1903

3 Ця настанова відповідає документам:

- «Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension», ЕМА/СНМР/29947/2013/Rev. 4, June 2016 («Керівництво з клінічних досліджень лікарських засобів для лікування артеріальної гіпертензії», ЕМА/СНМР/29947/2013/Rev. 4, червень 2016);
- «Paediatric addendum to the note for guidance on the clinical investigation on medicinal products in the treatment of hypertension», ЕМА/СНМР/206815/2013, February 2015 («Педіатричний додаток до примітки стосовно вказівок щодо клінічних досліджень лікарських засобів для лікування гіпертензії», ЕМА/СНМР/206815/2013, лютий 2015).

Ступінь відповідності – модифікований (MOD)

Переклад з англійської (en)

4 ВВЕДЕНО ВПЕРШЕ

© Міністерство охорони здоров'я України, 2024

© Державний експертний центр МОЗ України, 2024

ЗМІСТ

	Стор.
Передмова	II
Національний вступ	5
Сфера застосування	10
Нормативні посилання	11
Позначки та скорочення	12
Клінічні дослідження лікарських засобів для лікування артеріальної гіпертензії	14
1. Вступ	14
2. Сфера дії	14
3. Оцінка критеріїв ефективності	15
3.1. Артеріальний тиск	15
3.2. Захворюваність і смертність	15
3.3. Ураження органів-мішеней	15
4. Методи оцінки ефективності	16
4.1. Артеріальний тиск	16
4.1.1. Вимірювання артеріального тиску (сфігмоманометрія)	17
4.1.2. Внутрішньоартеріальні вимірювання	18
4.1.3. Неінвазивний амбулаторний моніторинг артеріального тиску	18
4.1.4. Автоматичне самостійне (домашнє) вимірювання	19
4.1.5. Вимірювання центрального артеріального тиску	20
4.2. Ураження органів-мішеней	20
4.3. Захворюваність і смертність	21
5. Відбір пацієнтів	22
6. Дизайн дослідження	22
6.1. Фармакодинаміка	23
6.2. Фармакокінетика	24
6.3. Взаємодії	24
6.4. Терапевтичні дослідження	24

6.4.1. Терапевтичні пошукові дослідження	24
6.4.2. Терапевтичні підтверджувальні дослідження	25
6.5. Дослідження в особливих популяціях	26
6.5.1. Особи похилого віку	26
7. Аспекти безпеки	27
7.1. Специфічні прояви, пов'язані з механізмом дії	27
7.1.1. Гіпотензія	27
7.1.2. Рикошетна (rebound) гіпертензія	28
7.1.3. Вплив на серцевий ритм	28
7.1.4. Проішемічні ефекти	28
7.1.5. Вплив на ураження органів-мішеней	28
7.1.6. Вплив на супутні захворювання	29
7.1.7. Вплив на супутні фактори ризику	29
7.2. Серцево-судинна безпека	29
8. Комбінації фіксованих доз (FDCs)	30
8.1. Загальні зауваження	30
8.2. Клінічна розробка фіксованої комбінації	31
8.2.1. Терапія першої лінії	32
8.2.1.1. Субтерапевтичні дози	32
8.2.1.2. Терапевтичні дози	33
8.2.2. Терапія другої або третьої лінії	37
8.2.3. Замісна терапія	38
9. Фіксована комбінація антигіпертензивних лікарських засобів у терапії другої лінії	40
Додаток А (обов'язковий)	
Додаток щодо клінічних досліджень лікарських засобів для лікування гіпертензії у педіатричній популяції	43
Додаток Б (довідковий)	
Бібліографія	61

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Артеріальна гіпертензія є одним з найпоширеніших захворювань серцево-судинної системи у дорослих. Зростаючі темпи життя та зміни у способі харчування та життєвих звичках можуть призводити до різних проблем зі здоров'ям вже у ранньому віці, і гіпертензія не є винятком. Останнім часом спостерігається зростання захворювань серцево-судинної системи у дітей, при цьому досить часто відзначається підвищення артеріального тиску.

Гіпертензія – або підвищений артеріальний тиск – є основним модифікованим фактором ризику розвитку ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності, інсульту, хронічної хвороби нирок і деменції. Щорічно від серцево-судинних захворювань помирає більше людей, ніж від будь-якої іншої причини.

Недотримання призначеного лікування (погана прихильність) пацієнтами є основною перешкодою на шляху зниження і контролю артеріальної гіпертензії. Основними причинами поганої прихильності до лікування є наявність побічних ефектів, погана переносимість, складність схем застосування і велика кількість препаратів, що призначаються, а також застосування неефективних або недостатньо ефективних препаратів (у плані зниження артеріального тиску), що може відлякати пацієнтів із безліччю змін у лікуванні. Відсутність або низька прихильність до лікування, на жаль, збільшує захворюваність і смертність від серцево-судинних захворювань.

Оцінка і терапія артеріальної гіпертензії складні, а результати контролю артеріального тиску, на жаль, досі невтішні. Значні зусилля з боку пацієнтів і медичних працівників повинні бути спрямовані на підвищення обізнаності, лікування та контролю артеріального тиску, що дозволить зменшити рівень захворюваності та смертності у цих пацієнтів.

Нині артеріальну гіпертензію вважають серйозною глобальною проблемою охорони здоров'я.

Таким чином, раннє виявлення і лікування артеріальної гіпертензії мають вирішальне значення для поліпшення прогнозу, і ця мета може бути досягнута завдяки наявності різноманітних доступних методів лікування новими ефективними та безпечними лікарськими засобами.

Ця настанова розроблена на підставі керівництв: ЕМА/CHMP/29947/2013/Rev. 4 «Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension», – June 2016 (Керівництво з клінічних досліджень лікарських засобів для лікування артеріальної гіпертензії – червень 2016) [7] та ЕМА/CHMP/206815/2013 «Paediatric addendum to the note for guidance on the clinical investigation on medicinal products in the treatment of hypertension» – February 2015, (Педіатричний додаток до примітки стосовно вказівок щодо клінічних досліджень лікарських засобів для лікування гіпертензії – лютий 2015) [8].

Організацією, відповідальною за цю настанову, є Міністерство охорони здоров'я України.

Положення настанови відповідають законодавству України: Закону України «Про лікарські засоби» [1], Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 23 вересня 2009 року № 690, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 12 липня 2012 року № 523) [2], Настанові з належної клінічної практики [3], Настанові з належної лабораторної практики [4], Директиві 2001/83/ЄС Європейського парламенту та Ради ЄС про Кодекс Співтовариства щодо лікарських засобів призначених для застосування людиною [9].

Під час розроблення настанови до положень документів ЕМА/CHMP/29947/2013/Rev. 4 «Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension», – June 2016 (Керівництво з клінічних

досліджень лікарських засобів для лікування артеріальної гіпертензії – червень 2016) [7] та ЕМА/СНМР/206815/2013 «Paediatric addendum to the note for guidance on the clinical investigation on medicinal products in the treatment of hypertension» – February 2015, (Педіатричний додаток до примітки стосовно вказівок щодо клінічних досліджень лікарських засобів для лікування гіпертензії – лютий 2015) [8] внесено окремі зміни, зумовлені законодавством і прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Деякі редакційні зміни було внесено безпосередньо до пунктів, яких вони стосуються.

Внесені редакційні зміни та додаткова інформація:

- назву наведено відповідно до положень ДСТУ 1.5:2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів» [5];

- додатково введено такі структурні елементи: «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Позначки та скорочення», «Терміни та визначення понять», а також «Бібліографія», які оформлені згідно з положеннями ДСТУ 1.5:2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів» [5] та ДСТУ 1.7-2015 «Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів» [6]. Розділ «Зміст» цієї настанови подано з урахуванням додаткових структурних елементів;

- основні положення викладено у розділі «Клінічні дослідження лікарських засобів для лікування артеріальної гіпертензії»; при цьому кожен структурний елемент у цій настанові відповідає такому у керівництвах: ЕМА/СНМР/29947/2013/Rev. 4 «Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension», – June 2016 (Керівництво з клінічних досліджень лікарських засобів для лікування артеріальної гіпертензії – червень 2016) [7] та ЕМА/СНМР/206815/2013 «Paediatric addendum to the note for guidance on the clinical investigation on medicinal products in the treatment of hypertension» –

February 2015, (Педіатричний додаток до примітки стосовно вказівок щодо клінічних досліджень лікарських засобів для лікування гіпертензії – лютий 2015) [8];

- у розділі «Нормативні посилання» додатково наведено бібліографічний опис нормативних документів, що згадуються у цій настанові;
- у розділі «Бібліографія» додатково наведено бібліографічний опис нормативних документів, посилання на які наведено у цій настанові;
- перелік скорочень, що використовуються у цій настанові, наведено в розділі «Позначки та скорочення»;
- у цій настанові словосполучення «дозвіл на продаж» («marketing authorisation») замінено словом «державна реєстрація»;
- по всьому тексту внесено редакційні зміни у посилання на структурні одиниці цієї настанови;
- додатково до посилань на керівництва ІСН (англ. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use — Міжнародна рада з гармонізації технічних вимог до фармацевтичних препаратів для використання людиною) та ЕМА (англ. European Medicines Agency — Європейське агентство з лікарських засобів) зроблено посилання на відповідні гармонізовані документи, затверджені в Україні.

Ця настанова застосовується як методичні рекомендації щодо клінічних досліджень лікарських засобів для лікування артеріальної гіпертензії.

Юридична сила цієї настанови відповідає юридичній силі відповідного керівництва ЕМА, з яким гармонізовано розроблену настанову. Цю настанову необхідно розглядати як технічний документ для надання консультацій заявникам та власникам реєстраційних посвідчень, компетентним уповноваженим органам та/або іншим зацікавленим особам щодо найкращого та найбільш прийняттого способу дотримання положень, встановлених законодавством України. Ця настанова пов'язана зі специфічними науковими питаннями щодо клінічних досліджень лікарських засобів для лікування артеріальної гіпертензії. Положення цієї настанови відображають

гармонізований (у рамках ЄС та ІСН) підхід, що базується на останніх наукових досягненнях у цій галузі знань.

У рамках законодавства ця настанова має рекомендаційний характер. Дотримання її положень зацікавленими сторонами (такими як заявники, власники реєстраційних посвідчень, розробники та виробники лікарських засобів, експертні та регуляторні органи) підвищить безпеку проведення клінічних випробувань, сприятиме вдосконаленню принципів етики та зменшенню використання лабораторних тварин, прискоренню впровадження у медичну практику нових лікарських засобів. Однак можуть бути застосовані альтернативні підходи за умови їх відповідного наукового обґрунтування.

Такий підхід до правового статусу більшості наукових настанов викладено у документі Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) [10]. Вказаний підхід відповідає позиції Світової організації торгівлі щодо застосування стандартів.

НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

**Клінічні дослідження лікарських засобів для лікування
артеріальної гіпертензії**

MEDICINAL PRODUCTS

**Clinical investigation of medicinal products in the treatment of
hypertension**

Чинна від 13 листопада 2024 року

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

У настанові розглядаються питання клінічних досліджень лікарських засобів для лікування артеріальної гіпертензії.

Ця настанова застосовується до лікарських засобів, що розробляються (створюються), досліджуються, реєструються і виробляються в Україні для медичного застосування та з метою експорту.

Настанова рекомендована для суб'єктів господарювання, які займаються розробкою та клінічним вивченням, поданням заяв на державну реєстрацію/перереєстрацію лікарських засобів на території України незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, для відповідних заявників та підприємств-виробників, продукція яких реєструється та імпортується в Україну, для науково-експертних організацій, експертів, що проводять експертизу під час державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів, а також для аудиторів та інспекторів.

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цій настанові є посилання на такі нормативні документи:

- Закон України «Про лікарські засоби».
- Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23 вересня 2009 року № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики», зареєстрований у Міністерстві юстиції України 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026.
 - Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008. – Лікарські засоби. Належна клінічна практика/В. Мальцев, М. Ляпунов, Т. Бухтіарова та ін. – Київ, МОЗ України, 2009.
 - Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008. – Лікарські засоби. Належна лабораторна практика/О. Стефанов, Т. Бухтіарова, В. Коваленко та ін. – Київ, МОЗ України, 2009.
 - «Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension», ЕМА/СНМР/29947/2013/Rev. 4, June 2016 («Керівництво з клінічних досліджень лікарських засобів для лікування артеріальної гіпертензії», ЕМА/СНМР/29947/2013/редакція 4, червень 2016).
 - «Paediatric addendum to the note for guidance on the clinical investigation on medicinal products in the treatment of hypertension», ЕМА/СНМР/206815/2013, February 2015 («Педіатричний додаток до примітки стосовно вказівок щодо клінічних досліджень лікарських засобів для лікування гіпертензії», лютий 2015).

ПОЗНАЧКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

АМАТ	– ambulatory blood pressure monitoring (амбулаторний (автоматичний) моніторинг артеріального тиску)
АТ	– артеріальний тиск
БРА	– angiotensin receptor blocker (блокатор рецепторів ангіотензину)
ГЛШ	– гіпертрофія лівого шлуночка
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ЕКГ	– електрокардіографія
іАПФ	– Angiotensin-converting enzyme inhibitors (Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту)
ІМ	– myocardial infarction (інфаркт міокарда)
ЛШ	– лівий шлуночок
РААС	– renin-angiotensin-aldosterone system (ренін-ангіотензин-альдостеронова система)
САТ	– систолічний артеріальний тиск
ТІА	– transient ischemic attack (транзиторна ішемічна атака)
ФД	– фармакодинаміка
ФК	– фармакокінетика
ХХН	– хронічна хвороба нирок
ЧКВ	– percutaneous coronary intervention (черезшкірне коронарне втручання)
ШКФ	– швидкість клубочкової фільтрації
ADRs	– adverse drug reactions (побічні реакції на лікарські засоби)
CV	– cardiovascular (серцево-судинний)

- ESH – European Society of Hypertension (Європейське товариство гіпертензії)
- FDC – fixed dose combination (комбінація фіксованих доз, фіксована комбінація)
- PBPK – physiologically based pharmacokinetic modeling (фізіологічно обґрунтоване фармакокінетичне моделювання)
- SD – standard deviation (стандартне відхилення)
- SmPC – summary of product characteristics (коротка характеристика лікарського засобу)

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

1. ВСТУП

Серцево-судинні захворювання з летальним та нелетальним наслідком, включаючи ішемічну хворобу серця, інсульт та застійну серцеву недостатність, а також захворювання нирок і смертність від усіх причин прогресивно зростають з підвищенням рівня як систолічного артеріального тиску (САТ), так і діастолічного артеріального тиску (ДАТ). На кожному рівні підвищеного ДАТ ризику зростають у зв'язку з підвищенням САТ. Систолічний артеріальний тиск є більш важливим предиктором клінічних проявів, ніж ДАТ, особливо у віці після 50 років. Межа між «нормотензією» та «гіпертензією» умовна і може змінюватися з віком. У здорового дорослого населення показники нижче 140/90 мм рт. ст. вважаються в межах норми, а показники 140/90 мм рт. ст. і вище — у діапазоні гіпертензії.

Артеріальну гіпертензію можна класифікувати залежно від:

- етіології: есенціальна або первинна гіпертензії проти вторинної гіпертензії;
- ступеня тяжкості: відповідно до рекомендацій WHO/ISH, JNC 7 або ESC/ESH;
- типу: систолічний, діастолічний або обидва;
- наслідків лікування.

2. СФЕРА ДІЇ

Настанова містить рекомендації щодо планування клінічних досліджень, які вважаються важливими для оцінки нових оригінальних антигіпертензивних лікарських засобів. Основною метою поточного перегляду було включення більш детальних рекомендацій щодо збору довгострокових даних з безпеки, зокрема серцево-судинної безпеки.

3. ОЦІНКА КРИТЕРІЇВ ЕФЕКТИВНОСТІ

3.1. Артеріальний тиск

Метою лікування артеріальної гіпертензії є запобігання захворюваності та смертності, пов'язаних із високим АТ. Зниження АТ зазвичай приймається як валідна сурогатна кінцева точка для того, щоб оцінити, чи можна досягти цієї мети за допомогою антигіпертензивного лікарського засобу.

3.2. Захворюваність і смертність

Вплив на смертність та серцево-судинну захворюваність можна правильно оцінити лише у ході багатоцентрових та довгострокових контрольованих клінічних досліджень. До отримання результатів у SmPC має бути особливо зазначено, що вплив на смертність і серцево-судинну захворюваність невідомий.

3.3. Ураження органів-мішеней

Хоча прогностична значущість ураження органів-мішеней, таких як серце, мозок, очі, нирки та судини, ще не повністю оцінена у валідних клінічних дослідженнях, ураження органів-мішеней, імовірно та вірогідно, пов'язане із захворюваністю та смертністю; це особливо стосується гіпертрофії лівого шлуночка і протеїнурії/мікроальбумінурії. Дослідження результатів антигіпертензивної терапії, моніторинг прогресування і регресії ураження органів можуть надати релевантну інформацію про порівняльну ефективність нового антигіпертензивного засобу, але прогностична цінність ефектів лікарських засобів щодо захворюваності та смертності (від усіх причин або серцево-судинних (CV)) ще не встановлена. Таким чином, ці кінцеві точки вважаються допоміжними. Специфічні дослідження є обов'язковими тільки в тих випадках, коли зроблено конкретні заяви або коли є підозри щодо

шкідливого ефекту.

4. МЕТОДИ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ

4.1. Артеріальний тиск

Ефект зниження АТ при антигіпертензивній терапії має бути задокументований як зниження АТ до/після лікування. САТ є переважною змінною ефективності, тоді як ДАТ є обов'язковою вторинною кінцевою точкою. Також можна оцінити вплив інших вторинних кінцевих точок на критерії відповіді. У довільному порядку критерії відповіді на антигіпертензивну терапію включають відсоток пацієнтів із нормалізацією АТ (зниження САТ <140 мм рт. ст. і ДАТ <90 мм рт. ст.) та/або зниження САТ ≥ 20 мм рт. ст. та/або ДАТ ≥ 10 мм рт. ст. Отримані результати слід обговорювати з точки зору статистичної значущості та їх клінічної значущості. АТ слід вимірювати часто, приділяючи особливу увагу максимальному і мінімальному ефекту лікарському засобу, тобто до введення чергової дози (співвідношення (ratio) «пік-мінімум»).

Основною кінцевою точкою має бути АТ на найнижчому рівні, який визначається як залишковий ефект наприкінці інтервалу дозування. Піковий ефект – це максимальне зниження АТ (у стабільному стані), виявлене у кожного пацієнта порівняно з вихідним рівнем після повторних вимірювань АТ через інтервал дозування. Усі вимірювання слід проводити у стандартних умовах, коли пацієнт знаходиться в кабінеті, в одному й тому самому положенні, в один і той самий час доби, коли проводяться повторні вимірювання, а температура навколишнього середовища в приміщенні повинна бути якомога більш однаковою. При оцінці співвідношення (ratio) «мінімум-пік» необхідно враховувати методологічні питання, а також попередньо визначити мінімальний ефект (наприклад, 50 % зниження АТ до прийому лікарського засобу) для рекомендованого діапазону доз. Наявні такі методи вимірювання АТ:

4.1.1. Вимірювання артеріального тиску (сфігмоманометрія)

Вимірювання за допомогою каліброваного сфігмоманометра (тонометра) є стандартним методом визначення АТ під час проведення основних досліджень. Якщо він відсутній, можна використовувати інший прилад, ретельно відкалібрований відповідно до ртутного сфігмоманометра. Використання anerоїдного манометра не рекомендується. Для забезпечення точності вимірювань необхідно використовувати манжету відповідного розміру. Слід фіксувати як САТ, так і ДАТ. Для визначення діастолічного тиску слід використовувати зникнення звуку (фаза V Короткова). Два або більше показників, виміряних з інтервалом у дві хвилини, слід усереднювати. Якщо перші два показники САТ відрізняються більше ніж на 5 мм рт. ст., слід проводити додаткові вимірювання до тих пір, доки не настане стабілізація і різниця між цими двома показниками не буде в межах зазначеної межі. АТ слід вимірювати одночасно на обох руках, принаймні один раз. АТ слід фіксувати на руці з більш високим тиском; якщо різниця між показниками на руках перевищує 20 мм рт. ст. для САТ і 10 мм рт. ст. для ДАТ під час трьох послідовних вимірювань, суб'єкта слід виключити з участі в дослідженні та додатково з'ясувати причину виявленої різниці. АТ слід вимірювати або в положенні лежачи, або в положенні сидячи, або в обох положеннях. Під час дослідження не слід переходити з одного положення в інше. Необхідно прийняти положення лежачи або сидячи принаймні за п'ять хвилин до вимірювання, а при вимірюванні АТ стоячи суб'єкт повинен перебувати в положенні стоячи не менше ніж одну хвилину до вимірювання. Додаткові вимірювання АТ у положенні стоячи мають значення для оцінки постуральних змін у суб'єктів з високим ризиком постуральної гіпертензії (зниження САТ на >20 мм рт. ст. або ДАТ на >10 мм рт. ст. протягом трьох хвилин перебування у положенні стоячи). АТ слід вимірювати в стандартних умовах, по можливості в один і той же час кожного дня, на одній руці, одним і тим самим персоналом, одним і тим самим приладом. Вимірювання АТ під час фізичного навантаження може бути

додатковим доказом ефективності.

4.1.2. Внутрішньоартеріальні вимірювання

Внутрішньоартеріальне вимірювання АТ використовувалося у дослідженнях II фази для вивчення зв'язку між дозою, величиною і тривалістю ефекту, для оцінки змін під час фізичного навантаження та для визначення 24-годинної ефективності. Однак метод є складним, а інтерпретація результатів ускладнена, оскільки його прогностична цінність не повністю оцінена. Таким чином, внутрішньоартеріальне вимірювання АТ можна розглядати як цінний метод у початкових терапевтичних дослідженнях. Він не вважається широко застосовуваним у клінічних дослідженнях, що мають ключове значення.

4.1.3. Неінвазивний амбулаторний моніторинг артеріального тиску

Оскільки амбулаторний (автоматичний) моніторинг артеріального тиску (АМАТ) дає змогу краще зрозуміти зміни артеріального тиску під час повсякденної діяльності, АМАТ наполегливо рекомендується для оцінки нових антигіпертензивних лікарських засобів. Згідно з даними спостережень, АМАТ тісніше корелює з ураженням (пошкодженням) органів-мішеней і серцево-судинними захворюваннями порівняно з офісним (клінічним) АТ. Однак даних клінічних досліджень щодо впливу стратегій лікування, які спираються винятково на позаофісне вимірювання АТ, все ще недостатньо. Тому вимірювання АМАТ наразі не є єдиною основою для оцінки ефективності в процесі схвалення лікарських засобів.

Прилади (реєстратори), що використовуються, повинні відповідати міжнародно визнаним процедурам перевірки. Повторні дослідження необхідно проводити в порівняний робочий день, з використанням одного і того ж обладнання кожного разу протягом усього дослідження.

Реєстрацію показників слід проводити з достатньою частотою. Інтервали

часу мають бути достатньо короткими для отримання значущих та надійних результатів протягом доби. Їх тривалість необхідно чітко обґрунтувати у протоколі. Важливо, щоб у процесі моніторингу можна було оцінити певні проблеми, такі як циркадні варіації, зниження тиску в нічний час і час досягнення найвищого та найнижчого тиску.

Певний мінімум показників має бути оцінений протягом 24 годин. Кількість показників, що піддаються оцінці, має бути достатньою для проведення належної оцінки. Передбачається, що в денний час два показники, а в нічний час один показник щогодини можуть забезпечити відповідну базу даних. Можуть бути прийняті й інші підходи, якщо вони належним чином обґрунтовані та підтвержені. Показники повинні охоплювати час до прийому лікарського засобу. Щонайменше 8 вимірювань повинно бути зроблено у проміжку між 18 та 24 годинами після прийому лікарського засобу. Аналіз результатів може бути проведений кількома способами, але рекомендується окремо аналізувати середні значення (\pm SD) для періодів неспання і сну. Спеціальний аналіз може бути проведений для оцінки співвідношення (ratio) «мінімум-пік», раннього ранкового підйому, зниження тиску в нічний час тощо.

4.1.4. Автоматичне самостійне (домашнє) вимірювання

Самостійне (домашнє) вимірювання АТ за допомогою автоматичних пристроїв було запропоновано як альтернативний підхід для більш точної характеристики рівня АТ пацієнта та оцінки ефекту антигіпертензивного лікування, у тому числі у разі припинення лікування. Однак, як зазначено для АМАТ, даних недостатньо, щоб прийняти самостійне (домашнє) вимірювання АТ як єдину основу для оцінки ефективності в клінічних дослідженнях.

Необхідно провести валідацію використовуваного приладу. Інформацію про перевірені прилади та протоколи перевірки можна отримати на спеціальних веб-сайтах (наприклад, Британське товариство гіпертонії, Освітній фонд Дабл).

4.1.5. Вимірювання центрального артеріального тиску

Вимірювання центрального артеріального тиску та індексу аугментації (визначається як різниця між другим і першим систолічними піками, виражена у відсотках від пульсового тиску, переважно з поправкою на частоту серцевих скорочень) неінвазивними методами останнім часом викликає підвищений інтерес у лікуванні пацієнтів із гіпертензією. Згідно з сукупними даними, саме індекс аугментації може виступати як незалежний (крім АТ, виміряного на плечовій артерії) предиктор майбутніх серцево-судинних захворювань. Однак, як зазначено в чинних керівництвах з лікування артеріальної гіпертензії, для обґрунтування їх використання в рутинній клінічній практиці необхідно більше даних клінічних випробувань щодо впливу модифікації цих змінних на клінічні кінцеві точки. Тому дані, що ґрунтуються тільки на цих вимірах, наразі не можуть бути прийняті як єдина основа для оцінки ефективності в клінічних випробуваннях.

4.2. Ураження органів-мішеней

Порівняно з ЕКГ та рентгенографією грудної клітки ехокардіографія поєднує в собі високу чутливість до гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) з більш точною оцінкою ступеня ГЛШ (тобто як безперервної змінної, що відображається величиною маси ЛШ). Для вивчення діастолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) та артеріального комплаєнсу можна використовувати тканинну доплерівську візуалізацію міокарда та ехокардіографію. Зміни функції нирок можна оцінити за концентрацією креатиніну в сироватці крові, 24-годинним кліренсом креатиніну та екскрецією білка з сечею. Функцію нирок також можна оцінити за розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ), розрахованою за допомогою правильно визначених рівнянь. Найбільш об'єктивним методом оцінки ниркового кровотоку та/або швидкості клубочкової фільтрації є використання радіоізотопів, але цей метод обмежений, зокрема,

через вплив радіоактивності. Як альтернативу можна використовувати кліренс пара-аміногіпурату (кліренс ПАГ) та інулін. Фундоскопія дає змогу отримати дані про артерії сітківки, сітківку і сосочок. Ультразвукове дослідження великих судин та/або ангіографія можуть виявити артеріосклеротичні бляшки, збільшення маси судин або збільшення інтимально-медіальної товщини. Вимірювання швидкості пульсової хвилі та щиколотково-брахіального індексу також є корисними інструментами для виявлення жорсткості аорти та захворювань периферичних артерій відповідно.

4.3. Захворюваність і смертність

При оцінці серцево-судинних захворювань слід особливо враховувати наслідки тяжких уражень органів (наприклад, інфаркт міокарда, серцева недостатність, інсульт, ниркова недостатність).

Включення інших подій, таких як ТІА, тихий інфаркт міокарда (ІМ), нестабільна стенокардія або терапевтичні втручання (необхідність черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ)), використовується в деяких дослідженнях для підвищення статистичної ефективності. Включення таких м'яких кінцевих точок, які є менш об'єктивно визначеними, може ускладнити інтерпретацію результатів і, відповідно, не рекомендується. У разі їх включення слід надати клінічно значущі обґрунтування. Рекомендується використання стандартних визначень, запропонованих у відповідних клінічних керівництвах або нормативних документах.

При плануванні дослідження смертності від усіх причин слід додатково розрізняти смертність від серцево-судинних захворювань і раптову смерть. Буде необхідне сліпе централізоване винесення рішення щодо причин смертності та захворювання.

5. ВІДБІР ПАЦІЄНТІВ

Загалом, досліджувана популяція пацієнтів залежить від етіології та типу гіпертензії, для лікування якої призначений лікарський засіб. Дослідження з оцінки ефективності або безпеки нового антигіпертензивного лікарського засобу здебільшого проводять у пацієнтів із первинною або есенціальною гіпертензією м'якого або помірного ступеня тяжкості з підвищеним САТ та/або ДАТ. Вкрай важливо, щоб досліджувана популяція відображала заплановану клінічну практику. Пацієнти обох статей повинні включатися в дослідження рівномірно. Пацієнти з більш ускладненими стадіями гіпертензії також мають бути оцінені в дослідженнях. Слід звертати увагу на етнічні особливості, супутні захворювання (наприклад, цукровий діабет, ниркова недостатність). Споживання солі та інші немедикаментозні методи, які можуть впливати на рівень АТ, повинні бути визначені, зареєстровані та (в ідеалі) залишатися незмінними протягом усього періоду дослідження для всіх випробувань.

Пацієнтів із захворюваннями, що спричиняють вторинну гіпертензію (наприклад, феохромоцитома, аденома надниркових залоз, стеноз ниркової артерії), та ізольовану систолічну гіпертензію слід досліджувати окремо, якщо на це є особливі показання. Це також стосується лікування гіпертензії під час вагітності, яке також має враховувати акушерські та педіатричні аспекти проблеми.

6. ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження, пов'язані з першим введенням людині лікарських засобів для лікування артеріальної гіпертензії, суттєво не відрізняються від досліджень інших кардіоактивних лікарських засобів. Пацієнти, які отримують антигіпертензивну терапію і підлягають включенню у дослідження, повинні припинити поточне лікування на час виведення лікарського засобу з організму. Час, необхідний для виведення, залежатиме від періоду напіввиведення

використовуваного (-их) засобу (-ів) та часу, необхідного для повернення артеріального тиску до рівня, який був до початку лікування. Цей час може бути різним, але може тривати від кількох тижнів до кількох місяців. Пацієнти з помітно підвищеними показниками АТ можуть потребувати безперервної базової антигіпертензивної терапії, що робить доцільним застосування додаткової схеми лікування.

Призначення окремому пацієнту досліджуваного лікарського засобу слід проводити лише за умови, що вихідний рівень АТ є стабільним. Початкові підвищені показники повинні бути підтверджені принаймні під час двох наступних візитів протягом одного або декількох тижнів. Перед початком клінічного випробування нового антигіпертензивного лікарського засобу необхідним є ввідний період (run-in) тривалістю щонайменше 2, а іноді і 4 тижні. Тривалий ввідний період може бути необхідним для уникнення відхилення через явище регресії до середнього значення.

6.1. Фармакодинаміка

Дослідження фармакодинаміки (ФД) повинні включати оцінку переносимості, тривалості дії, гемодинамічних параметрів (наприклад, ударний об'єм, тиск заклинювання легеневого капіляра, системний судинний опір), частоти серцевих скорочень (наприклад, за допомогою холтерівського моніторингу), нейрогуморальних показників (наприклад, РААС, симпатичної нервової системи) та функції нирок. Подальші дослідження - залежно від механізму дії лікарського засобу можуть включати оцінку ортостатичних реакцій, серцевої скорочуваності, формування та проведення імпульсів, особливо реполяризації (тобто інтервалів QT/QTc), діастолічної функції ЛШ, споживання кисню міокардом, а також коронарного та регіонального кровотоку. Які саме дослідження необхідно провести, залежить від лікарського засобу та його характеристик, а обрані дослідження повинні бути обґрунтовані заявником.

6.2. Фармакокінетика

Слід проводити спеціальні фармакокінетичні (ФК) дослідження у пацієнтів похилого віку та, залежно від шляху виведення, у пацієнтів із різним ступенем порушення функції нирок та/або печінки.

6.3. Взаємодії

Дослідження взаємодії можуть надати інформацію, яка допоможе визначити місце нового лікарського засобу в терапевтичних схемах (тобто алгоритмах лікування), що застосовуються у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Особливу увагу слід приділити потенційно корисним або небажаним взаємодіям з іншими лікарськими засобами, які можна застосовувати разом з досліджуванним лікарським засобом у комбінованому лікуванні артеріальної гіпертензії. Це будуть інші антигіпертензивні засоби кожного з основних класів, а також інші лікарські засоби, які, ймовірно, будуть застосовувати, особливо пацієнтам похилого віку. Спеціальні формальні (планові) дослідження взаємодії ФК та ФД слід проводити, якщо результати клінічних досліджень або властивості ФК та ФД лікарського засобу дають підстави припускати/підозрювати специфічні взаємодії.

6.4. Терапевтичні дослідження

6.4.1. Терапевтичні пошукові дослідження

Дослідження зв'язку «доза-відповідь» повинні бути рандомізованими, плацебо-контрольованими та подвійними сліпими з використанням щонайменше трьох доз для встановлення клінічно корисного діапазону доз, а також оптимальної дози. Схема дозування, обрана для базових досліджень, повинна бути обґрунтована на основі результатів досліджень з визначення дози у цільовій

популяції. Результати досліджень зв'язку «доза-відповідь» нового антигіпертензивного засобу повинні надати надійні докази його ефективності порівняно з плацебо для кожної рекомендованої дози. Також важливо продемонструвати додатковий внесок кожної обраної дози.

Дослідження зв'язку «доза-відповідь» бажано проводити у вигляді досліджень у паралельних групах. Після ввідного періоду протягом двох, бажано чотирьох тижнів, порівняльні дослідження з референтними лікарськими засобами повинні бути подвійними сліпими та рандомізованими. Дозу слід збільшувати відповідно до правил дозування, викладених у протоколі, і на кожному рівні дози тривалість лікування повинна бути достатньо довгою, щоб оцінити ефект відповідної дози. У деяких дослідженнях замість ескалації доз слід застосовувати дизайн паралельної групи з використанням фіксованих доз. Досліджуваний лікарський засіб можна призначати як монотерапію або в комбінації з основною терапією.

6.4.2. Терапевтичні підтверджувальні дослідження

Контрольовані дослідження з референтною терапією повинні проводитися з метою демонстрації (принаймні) подібного співвідношення користь/ризик досліджуваного лікарського засобу порівняно з визнаним основним антигіпертензивним засобом того ж або інших терапевтичних класів. Наприкінці дослідження можуть бути введені плацебо-контрольовані етапи «відміни» лікування досліджуваним лікарським засобом. Комбіноване дослідження з принаймні одним іншим основним антигіпертензивним засобом є обов'язковим.

Особливу увагу слід звернути на зниження антигіпертензивного ефекту з часом (тахіфілаксія).

Слід уважно розглянути результати у тих пацієнтів, які не змогли завершити дослідження згідно з протоколом (наприклад, вибули через побічні ефекти або відсутність ефективності).

Медикаментозна терапія в головних дослідженнях зв'язку «доза-

відповідь» має тривати щонайменше три, бажано шість місяців, щоб продемонструвати ефективність антигіпертензивного ефекту, і кожну досліджувану дозу слід підтримувати протягом щонайменше чотирьох тижнів, якщо використовується більше ніж одна доза. Контрольовані дослідження з референтними лікарськими засобами повинні тривати ще довше – до шести місяців, щоб можна було порівняти побічні реакції.

6.5. Дослідження в особливих популяціях

Дослідження ефективності повинні включати пацієнтів, які представляють відповідну досліджувану популяцію. Як правило, це переважно пацієнти з м'якою або помірною есенціальною гіпертензією, але певна частина пацієнтів з (дуже) важкою гіпертензією повинна бути включена в дослідження за необхідності. Розмір групи залежить, зокрема, від цільової змінної та її дисперсії. Бажано проводити аналіз підгруп за статтю, расою, віком тощо, щоб продемонструвати узгодженість між групами. Однак малоймовірно, що це призведе до отримання показань у деяких підгрупах, якщо не буде отримано жодного ефекту в цілому. Для пацієнтів похилого віку та пацієнтів з різними факторами ризику повинні бути чітко визначені режими дозування.

6.5.1. Особи похилого віку

Існує особлива потреба в даних щодо пацієнтів похилого віку. Цільові показники АТ можуть відрізнятися залежно від віку, особливо для пацієнтів віком понад 80 років. У терапевтичні підтверджувальні дослідження слід включати достатню кількість пацієнтів похилого віку (> 65 років, > 75 і > 85 років відповідно). Кількість пацієнтів віком від 75 років, включених у (пілотні (pivotal)) дослідження, має бути достатньою для оцінки ефективності та безпеки в цій групі.

7. АСПЕКТИ БЕЗПЕКИ

Необхідно докласти зусиль для комплексної оцінки будь-яких потенційних побічних реакцій, характерних для класу досліджуваного лікарського засобу.

Усі побічні явища, що виникають під час клінічних випробувань, повинні бути детально задокументовані з окремим аналізом побічних явищ/реакцій лікарських засобів, вибуття з дослідження, летальних випадків під час терапії та результатів клінічних лабораторних досліджень.

У клінічних випробуваннях загальний план виявлення та оцінки потенційних небажаних реакцій, включаючи обґрунтування обсягу та тривалості досліджень щодо можливості виявлення сигналів безпеки, повинен бути попередньо розроблений на ранній фазі клінічної розробки, оптимально – до початку II фази дослідження. Ця програма повинна враховувати ключові елементи фармакології безпеки, а також основні токсикологічні дані доклінічних досліджень.

Ознаки підвищеного ризику певних небажаних реакцій викликають занепокоєння і можуть спричинити запит на проведення додаткового спеціального довгострокового дослідження з безпеки до або після державної реєстрації.

7.1. Специфічні прояви, пов'язані з механізмом дії

Необхідно докласти особливих зусиль для виявлення потенційних небажаних реакцій, характерних для механізму дії та ФД властивостей класу лікарських засобів, що досліджуються. Це можуть бути наступні прояви (effects):

7.1.1. Гіпотензія

Гіпотензія може бути як з проявами симптомів, так і безсимптомною. Особливу увагу слід приділяти ортостазу, у зв'язку з ризиком падінь та феноменом першої дози, особливо на початку терапії або при підвищенні

дозування.

7.1.2. Рикошетна (rebound) гіпертензія

Явища «відміни» лікування досліджуваним лікарським засобом, особливо рикошетної гіпертензії, необхідно вивчати особливо ретельно.

7.1.3. Вплив на серцевий ритм

Сюди відносяться специфічні (тахікардіальні) протиаритмічні ефекти та вплив на проведення імпульсів. Залежно від конкретних фармакодинамічних властивостей лікарського засобу, моніторинг частоти серцевих скорочень, ЕКГ та холтерівське моніторування слід проводити через задані часові інтервали протягом усього дослідження.

7.1.4. Проішемічні ефекти

Порушення коронарного кровообігу внаслідок коронарної вазодилатації разом з потенційними гіпотензивними ефектами може призвести до стенокардії та інфаркту міокарда. При підозрі на це необхідно провести спеціальне обстеження.

7.1.5. Вплив на ураження органів-мішеней

Необхідно надати дані біохімічного аналізу крові, сечі та інших загальних лабораторних досліджень. Можна вивчити вплив змін регіонального кровотоку в інших системах органів, особливо в нирках, серці та головному мозку. Особливу увагу слід звернути на функцію нирок, електролітний гомеостаз та ГЛШ. За наявності ознак виникнення офтальмологічних побічних ефектів слід проводити офтальмологічне обстеження впродовж усього дослідження.

Особливу увагу слід приділяти когнітивним функціям та ефектам з боку центральної нервової системи (запаморочення, нечіткість зору, синкопе та ТІА), особливо у пацієнтів похилого віку.

7.1.6. Вплив на супутні захворювання

До супутніх захворювань (або коморбідних станів), що становлять особливий інтерес, належать цукровий діабет, порушення функції печінки, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, цереброваскулярні захворювання і, рідше, оклюзійні захворювання периферичних артерій. У разі виникнення конкретних застережень необхідно провести дослідження з участю пацієнтів з артеріальною гіпертензією з супутніми захворюваннями. З погляду безпеки очікується, що новий лікарський засіб не матиме значних побічних ефектів або шкідливого впливу на інші патології.

7.1.7. Вплив на супутні фактори ризику

Оскільки супутні фактори ризику часто присутні одночасно, вплив на метаболізм глюкози та ліпідів слід оцінювати з особливою увагою.

7.2. Серцево-судинна безпека

Очікується, що програма розробки лікарського засобу, який містить усі відповідні клінічні та доклінічні дані, належним чином характеризує профіль серцево-судинної безпеки, що дає змогу оцінити серцево-судинну безпеку в заяві на отримання реєстраційного посвідчення (marketing authorisation application). Це стосується, зокрема, лікарських засобів з новим механізмом дії або лікарських засобів, що належать до класу засобів, для яких профіль серцево-судинної безпеки ще не встановлений або піддається сумніву, наприклад, у разі негативного впливу на інший фактор серцево-судинного ризику.

Вимоги до оцінки та кількісного визначення серцево-судинного ризику під час державної реєстрації додатково викладені в «Документі для роздумів щодо оцінки профілю безпеки лікарських засобів для серцево-судинної системи», розробленому CHMP.

8. КОМБІНАЦІЇ ФІКСОВАНИХ ДОЗ (FDCs)

8.1. Загальні зауваження

Комбіновану терапію артеріальної гіпертензії зазвичай застосовують для підвищення ефективності та/або безпечності порівняно з відповідною монотерапією. Монопрепарати для лікування артеріальної гіпертензії зазвичай поєднуються у фіксованій комбінації, якщо:

- комбінація окремих компонентів є ймовірною, оскільки існують взаємодоповнювальні механізми дії, які призводять до адитивних антигіпертензивних ефектів або зменшення побічних реакцій (ADRs);
- ефективність і безпека окремих компонентів доведена підтверджувальними клінічними випробуваннями;
- індивідуальне відповідне співвідношення доз, оцінене під час підтверджувальних клінічних випробувань з вільною комбінацією, відповідало співвідношенню для комбінацій фіксованих доз (FDC);
- спільне застосування двох компонентів виявилось ефективним, безпечним, а отже, клінічно корисним.

Для того, щоб отримати реєстраційне посвідчення на FDC, необхідно довести, що кожна діюча речовина у запланованому дозуванні незалежно сприяє позитивній оцінці комбінованого лікарського засобу. Щодо даних про захворюваність і смертність застосовуються ті ж вимоги, що й для монокомпонентів.

8.2. Клінічна розробка фіксованої комбінації

У ситуації, коли безпечність та ефективність комбінації ще не доведені, позитивне співвідношення користь/ризик одночасного застосування монокомпонентів має бути продемонстроване за допомогою одного або декількох досліджень з відповідним дизайном та даними про залежність «доза-відповідь». На початковому етапі бажано використовувати факторіальний дизайн, що дозволяє одночасно порівнювати різні комбінації дозування з відповідними компонентами та з плацебо. Зростаючі дози (наприклад, у діапазоні доз, що дорівнюють або перевищують дві) FDC можуть бути перевірені за участю пацієнтів з недостатньою відповіддю.

Результати факторіальних досліджень повинні стати підґрунтям для подальших підтверджувальних клінічних випробувань. Важливо, щоб клінічні випробування були розроблені відповідно до заявленого показання, а формулювання показання повинно чітко визначати, чи слід призначати комбінацію фіксованої дози як:

- 1) терапію першої лінії у пацієнтів, які раніше не отримували жодної з речовин;
- 2) терапію другої або третьої лінії у пацієнтів, які не відповідають на монокомпоненти;
- 3) замісну терапію у пацієнтів, стан яких адекватно контролюється за допомогою окремих лікарських засобів, які призначають одночасно, але у вигляді окремих таблеток у тій самій дозі, що й у передбачуваній FDC.

Будь-яка FDC не повинна спричиняти нових проблем щодо безпеки, окрім тих, які виникають при застосуванні монокомпонентів. Особливу увагу слід звертати на побічні ефекти, що залежать від дози, включаючи «гіпотензію першої дози», а також симптоми та ознаки ураження органів (наприклад, ниркової дисфункції) на початковому етапі (наприклад, 1-2 тижні) та після кожного кроку підвищення дози. Слід також звертати увагу на рівень електролітів у сироватці крові. Особлива обережність необхідна пацієнтам з підвищеним ризиком розвитку ортостатичної гіпотензії, наприклад, пацієнтам з

цукровим діабетом, вегетативною дисфункцією та пацієнтам похилого віку.

8.2.1. Терапія першої лінії

У цій ситуації FDC розглядається для пацієнтів, які раніше не отримували жодної з речовин. Комбінація фіксованої дози може містити або субтерапевтичні дози, нижчі, ніж при монотерапії, або терапевтичні дози, залежно від клінічного обґрунтування комбінації.

8.2.1.1. Субтерапевтичні дози

У цій можливій, хоча й незвичайній, ситуації (фіксована) комбінація двох антигіпертензивних лікарських засобів містить дозу, нижчу за відповідні найнижчі затверджені індивідуальні дози для антигіпертензивної монотерапії. Окрім демонстрації, принаймні подібної ефективності, до найнижчих затверджених доз монотерапії, основною метою розробки низькодозової FDC є зменшення побічних реакцій, зокрема дозозалежних побічних ефектів (беручи до уваги очікуване збільшення частоти ідіосинкратичних реакцій, якщо пацієнт одночасно приймає два нові для нього антигіпертензивні лікарські засоби). Зважаючи на те, що пацієнти з м'якою та помірною гіпертензією в основному отримують монотерапію антигіпертензивними лікарськими засобами, які зазвичай титруються до індивідуально оптимізованої дози, у деяких пацієнтів можна розглянути можливість терапії першої лінії фіксованою низькодозовою комбінацією лікарських засобів.

Якщо в якості терапії першої лінії призначається фіксована низькодозова комбінація, необхідно виконати наступні мінімальні вимоги.

1) Демонстрація того, що кожна речовина має документально підтверджений внесок у (фіксовану) комбінацію.

Необхідно (але недостатньо), щоб результати валідного (обґрунтованого) клінічного випробування з оцінкою низькодозової FDC засвідчили статистично

значущий і клінічно релевантний більший ефект щодо зниження АТ порівняно з плацебо, тоді як різниця для кожного компонента (така ж субтерапевтична низька доза, як і у фіксованій комбінації), що наводиться окремо, повинна бути принаймні статистично значущою. Якщо ці завдання вирішуються за допомогою факторіального дизайну, який включає групи пацієнтів, які приймають додаткові дози і комбінації доз, то висновки щодо низькодозової FDC, які представляють інтерес, все одно повинні базуватися на парних порівняннях, описаних вище.

2) Демонстрація того, що ефективність принаймні подібна до найнижчих затверджених доз для кожного з компонентів монотерапії.

Необхідно (але недостатньо), щоб гіпотензивний ефект низькодозової FDC був кращим або принаймні подібним, тобто хоча б не поступався ефекту найнижчої затвердженої дози кожного компонента. Включення групи плацебо в це дослідження є корисним для встановлення зовнішньої достовірності випробування і підкреслення наступних тверджень.

3) Показання для зменшення (дозозалежних) побічних реакцій на лікарські засоби при застосуванні низьких доз фіксованої комбінації порівняно з компонентами у найнижчих затверджених дозах.

Повинна спостерігатися тенденція до підвищення безпеки щодо низькодозової FDC порівняно з кожним компонентом, що вводиться у найнижчій затвердженій дозі.

8.2.1.2. Терапевтичні дози

У цій ситуації (фіксована) комбінація двох або більше антигіпертензивних засобів містить дозування, яке відповідає затвердженим індивідуальним дозуванням для монотерапії антигіпертензивними лікарськими засобами. Згідно з існуючими рекомендаціями, основною метою початку антигіпертензивної терапії з використанням FDC є більш своєчасне досягнення цільового рівня АТ, що може бути більш зручним і спростити схему лікування. У багатьох пацієнтів з артеріальною гіпертензією неможливо досягти результатів лікування АТ лише

одним лікарським засобом. Це було показано у кількох великих дослідженнях, особливо в групі пацієнтів з більш високим початковим АТ ($\geq 160/100$ мм рт. ст. або $>20/10$ мм рт. ст. вище цільового рівня) або з факторами ризику серцево-судинних захворювань. З огляду на це в актуальних керівництвах з лікування артеріальної гіпертензії рекомендується застосовувати початкову терапію двома або більше лікарськими засобами. Крім того, застосування комбінацій декількох лікарських засобів може призвести до більшого зниження артеріального тиску при менших дозах компонентів, що призведе до зменшення побічних ефектів.

З іншого боку, занадто інтенсивне та/або швидке зниження АТ може призвести до ортостатичної гіпотензії, ниркової дисфункції та церебральної гіперперфузії. І останнє, але не менш важливе: необґрунтоване використання FDC як засобу першої лінії може призвести до надмірного вживання лікарських засобів.

Відбір пацієнтів

Правильний відбір пацієнтів є важливим етапом, і тому рекомендується, щоб Заявник детально обґрунтував, що пацієнти, які отримують FDC першої лінії, мають низькі шанси на адекватне лікування монотерапією або комбінацією лікарських засобів у субтерапевтичних дозах. Крім того, Заявник повинен показати, що ризик виникнення серцево-судинних ускладнень серед включених пацієнтів є достатньо високим, щоб виправдати початок лікування більш ніж одним лікарським засобом. Неможливість досягнення заданої мети залежить від багатьох факторів, таких як вихідний рівень АТ, цільовий рівень АТ, супутні захворювання, ураження органів-мішеней та похилий вік. Таким чином, лише пацієнти з принаймні помірною або важкою гіпертензією та/або з високим ризиком серцево-судинних ускладнень належать до категорії з високим ризиком неадекватного контролю АТ при монотерапії. Заявник також повинен враховувати демографічні особливості, такі як вік і стать, а також супутні захворювання, як зазначено в розділі 3 цієї настанови. Для того, щоб правильно оцінити реальну цінність FDC як терапії першої лінії, наполегливо

рекомендується, щоб основна сукупність доказів була отримана з досліджень, проведених у резистентних до лікування пацієнтів, відповідно до рекомендацій, викладених вище.

Демонстрація впливу речовин на артеріальний тиск

Вимоги до терапевтичних пошукових досліджень відрізнятимуться залежно від того, які речовини використовуються у FDC. Можливі наступні випадки:

1. Усі речовини добре відомі, одночасне застосування двох компонентів виявилось ефективним, безпечним і, отже, клінічно корисним.

Повинні бути доступні відповідні дослідження, або оригінальні, або засновані на літературних даних, щоб документально підтвердити користь/ризик FDC. У цьому випадку, особливо коли FDC вже доступна для застосування у другій лінії, одного терапевтичного підтверджувального дослідження може бути достатньо, щоб продемонструвати її перевагу з точки зору отримання більш швидкого і принаймні подібного ефекту зниження артеріального тиску порівняно з режимом титрування дози вільної комбінації.

Коли всі речовини відомі та цінність комбінації монокомпонентів достатньо задокументована, зокрема, коли FDC вже доступна для застосування у другій лінії, вимоги щодо довгострокової безпеки можуть бути значною мірою задоволені на основі історичних даних. Проте завершені дослідження повинні забезпечити достатньо велику вибірку для оцінки безпеки, і може знадобитися подовження терміну безпеки. Це може бути зроблено за допомогою відкритого дизайну та/або порівняльних досліджень з іншою FDC.

2. Одна або всі речовини недостатньо відомі та/або ефективність і безпека одночасного застосування не встановлені.

У цьому випадку необхідно додатково вивчити переваги комбінації, відповідно до загальних вимог до FDC, перш ніж переходити до терапевтичного підтверджувального дослідження. Зазвичай це включає факторне дослідження з порівнянням монокомпонентів та FDC.

Дизайн терапевтичного підтверджувального дослідження

Терапевтичне підтверджувальне дослідження повинно продемонструвати, що використання FDC як початкової терапії є безпечним і забезпечує більш своєчасний контроль артеріального тиску порівняно зі стратегією лікування, що починається з монотерапії та подальшим додаванням інших речовин. Для порівняння антигіпертензивних ефектів стандартної схеми початку та титрування одного засобу перед додаванням і титруванням другого, з новою схемою титрування FDC, слід провести дослідження у паралельних групах. Оскільки FDC (речовини X та Y) зазвичай складається щонайменше з двох зростаючих доз, вплив низькодозової комбінації вивчатиметься протягом першого періоду лікування і порівнюватиметься з повною дозою X та/або Y (монокомпонентів) наприкінці цього періоду. Наприкінці цього періоду у пацієнтів, які не відповідають на лікування, дозу слід подвоїти в групі FDC і додати ще один лікарський засіб (X або Y, один або інший) у групі (-ах) монотерапії. Згодом слід вивчити всі групи лікування протягом другого періоду лікування і порівняти їх наприкінці цього останнього періоду. Для отримання необхідних доз наприкінці кожного періоду лікування може знадобитися титрування дози у всіх групах, яке повинно бути достатнім для отримання надійного ефекту лікування. Зрештою, кількість періодів лікування буде залежати від кількості зростаючих доз FDC. Очікується, що у правильно підібраній цільовій групі низька кількість пацієнтів досягне цільового рівня АТ на монотерапії.

При такому підході очікується, що середнє зниження АТ та показник ефективності в обох групах будуть однаковими, якщо пацієнти отримували максимальну цільову дозу. У цих дослідженнях ключовим параметром для оцінки ефективності є «час до досягнення цільового АТ». Така кінцева точка відповідає основній меті – більш своєчасному досягненню цільового рівня АТ. Клінічна значущість досягнутого часу ще має бути продемонстрована для цільової групи пацієнтів. Альтернативні підходи, якщо вони належним чином

обґрунтовані, можуть бути прийнятними за умови, що переваги, отримані при застосуванні FDC як початкової стратегії, будуть належним чином доведені, як зазначено вище.

Необхідно звернути увагу на безпеку тих пацієнтів, які могли б успішно лікуватися монотерапією, але які отримують FDC як першу лінію лікування.

8.2.2. Терапія другої або третьої лінії

При недостатній відповіді на один або декілька монопрепаратів може розглядатися питання про застосування FDC. При проведенні підтверджувальних клінічних випробувань слід розглянути наступні варіанти.

Додаткова терапія

Залежно від заявленого показання (див. розділ 9) потрібно провести не менше одного або двох основних клінічних випробувань у популяції пацієнтів, артеріальний тиск яких не вдається нормалізувати за допомогою одного або всіх монопрепаратів. Статистично значуще та клінічно значуще додаткове зниження рівня АТ повинно бути продемонстровано при застосуванні комбінації у пацієнтів, які не реагували повною мірою на стандартні терапевтичні дози одного або декількох монопрепаратів. У цьому випадку, як правило, потрібне титрування дози. Сучасні клінічні керівництва з лікування підвищеного АТ не рекомендують збільшувати дозу одного антигіпертензивного лікарського засобу перед тим, як розглядати можливість застосування комбінації двох, а іноді навіть трьох лікарських засобів. Тому не обов'язково очікувати, що доза одного лікарського засобу буде збільшена понад звичайну підтримувальну дозу перед додаванням другого або третього лікарського засобу. У будь-якому випадку, обраний верхній рівень титрування дози кожного компонента повинен бути належним чином обґрунтований.

Крім того, необхідно продемонструвати, що будь-які додаткові проблеми безпеки (частота/серйозність/тяжкість/наслідки побічних явищ/побічних реакцій

на лікарські засоби) не переважають додаткову користь від комбінації.

Для пацієнтів, які не відповідають, зазвичай достатньо продемонструвати клінічно значущу і статистично достовірну перевагу комбінації щодо САТ і ДАТ, але оптимальним буде, якщо таке дослідження покаже статистично значуще покращення частоти відповіді (тобто застосування порогового значення АТ <140/90 мм рт. ст.) також і щодо FDC.

Необхідно враховувати достатню тривалість часу (відповідно до очікуваного за часом перебігу реакції для кожного компонента комбінації), щоб забезпечити стабільність рівня АТ перед додаванням другого лікарського засобу до схеми лікування. В особливих ситуаціях, зокрема для потрійних комбінацій, може бути доцільним альтернативний дизайн дослідження.

Паралельні групові порівняння

Паралельне порівняння комбінації з окремими компонентами з використанням тих самих терапевтичних доз із демонстрацією статистично значущої вищої ефективності комбінації та відсутності додаткових проблем з безпекою, які б переважали додаткові переваги від застосування FDC, може бути допоміжним для доказу ефективності. Порівняння з іншою FDC також може надати підтверджувальні дані при оцінці співвідношення користь/ризик.

У деяких випадках (наприклад, FDC двох діуретиків, один з яких, як передбачається, має калійзберігаючий ефект) може бути необхідним показати статистично значущу і клінічно релевантну перевагу в безпеці. У такому випадку дослідження повинні бути спрямовані насамперед на безпеку, а показання повинні бути сформульовані відповідним чином.

8.2.3. Замісна терапія

У цій ситуації FDC із двох або більше антигіпертензивних лікарських засобів призначено для пацієнтів, у яких спостерігається адекватний контроль за допомогою окремих лікарських засобів, які необхідно приймати одночасно, але

у вигляді окремих таблеток у тій самій дозі, що й у комбінації. Основна мета – зменшити кількість таблеток, які пацієнт повинен приймати, що потенційно може підвищити прихильність до лікування.

Вимоги

Вимоги залежать від того, які речовини використовуються у FDC. Можливі наступні випадки:

1. Усі речовини добре відомі і поєднання двох або більше компонентів уже широко використовується в запропонованих дозах, довело свою ефективність і безпеку, а отже, є клінічно корисним

Ця ситуація включає ті випадки, коли виконуються вимоги для надання показань першої лінії (терапевтичні дози) або додаткових показань. Крім того, такий підхід може бути прийнятним для комбінацій лікарських засобів, для яких існує великий терапевтичний досвід (наприклад, 5 років або більше), за умови, що існує достатня ймовірність та належним чином обґрунтоване фармакологічне обґрунтування застосування обох лікарських засобів у комбінації. За умови, що відповідні дані ретельно і надійно задокументовані, добре обґрунтований аналіз бібліографічних даних може бути корисним для зменшення кількості клінічних випробувань, які необхідно провести. У цьому випадку необхідні порівняльні дані з фармакокінетики, які демонструють, що два компоненти FDC не впливають на фармакокінетику один одного. Показ біоеквівалентності компонентів у вільній комбінації з FDC є ключовим аспектом у цій ситуації.

2. Одна або всі речовини недостатньо відомі та/або ефективність і безпека одночасного застосування не встановлені

У цьому випадку необхідні власні клінічні дані щодо ефективності та безпеки комбінації. Крім дослідження біоеквівалентності, в якому порівнюють лікарські засоби у вільній комбінації з фіксованою дозою, необхідно додатково вивчити співвідношення користь/ризик комбінації, перш ніж розглядати

показання до заміни. Це, як правило, включає клінічні випробування, що демонструють ефективність і безпеку FDC, а також факторальні дослідження для оцінки залежності «доза-відповідь». Ці дослідження повинні продемонструвати значне додаткове зниження АТ при застосуванні комбінації і те, що монопрепарати роблять свій внесок у ці ефекти. Додаткове дослідження у пацієнтів, які не відповідають на лікування, слід розглядати у випадках, коли клінічне застосування при замісній терапії не може бути чітко відокремлене від додаткового застосування другої або третьої лінії. Це може бути у випадку, коли більшість пацієнтів ще не перебуває на довготривалому комбінованому лікуванні окремими монокомпонентами, але буде лікуватися заново *de novo* комбінаціями, які містять принаймні один компонент, який не є добре відомим. Також будуть потрібні довгострокові дані щодо безпеки. Особливу увагу слід звернути на дози, які використовуються у таблетках з фіксованою дозою.

9. ФІКСОВАНА КОМБІНАЦІЯ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ТЕРАПІЇ ДРУГОЇ ЛІНІЇ

Існує три наступні актуальні проблеми, пов'язані із застосуванням антигіпертензивних лікарських засобів FDC у терапії другої лінії.

1. Показання для застосування

За наявності достатніх доказів у заявці показання до застосування лікарського засобу FDC другої лінії, згадане в розділі 4.1. *SmPC*, має бути викладене наступним чином:

«Лікування есенціальної гіпертензії, <лікарський засіб Z> комбінація з фіксованою дозою (X мг /Y мг) показана пацієнтам, артеріальний тиск яких недостатньо контролюється лише за допомогою речовини X або Y».

2. Дозування

До розділу 4.2. *SmPC* «Дозування та спосіб застосування» слід включити

дві наступні рекомендації: «Можна рекомендувати індивідуальне титрування дози компонентами» та «За наявності клінічних показань можна розглянути можливість прямого переходу від монотерапії до фіксованої комбінації».)

3. Вимоги до клінічних випробувань для показань другої лінії

У примітці до «Керівництва з клінічних випробувань лікарських засобів для лікування артеріальної гіпертензії» розглядаються два типи випробувань: випробування за участю пацієнтів, які не відповідають на монотерапію та випробування в загальній популяції пацієнтів з артеріальною гіпертензією (включаючи потенційних пацієнтів, які відповідають на лікування).

Було погоджено, що можуть знадобитися різні вимоги до випробувань для підтвердження трьох різних показань, наведених нижче:

3.1. Для підтвердження показання «Лікування есенціальної гіпертензії, <лікарський засіб Z> комбінація з фіксованою дозою (X мг /Y мг) показана пацієнтам, артеріальний тиск яких не контролюється належним чином при застосуванні тільки речовини X», слід провести принаймні одне додаткове дослідження до активного лікування у пацієнтів, які не відповідають на речовину X.

3.2. Для підтвердження показання «Лікування есенціальної гіпертензії, <лікарський засіб Z> комбінація з фіксованою дозою (X мг /Y мг) показана пацієнтам, артеріальний тиск яких не контролюється належним чином при застосуванні тільки речовини Y», слід провести принаймні одне додаткове дослідження до активного лікування у пацієнтів, які не відповідають на речовину Y.

3.3 Для підтвердження показання «Лікування есенціальної гіпертензії, <лікарський засіб Z> комбінація з фіксованою дозою (X мг /Y мг) показана пацієнтам, артеріальний тиск яких не контролюється належним чином при застосуванні тільки речовини X або Y», слід провести два додаткових дослідження: одне - у пацієнтів, які не відповідають на речовину X, і одне - у пацієнтів, які не відповідають на речовину Y.

У деяких випадках, коли було проведено лише одне додаткове клінічне випробування за участю пацієнтів, які не відповідають на лікування, дані належним чином розроблених паралельних групових порівняльних досліджень комбінації з окремими компонентами можуть підтвердити більш широке показання в обох категоріях осіб, які не відповідають на лікування.

ДОДАТОК А
(обов'язковий)

**Додаток щодо клінічних досліджень лікарських засобів для
лікування гіпертензії у педіатричній популяції**

ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

Нормальний артеріальний тиск у дітей визначається як САТ і ДАТ менше 90-го перцентилія для віку, статі та зросту.

Дітей із середнім САТ або ДАТ 90-го перцентилія або більше, але менше 95-го перцентилія класифікують як дітей із **високим нормальним АТ**. Підлітки з артеріальним тиском 120/80 мм рт. ст. або вище, навіть якщо значення нижче 90-го перцентилія, також вважаються такими, що мають високий нормальний тиск.

Артеріальну гіпертензію у дітей визначають як САТ та/або ДАТ, які постійно становлять 95-й перцентиль або більше, виміряні принаймні три рази за допомогою аускультативного методу.

Артеріальна гіпертензія I стадії визначається як АТ від 95-го перцентилія до 99-го перцентилія плюс 5 мм рт. ст.

Артеріальна гіпертензія II стадії означає будь-який АТ вище 99-го перцентилія плюс 5 мм рт. ст.

1. Вступ (загальна інформація)

Гіпертензія є відносно рідкісною проблемою в дитячому віці, але її розглядають як важливий фактор ризику серцево-судинних захворювань, який може мати значні наслідки для здоров'я.

Визначення артеріальної гіпертензії у дітей та підлітків базується на нормативному розподілі артеріального тиску (АТ) у здорових дітей. Діагностичні критерії підвищеного АТ у дітей базуються на концепції, що АТ у дітей підвищується з віком та розміром тіла, що унеможливорює використання одного рівня АТ для визначення артеріальної гіпертензії, як це робиться у дорослих.

Гіпертензія у дітей та підлітків визначається як систолічний АТ (САТ) та/або діастолічний АТ (ДАТ), що під час повторного вимірювання знаходиться на рівні або вище 95-го перцентилля. АТ між 90-м і 95-м перцентилем у дитячому віці визначався як «високий нормальний».

Для США були надані екстенсивні педіатричні нормативні матеріали щодо аускультативних клінічних даних, які були отримані на основі обстеження понад 70 000 дітей. Перцентилі (percentiles) АТ були розраховані для кожної статі, вікової групи та для семи категорій перцентилля росту. Перцентилі росту базуються на діаграмах зростання Центру з контролю та профілактики захворювань. У Європі референсні значення були отримані в 1991 році шляхом об'єднання даних 28043 осіб за допомогою аускультативного методу, але таблиці не включають вік, стать і зріст разом.

Зважаючи на великий обсяг наявних даних, Європейське товариство гіпертензії (ESH) також вважає дослідження Робочої групи з артеріального тиску у дітей (NHBPEP 2004) базовим дослідженням. Однак ESH вказує на той факт, що дані американської робочої групи не стосуються європейської популяції і що в усіх вікових групах вони на кілька мм рт. ст. нижчі, ніж показники, виміряні тим самим аускультативним методом в італійському стандартному випробуванні, і приблизно на 10 мм рт. ст. нижчі, ніж осцилометричні дані

північноєвропейського випробування. Підтверджених осцилометричних даних ще менше, ніж при використанні аускультативного методу.

Не існує проспективних досліджень з достатньо тривалим спостереженням, які б безпосередньо пов'язували рівень АТ у дитячому віці з виникненням серцево-судинних захворювань або смертністю. Тому замість цього використовуються сурогатні маркери гіпертензивного ураження органів-мішеней (серця, судин і нирок), хоча обсяг наявних даних значно менший, ніж у дорослих.

Нещодавні клінічні випробування з використанням неінвазивних методів показали, що рівень АТ у дитячому віці пов'язаний з товщиною комплексу інтима–медіа сонної артерії та комплаєнсом великих артерій у молодих людей. Підлітки з рівнем АТ, що знаходиться на верхній межі нормального розподілу, демонструють зниження опосередкованої потоком вазодилатації плечової артерії. З'являється все більше доказів того, що навіть незначне підвищення АТ може мати негативний вплив на структуру і функцію судин в осіб з безсимптомним перебігом захворювання.

Гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) є найбільш вираженою клінічною ознакою ураження органів-мішеней, спричиненого артеріальною гіпертензією у дітей та підлітків. При використанні ехокардіографії для вимірювання маси лівого шлуночка ГЛШ діагностують у 34-38 % дітей та підлітків із незначним підвищенням рівня АТ, що не піддається лікуванню.

При тяжкому перебігу дитячої гіпертензії до раптових ускладнень також можуть належати енцефалопатія, судоми, інсульт, гостра серцева недостатність, порушення мозкового кровообігу, набряк легень, розшаровуюча аневризма аорти, гостра ниркова недостатність.

Поширеність та частота діагностування артеріальної гіпертензії у дітей та підлітків у розвинених країнах зростає: показники поширеності гіпертензії сягають 2-4 % (8 % у деяких країнах ЄС). Вважається, що це частково пов'язано зі збільшенням поширеності дитячого ожиріння, а також зі зростанням обізнаності про це захворювання. Загальна захворюваність на гіпертензію серед

немовлят становить менше 1 %.

Більшість дітей з артеріальною гіпертензією — це підлітки з первинною гіпертензією м'якого або помірного ступеня, і більшість із них мають підвищений САТ. Діти з гіпертензією віком до 6 років часто мають гіпертензію, вторинну до захворювання нирок або ниркових судин, коарктації аорти або ендокринопатії, переважно з ураженням щитовидної, паращитовидних та надниркових залоз. Найчастішими причинами (60-70 %) є захворювання ниркової паренхіми і реноваскулярні захворювання. Ступінь підвищення АТ, пов'язаний із вторинною гіпертензією, у таких пацієнтів часто буває більш вираженим і може вимагати дуже агресивного підходу до лікування.

Загалом, принципи лікування артеріальної гіпертензії у дорослих застосовують і для лікування дитячої артеріальної гіпертензії: усунення причин, що сприяють підвищенню артеріального тиску, коли це можливо, нефармакологічні заходи та за необхідності, поетапне застосування антигіпертензивних лікарських засобів до досягнення контрольованого АТ.

Незважаючи на проведені останнім часом дослідження, лише обмежена кількість антигіпертензивних лікарських засобів у відповідних формах була досліджена і стала доступною для дітей та підлітків.

2. Сфера застосування

Надано рекомендації щодо планування клінічних випробувань, які вважаються необхідними для оцінки антигіпертензивних лікарських засобів у дітей усіх вікових груп (0-18 років). Більше уваги приділяється молодшим пацієнтам з переважно вторинними формами артеріальної гіпертензії. Методи визначення рекомендацій щодо дозування та безпеки антигіпертензивних лікарських засобів у дітей є основною метою цього додатку.

Аспекти комбінацій з фіксованою дозою не розглядаються в цьому додатку, оскільки вони, як правило, не є оптимальними для застосування у фармакотерапії за участю дітей, а їх використання для лікування есенціальної

гіпертензії у пізньому підлітковому віці мало відрізняється від дорослих. Аспекти вивчення лікарських засобів для негайного контролю артеріального тиску не розглядаються в цьому додатку, оскільки досвід їх клінічних випробувань у педіатрії поки що дуже обмежений.

3. Критерії ефективності

3.1. Захворюваність і смертність

Основною метою лікування артеріальної гіпертензії є запобігання серцево-судинній захворюваності та смертності, пов'язаних з високим АТ. Віддаленість у часі випадків серцево-судинних захворювань та відносна рідкість важкої дитячої артеріальної гіпертензії унеможливають проведення великих інтервенційних досліджень, що вимірюють пряму клінічну користь.

Таким чином, позитивні ефекти антигіпертензивної терапії у дітей повинні бути екстрапольовані на основі даних, що були отримані за участю дорослих. Хоча це може бути відносно достовірним при есенціальній гіпертензії, ефекти при вторинній гіпертензії у дітей важко співвіднести з дорослою популяцією.

У клінічних випробуваннях, що відбуваються по програмі підтримки досліджень у педіатрії, не вимагається встановлення впливу на кінцеві точки захворюваності та смертності. Рекомендуються післяреєстраційне довготривале спостереження та обсерваційні дослідження для кращого розуміння кореляції клінічних симптомів антигіпертензивної терапії в дитячому віці та ролі проміжних маркерів ураження органів в оцінці клінічної користі.

3.2. Артеріальний тиск

Зниження АТ розглядається як дійсна сурогатна кінцева точка для того, щоб оцінити, чи можна досягти поставленої мети щодо запобігання захворюваності та смертності, пов'язаної з високим АТ, за допомогою

антигіпертензивного лікарського засобу.

3.3. Ураження органів-мішеней

У багатьох дітей з артеріальною гіпертензією, незважаючи на її безсимптомний перебіг, є ознаки ураження органів-мішеней, такі як альбумінурія, гіпертрофія та/або дилатація лівого шлуночка, збільшення товщини інтима-медіа сонної артерії та ретинопатія. Вплив на нирки необхідно регулярно контролювати під час проведення клінічних випробувань лікарських засобів для лікування артеріальної гіпертензії у педіатрії. На даний час ГЛШ залишається найбільш детально задокументованою формою ураження органів-мішеней, спричиненого гіпертензією у дітей та підлітків. Оцінка наявності та прогресування інших типів ураження органів є доцільною в довгострокових дослідженнях за участю дітей для уточнення взаємозв'язку між зниженням АТ та захистом органів.

4. Методи оцінки ефективності

4.1. Артеріальний тиск

4.1.1. Офісне/амбулаторне вимірювання АТ

Переважаючим методом вимірювання АТ є аускультация в офісі/амбулаторії, а для правильної методики вимірювання необхідна манжета, яка відповідає розміру плеча дитини. Час вимірювання у більшості клінічних випробувань у педіатрії при дозуванні один раз на добу проводився через 24 години після введення дози («найнижча доза»). Як і в дослідженнях за участю дорослих, гіпотензивний ефект антигіпертензивної терапії повинен бути задокументований як зниження АТ до/після лікування.

За відсутності проспективних довгострокових досліджень, що пов'язують

рівень АТ із серцево-судинними наслідками, контроль АТ у дітей може бути визначений як рівень АТ нижче 95-го перцентиля для віку, статі та зросту, але також рекомендується використовувати рівень АТ нижче 90-го перцентиля. Використовувана межа повинна бути обґрунтованою.

Нижчі цільові рівні АТ (і, відповідно, інші визначення відповідної реакції) можуть бути використані при захворюваннях нирок і діабеті у дітей, якщо це обґрунтовано відповідними педіатричними даними.

4.1.2. Вимірювання АТ в домашніх умовах, АМАТ

Використання домашнього вимірювання АТ та (у старших вікових групах дітей) амбулаторного моніторингу артеріального тиску (АМАТ) набуває все більшого поширення і демонструє чудову відтворюваність, але головною перешкодою є відносно невелика популяція, з якої були отримані нормативні дані (що обмежує змістовну категоризацію пацієнтів та інтерпретацію даних), а також практичні труднощі, пов'язані з використанням АМАТ у пацієнтів молодшого віку. 24-годинне амбулаторне вимірювання артеріального тиску надає більш детальну інформацію щодо часової динаміки показників АТ і може забезпечити впевненість у тому, що інтервал дозування є належним і що немає екстремальних коливань АТ між прийомами. Це також дозволяє виключити «гіпертензію білого халата», яка навряд чи буде добре реагувати на антигіпертензивну терапію, і виявити менш очевидні профілі АТ (профілі нічного АТ зі зниженням та без зниження), які асоціюються з ураженням органів-мішеней у дітей). Незважаючи на обмежений доступ до нормативних даних, ці методи все ще можуть бути використані для вимірювання результатів лікування в учасників випробувань. Тому заохочується їх ширше використання в клінічних випробуваннях, де це доречно і можливо.

4.2. Оцінка ураження органів-мішеней

4.2.1. Нирки

Діагноз ураження нирок, пов'язаного з гіпертензією, ґрунтується на зниженні функції нирок та/або рівня альбумінурії. Ниркова недостатність зазвичай класифікується відповідно до швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), розрахованої за формулою Шварца. Функцію нирок також можна оцінити за обчисленою швидкістю клубочкової фільтрації, розрахованою за допомогою інших правильно оцінених рівнянь. Постійно знижена розрахункова ШКФ вказує на ураження нирок. Якщо це можливо, слід отримати кілька оцінок ШКФ протягом певного часу, щоб краще оцінити прогресування захворювання нирок.

Значення альбумінурії (або протеїнурії), яке часто оцінюють як співвідношення альбуміну до креатиніну, для виявлення прогресування захворювання нирок ще не до кінця з'ясоване, але настійно рекомендується використовувати його як вторинну кінцеву точку. Зокрема, у разі наявності ознак захворювання нирок при нормальних значеннях ШКФ, що зберігаються, альбумінурія може бути кращим маркером для оцінки успіху антигіпертензивної терапії в короткостроковій перспективі. Однак для кращої характеристики ефекту в довгостроковій перспективі слід оцінювати як ШКФ, так і альбумінурію.

4.2.2. Серце

Для оцінки маси лівого шлуночка (ЛШ) та дилатації шлуночків у дітей може бути використана ехокардіографія. Показники лівого шлуночка повинні бути стандартизовані до зросту, щоб мінімізувати вплив змін розмірів тіла в дитячому віці.

4.2.3. Кровоносні судини

Перші морфологічні зміни артеріальної стінки, зокрема потовщення комплексу інтима-медіа, можна виявити за допомогою ультразвукового дослідження з високою роздільною здатністю. Підвищена жорсткість артерій також частіше зустрічається у дітей з гіпертензією, ніж у дітей з нормотензією.

5. Пацієнти

5.1. Критерії діагностики

Визначення гіпертензії в дітей наведено в розділах «Вступ» і «Визначення». Діагноз повинен бути встановлений за допомогою офісних вимірювань. Наявні на даний момент референтні значення для визначення класів АТ були отримані аускультативним методом, а значення, що були отримані за допомогою осцилометричних пристроїв, мають значно вищі показники. Тому, якщо гіпертензія виявлена за допомогою осцилометричних методів, вона повинна бути підтверджена аускультативним методом. Роль домашнього вимірювання АТ та АМАТ наразі обмежена через брак загальноєвропейських нормативних даних, але може бути використана додатково для кращого опису профілів АТ. Оцінка ураження органів повинна включати нирки, серце, магістральні судини, центральну нервову систему та сітківку ока, якщо це можливо.

5.2. Підгрупи учасників випробування

Усі вікові групи повинні бути належним чином представлені, щоб забезпечити правильне дозування та безпечне застосування. Може виникнути

необхідність у використанні поетапного підходу до залучення наймолодших вікових груп після того, як буде доведена безпека для пацієнтів старшого віку, зокрема, це стосується досліджень за участю немовлят віком до 6 місяців. Це питання необхідно обговорювати в контексті механізму дії, доклінічних та клінічних даних з безпеки та дозрівання функцій задіяних систем організму.

Можна передбачити, що дані щодо ефективності та (рідше) безпеки лікування есенціальної гіпертензії у підлітків за певних обставин можуть бути екстрапольовані з досліджень за участю дорослих або інших лікарських засобів того ж класу (наприклад, іАПФ або БРА), які вже ретельно вивчали при лікуванні дитячої гіпертензії. Слід уникати зайвих досліджень за участю дітей. Це не стосується лікарських засобів з новим механізмом дії та молодших вікових груп, де завжди необхідні спеціальні дослідження з ранжуванням доз та безпеки.

Може бути більш важливим розрізняти первинну (есенціальну) і вторинну форми гіпертензії та забезпечити достатню кількість даних про дію лікарського засобу на пацієнтів з вторинною гіпертензією, ніж просто прагнути залучити до випробування всі відповідні вікові групи. Тяжкість, патофізіологія, стратегія лікування та ефективність фармакотерапії вторинної гіпертензії значною мірою відрізняються і часто є більш складними для вивчення. Тим не менше, незадоволена медична потреба у добре вивчених для цього віку лікарських засобах при цьому стані значно більша, ніж при лікуванні есенціальної артеріальної гіпертензії.

Необхідно враховувати релевантність результатів випробування для європейської цільової популяції, якщо передбачається залучення до випробувань значної частки пацієнтів з патологічним ожирінням.

Аспекти етичної прийнятності та безпеки необхідно враховувати при оцінці доцільності проведення випробувань при більш важких формах прояву артеріальної гіпертензії (наприклад, застосування плацебо або фіксованої низької дози лікарського засобу).

Якщо при застосуванні лікарського засобу у дорослих були виявлені підгрупи, де лікарський засіб може бути особливо корисним (наприклад, при

ХХН) або де профіль безпеки демонструє помітні відмінності, то при визначенні популяції для клінічних випробувань у педіатрії це слід враховувати. Необхідно обговорити стратифікацію рандомізації відповідно до етіології або характеристик пацієнта, наприклад, пацієнти з ХХН/без ХХН.

6. Стратегія – дизайн

6.1. Фармакологічні дослідження за участю людини

Дані з ФК повинні бути надані для всіх відповідних педіатричних вікових груп. Необхідність проведення спеціального дослідження ФК або збору даних з ФК у підгрупі пацієнтів в інших дослідженнях повинна бути обґрунтована на основі знань з фармакології та ФК лікарського засобу для дорослих (можливо, із залученням фізіологічно обґрунтованої ФК та моделювання співвідношення «експозиція-відповідь», якщо це необхідно)). Необхідна достатньо точна оцінка для того, щоб визначити, який діапазон доз забезпечує достатній вплив (експозицію), еквівалентний дозам, що вважаються ефективними у дорослих з артеріальною гіпертензією. Кількість пацієнтів, залучених до оцінювання ФК, повинна забезпечити надійний опис потенційних відмінностей ФК між дорослими та дітьми, враховуючи можливість більшої, ніж очікується, мінливості параметрів ФК (може бути заплановано коригування розміру вибірки під час дослідження). Необхідно передбачити та описати заходи щодо мінімізації болю та неприємних відчуттів, пов'язаних із забором крові під час досліджень (включаючи методи дослідження, наприклад, менш інвазивні методи забору проб, нечасті (рідкі) проби та популяційну ФК).

Питання щодо ФД, які мають бути розглянуті заявником, включають, зокрема, можливі відмінності у фармакології, метаболізмі та співвідношенні/нахилу «доза-відповідь» ФК/ФД залежно від віку, відмінності дії ФД залежно від етіології артеріальної гіпертензії. Враховуючи відмінності між ФК та/або ФД, для досягнення ефективності у дітей та/або певних підгрупах можуть знадобитися вищі дози, ніж ті, які вважаються безпечними для дорослих.

Стан артеріальної гіпертензії може потребувати фармакотерапії в усіх педіатричних вікових групах, починаючи з немовлят і закінчуючи пізнім підлітковим віком. Для дітей віком від 1 до < 6 років для забезпечення надійного застосування та точного дозування з урахуванням маси тіла необхідна лікарська форма, яка забезпечує адекватну гнучкість у дозуванні. Необхідно докласти всіх зусиль для своєчасної розробки дитячої лікарської форми для використання в клінічних випробуваннях у педіатрії (див. *Керівництво з фармацевтичної розробки лікарських засобів для педіатричного застосування, (EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2)*).

Для забезпечення сприйняття смаку та прихильності маленьких дітей до цього довготривалого лікування необхідно встановити смакові якості розчину для перорального застосування. Відносна біодоступність такої лікарської форми та лікарської форми для дорослих, а також вплив їжі на ФК, коли це доречно, може бути встановлена у здорових дорослих добровольців (див. відповідний керівний документ для отримання більш детальної інформації, *Керівництво щодо ролі фармакокінетики у розробці лікарських засобів для педіатричної популяції (EMA/CHMP/EWP/147013/2004/Corr)*).

У дітей віком від 4 років (і навіть молодших) тверда лікарська форма відповідного розміру та складу (наприклад, міні-таблетки) може бути корисною для більш точного дозування та прийнятності для пацієнта.

Див. також *Керівництво з фармацевтичної розробки лікарських засобів для педіатричного застосування (EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2)*.

6.2. Терапевтичні дослідження

Передбачається, що майже у всіх випадках профіль користь/ризик лікарського засобу, розробленого для лікування дитячої гіпертензії, є відомим при лікуванні гіпертензії у дорослих. Таким чином, основною метою розробки педіатричної лікарської форми є встановлення терапевтичної дози, а також переносимості, смакових якостей (за необхідності), короткострокової та

довгострокової безпеки. Збір інформації щодо впливу на ураження органів-мішеней є доцільним у довгострокових дослідженнях безпеки.

Дизайн дослідження

Для встановлення ефективних терапевтичних доз потрібні подвійні сліпі рандомізовані дослідження. Відповідні дози можуть відрізнятися залежно від віку, етіологічної підгрупи та тяжкості гіпертензії. Найчастіше використовують два дизайни рандомізованих подвійних сліпих у паралельних груп досліджень, які включають:

1) ≥ 2 групи отримують дози досліджуваного лікарського засобу з подальшою рандомізованою відміною плацебо;

2) рандомізована група плацебо та ≥ 2 рандомізовані групи отримують різні дози досліджуваного лікарського засобу.

Рандомізована відміна плацебо після частини досліджень з ранжуванням дози часто використовується для отримання додаткової інформації, якщо відповідь на дозу не було виявлено. Застосування початкової рандомізації в групу плацебо слід обговорити, збалансувавши міркування наукового характеру, залучення пацієнтів та етичні міркування. Короткострокові дослідження (до 6 тижнів), що включають початкову рандомізацію в групу плацебо, слід розглядати у віковій групі 6-17 років. Використання паралельного плацебо-періоду у пацієнтів молодшого віку і більш серйозно хворих пацієнтів є недоцільним. Плацебо-контрольовані випробування, що вивчають дію лікарських засобів як доповнення до існуючої базової терапії, можуть бути альтернативою в деяких ситуаціях, наприклад, при важкій артеріальній гіпертензії. Необхідно заздалегідь визначити невідкладне лікування у разі недостатньої відповіді.

Діапазон доз повинен бути достатньо широким, щоб можна було встановити відповідь на дозу. Можна розглядати дози, що забезпечують вплив (експозицію) від дещо нижчої, ніж найнижча затверджена доза для дорослих, до

дещо вищої, ніж найвища затверджена доза для дорослих (якщо це не обмежено міркуваннями безпеки). Діапазони доз також залежатимуть від вікових відмінностей, виявлених за допомогою РВРК-моделювання та/або даних клінічних випробувань у педіатрії. Режим дозування повинен забезпечувати незначну або повну відсутність збігу між досліджуваними категоріями доз, бажано з використанням індивідуального дозування, скоригованого на масу тіла пацієнта (з розрахунком на кілограм).

Кінцеві точки

Первинною кінцевою точкою досліджень по підборі дози повинна бути зміна середнього значення діастолічного артеріального тиску у положенні сидячи порівняно з вихідним рівнем або середнього значення систолічного артеріального тиску у положенні сидячи, виміряна після достатнього періоду лікування у стабільній дозі для виявлення максимального антигіпертензивного ефекту (зміна артеріального тиску від вихідного рівня до кінця періоду лікування разом з інтервалом між прийомами доз або у рандомізованих дослідженнях з відміною, зміна артеріального тиску з моменту останнього візиту до лікаря і до кінця періоду відміни). Тривалість дослідження повинна бути достатньо довгою, щоб уникнути хибних результатів або рекомендацій щодо призначення більших доз, ніж потрібно, через те, що повний антигіпертензивний ефект лікарського засобу може бути не досягнутий повною мірою.

Оскільки в педіатричній популяції відсутні дані, які б порівнювали вплив систолічного та діастолічного артеріального тиску на прогностичні кінцеві точки, не можна дати чітких рекомендацій щодо більш сприятливої кінцевої точки. Існують аргументи на користь вибору середнього значення діастолічного артеріального тиску у положенні сидячи або середнього значення систолічного артеріального тиску у положенні сидячи. Аргументи на користь середнього значення діастолічного артеріального тиску у положенні сидячи пов'язані з тим, що систолічний артеріальний тиск важче контролювати, ніж діастолічний

артеріальний тиск у загальній популяції. Також було продемонстровано, що у дітей дошкільного віку з артеріальною гіпертензією систолічний артеріальний тиск є більш варіабельним, ніж діастолічний, і систолічний артеріальний тиск більше відображає «гіпертензію білого халата», ніж діастолічний артеріальний тиск. З іншого боку, підвищений систолічний артеріальний тиск частіше зустрічається у дітей і добре корелює з клінічними наслідками у дорослих. У дослідженнях з ранжуванням доз використання середнього значення діастолічного артеріального тиску у положенні сидячи дозволило дещо краще продемонструвати відповідь на дозу, оскільки зниження ДАТ тісніше пов'язане з дозою призначеного препарату (Benjamin DK 2008). Як первинну кінцеву точку можна розглянути середній артеріальний тиск. Якщо середнє значення діастолічного артеріального тиску у положенні сидячи визначене як первинна кінцева точка, то середнє значення систолічного артеріального тиску у положенні сидячи буде слугувати як вторинна, і навпаки. Показники відповіді та контролю АТ також повинні бути включені в якості кінцевих точок.

Оскільки для забезпечення безпеки необхідні контрольовані розширені (продовжені) дослідження, рекомендується, щоб досягнуті показники контролю артеріального тиску та гіпертензії, взаємозв'язок між характеристиками пацієнтів та антигіпертензивною ефективністю, а також наслідки з боку органів, де це можливо, були проаналізовані впродовж усього тривалого періоду лікування. Розширені (продовжені) дослідження повинні дозволяти індивідуальне титрування дози (у бік збільшення або зменшення) до оптимальних рівнів контролю артеріального тиску. Прихильність до лікування також можна розглядати як кінцеву точку.

7. Аспекти безпеки

Під час контрольованих досліджень необхідно зібрати дані про короткострокову переносимість і безпеку та порівняти їх з відомим профілем безпеки у дорослих. З метою безпеки у програмі випробувань повинно бути

щонайменше 300 педіатричних пацієнтів, щоб виявити побічні реакції, що виникають з частотою 1%.

Для збору довгострокових даних щодо безпеки необхідні розширені (продовжані) дослідження з індивідуальним титруванням дози після завершення короткострокових досліджень або спеціальні дослідження з безпеки. Завершені випробування ряду антигіпертензивних лікарських засобів за участю дітей тепер дозволяють проводити випробування з активним контролем та індивідуальним титруванням дози для оцінки профілю безпеки нових лікарських засобів. Дослідження, що оцінюють безпеку комбінованої терапії, можуть бути обґрунтовані.

Для вивчення довгострокової безпеки з урахуванням росту (окружність голови, маса тіла та зріст) та розвитку, включаючи нейрокогнітивний розвиток, необхідно провести щонайменше 12-місячні розширені (продовжані) дослідження. Більш тривале спостереження може бути доцільним для оцінки пошкодження органів-мішеней або для лікарських засобів нового покоління. Труднощі у проведенні та інтерпретації нейрокогнітивного дослідження у дітей раннього/дошкільного віку визнаються, але екстраполяція даних у дітей 6-17 років не є можливою.

Групи молодшого дошкільного віку (немовлята, діти віком до 6 років) повинні бути належним чином представлені, і можуть потребувати більш тривалого спостереження (наприклад, 24 місяці). У дітей із гіпертонією може бути затримка нормального розвитку через їхнє хронічне захворювання, тому необхідно передбачити способи виявлення дії лікарських засобів.

Пацієнти з вторинними формами артеріальної гіпертензії та ХХН повинні бути включені в достатній кількості, щоб можна було виявити основні відхилення у показниках безпеки в цих підгрупах.

Виявлені проблеми безпеки під час випробувань за участю дорослих або доклінічних досліджень можуть вимагати подальшого збору даних, наприклад ехокардіографічної оцінки для уточнення потенційної кардіотоксичності (гальмування росту серця) або АМАТ для уточнення ризику артеріальної

гіпотензії.

Особливі проблеми безпеки при проведенні досліджень за участю немовлят можуть бути вирішені шляхом поетапного набору в дослідження (проміжний аналіз даних з безпеки до включення найменших пацієнтів) або визначення обґрунтованого вікового обмеження.

**ДОДАТОК Б
(довідковий)****БІБЛІОГРАФІЯ**

1. Закон України «Про лікарські засоби».
2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23 вересня 2009 року № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики», зареєстрований у Міністерстві юстиції України 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026.
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008. – Лікарські засоби. Належна клінічна практика/В. Мальцев, М. Ляпунов, Т. Бухтіарова та ін. – Київ, МОЗ України, 2009.
4. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008. – Лікарські засоби. Належна лабораторна практика/О. Стефанов, Т. Бухтіарова, В. Коваленко та ін. – Київ, МОЗ України, 2009.
5. ДСТУ 1.5:2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів» – Київ, ДП «Український науково-дослідний і навчальний центр стандартизації, сертифікації та якості», 2015.
6. ДСТУ 1.7:2015 – «Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів» – Київ, ДП «Український науково-дослідний і навчальний центр стандартизації, сертифікації та якості», 2015.
7. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension», ЕМА/СНМР/29947/2013/Rev. 4, June 2016 («Керівництво з клінічних досліджень лікарських засобів для лікування артеріальної гіпертензії», ЕМА/СНМР/29947/2013/редакція 4, червень 2016).
8. Paediatric addendum to the note for guidance on the clinical investigation on medicinal products in the treatment of hypertension», ЕМА/СНМР/206815/2013,

- February 2015 («Педіатричний додаток до примітки стосовно вказівок щодо клінічних досліджень лікарських засобів для лікування гіпертензії», лютий 2015).
9. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. (OJ L 311, 28.11.2001) (Директива 2001/83/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 6 листопада 2001 року про Кодекс Співтовариства щодо лікарських засобів призначених для застосування людиною (Офіційний журнал, посилення 311, 28.11.2001)).
 10. EMEA/P/24143/2004 Rev.1 «Procedure for European Union guideline sandrelated documents with in the pharmaceutical legislativeframe work», 2009 (Процедура відносно настанов та супутніх документів Європейського Союзу у межах фармацевтичного законодавства, редакція 1, 2009).
 11. Dose-Response Information to Support Drug Registration (ICH E4) (Інформація про дозу-відповідь для підтримки реєстрації лікарських засобів (ICH E4)).
 12. Statistical Principles for Clinical Trials (ICH E9) (Статистичні принципи клінічних випробувань (ICH E9)).
 13. Choice of Control Group in Clinical Trials (ICH E10) (Вибір контрольної групи в клінічних випробуваннях (ICH E10)).
 14. The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety for Drugs (ICH E1A) (Ступінь впливу на населення для оцінки клінічної безпеки лікарських засобів (ICH E1A)).
 15. Pharmacokinetic Studies in man (ЗСС3А) (Фармакокінетичні дослідження у людини (ЗСС3А)).
 16. Note for Guidance on the Investigation of Drug Interactions (CPMP/EWP/560/95/Rev. 1) (Примітка до настанови з дослідження лікарських взаємодій (CPMP/EWP/560/95/Rev. 1)).
 17. Reporting the Results of Population Pharmacokinetic Analyses (CHMP/EWP/185990/06) (Звітування про результати популяційних

- фармакокінетичних аналізів (CHMP/EWP/185990/06)).
18. Non-clinical Development of Fixed Combinations of Medicinal Products (EMA/CHMP/SWP/258498/2005) (Доклінічна розробка фіксованих комбінацій лікарських засобів (EMA/CHMP/SWP/258498/2005)).
 19. ICH topic E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics Questions and Answers (EMA/CHMP/ICH/604661/2009) (Тема ICH E7 Дослідження на підтримку особливих груп населення: Геріатрія: питання та відповіді (EMA/CHMP/ICH/604661/2009)).
 20. Guideline on Missing Data in Confirmatory Clinical Trials (EMA/CPMP/EWP/1776/99 2 July 2010, Rev 1) (Керівництво щодо відсутніх даних у підтверджувальних клінічних випробуваннях (EMA/CPMP/EWP/1776/99 2 July 2010, Rev 1)).
 21. Reflection paper on the extrapolation of results from clinical studies conducted outside the EU to the EU-population (EMA/CHMP/EWP/692702/2008) (Аналітичний документ щодо екстраполяції результатів клінічних досліджень, проведених за межами ЄС, на населення ЄС (EMA/CHMP/EWP/692702/2008)).
 22. Reflection paper on assessment of cardiovascular safety profile of medicinal products (EMA/CHMP/50549/2015) (Аналітична записка щодо оцінки профілю серцево-судинної безпеки лікарських засобів (EMA/CHMP/50549/2015)).
 23. ICH E11, Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population (CPMP/ICH/2711/99) (ICH E11, Клінічні дослідження лікарських засобів серед дитячого населення (CPMP/ICH/2711/99));
 24. Role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric population (EMA/CHMP/EWP/147013/2004/Corr) (Роль фармакокінетики у розробці лікарських засобів для дитячого населення (EMA/CHMP/EWP/147013/2004/Corr));
 25. Discussion Paper on the Impact of Renal Immaturity when Investigating Medicinal Products Intended for Paediatric Use (CPMP/PEG/35132/03) (Дискусійний документ про вплив незрілості нирок при дослідженні

- лікарських засобів, призначених для педіатричного використання (CPMP/PEG/35132/03));
26. Clinical trials in small populations (CHMP/EWP/83561/2005) (Клінічні випробування на невеликих категоріях пацієнтів (CHMP/EWP/83561/2005));
27. Draft guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use (EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 1) (Проект керівництва з фармацевтичної розробки лікарських засобів для педіатричного застосування (EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 1))
28. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. National Heart, Lung, and Blood Pressure Institute, Bethesda, Maryland. Pediatrics 2004; 114:555-576 (Робоча група Національної освітньої програми з питань високого артеріального тиску Робоча група з питань високого артеріального тиску у дітей та підлітків. Четвертий звіт про діагностику, оцінку та лікування високого артеріального тиску у дітей та підлітків. Національний інститут серця, легенів та артеріального тиску, Бетесда, штат Меріленд. Педіатрія 2004; 114:555-576).
29. Lurbe E et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. Journal of Hypertension 2009, 27:1719–1742 (Лікування артеріальної гіпертензії у дітей та підлітків: рекомендації Європейського товариства з артеріальної гіпертензії. Journal of Hypertension 2009, 27:1719–1742).
30. Urbina E et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Children and Adolescents: Recommendations for Standard Assessment. A Scientific Statement From the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young and the Council for High Blood Pressure Research. Hypertension. 2008; 52:433-451 (Урбіна Є та ін. Амбулаторне моніторування артеріального тиску в дітей та підлітків: Рекомендації щодо стандартної оцінки. Наукова заява Комітету з

атеросклерозу, гіпертонії та ожиріння в молодіжному середовищі Американської асоціації серця, Ради з серцево-судинних захворювань у молоді та Ради з дослідження високого артеріального тиску. Гіпертензія 2008; 52:433-451).

31. Benjamin DK et al. Pediatric Antihypertensive Trial Failures: Analysis of End Points and Dose Range. Hypertension. 2008; 51:834-840 (Бенджамін Д.К. та ін. Невдачі педіатричних антигіпертензивних досліджень: Аналіз кінцевих точок та діапазону доз. Гіпертензія 2008; 51:834-840)
32. Smith BP et al. Safety of Placebo Controls in Pediatric Hypertension Trials. Hypertension. 2008; 51:829-833 (Сміт Б.П. та ін. Безпека плацебо-контролю в дослідженнях дитячої гіпертензії. Гіпертензія 2008; 51:829-833).

Ключові слова: СНМР, ЕМА, педіатрія, оцінка препарату, рекомендації щодо схвалення препарату, гіпертензія, клінічна оцінка, комбінація фіксованих доз, терапія першого ряду, замісна терапія, критерії ефективності, аспекти безпеки.