

Л.П. Жаркова, И.В. Андреева

Смоленская государственная медицинская академия

Клиническое исследование эффективности и безопасности применения специфического антагониста рецепторов ангиотензина II ирбесартана при лечении артериальной гипертензии у детей и подростков

ПРОВЕДЕНО ДЛИТЕЛЬНОЕ ОТКРЫТОЕ НЕСРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ СПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТАГОНИСТА РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II (ТИПА AT₁) ИРБЕСАРТАНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИРБЕСАРТАНА ПРИ МОНОТЕРАПИИ АГ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ СОСТАВИЛА В СРЕДНЕМ 92,5%, В МЛАДШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ОКАЗАЛАСЬ НЕКОЛЬКО ВЫШЕ, ЧЕМ У ПОДРОСТКОВ (95,7% ПО СРАВНЕНИЮ С 88,2%, $P < 0,05$). ДЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ ИРБЕСАРТАНОМ В РАЗЛИЧНЫХ ДИАПАЗОНАХ ДОЗИРОВОК (ОТ 0,5 ДО 4,5 МГ/КГ В СУТ) СНИЖАЕТ, В СРЕДНЕМ, УРОВЕНЬ СИСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ПО СРАВНЕНИЮ С ИСХОДНЫМ, НА 25,8 ММ РТ. СТ. (17,9%), ДИАСТОЛИЧЕСКОГО — НА 13,8 ММ РТ. СТ. (17,7%). В ХОДЕ ЛЕЧЕНИЯ ИРБЕСАРТАНОМ ОТМЕЧАЛАСЬ ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРЕПАРАТА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА, СПЕЦИФИЧЕСКИЙ АНТАГОНИСТ РЕЦЕПТОРОВ II ИРБЕСАРТАН, ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ, ПЕРЕНОСИМОСТЬ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Жаркова Людмила Павловна,
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры клинической
фармакологии Смоленской
государственной медицинской
академии

Адрес: 214019, Смоленск,
ул. Крупской, д. 28,
тел. (4812) 61-13-01
Статья поступила 26.07.2006 г.,
принята к печати 22.11.2006 г.

В настоящее время существуют доказательства того, что у значительной части взрослого контингента больных артериальной гипертензией (АГ) заболевание сформировалось в детском возрасте [1]. АГ является распространенным заболеванием у детей (по различным данным, от 3 до 18% детей страдают повышенным артериальным давлением (АД)) и представляет реальную эпидемиологическую и клиническую проблему [2–7].

В патогенезе АГ, а также в развитии серьезных сердечно-сосудистых осложнений важную роль играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), в связи с чем снижение повышенного артериального давления путем блокады РААС является патогенетически обоснованным.

Наиболее эффективными и безопасными препаратами, снижающими АД путем блокады РААС, являются ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов. В настоящее время наиболее часто при лечении АГ применяются ингибиторы АПФ. Это обусловлено большим опытом их клинического использования и многочисленными клиническими исследованиями, подтверждаю-

L.P. Zharkova, I.V. Andreyeva

Smolensk State Medical Academy

**Efficacy and safe use
of specific angiotensin
II receptor antagonist
irbesartan for curing
arterial hypertension
in children and teenagers:
a clinical study**

A PROLONGED OPEN NON-COMPARATIVE STUDY OF EFFICACY AND SAFETY OF VARIOUS DOSES OF SPECIFIC ANGIOTENSIN II (TYPE AT₁) IRBESARTAN FOR CURING ARTERIAL HYPERTENSION IN CHILDREN AND TEENAGERS WAS CARRIED OUT. THE AVERAGE IRBESARTAN EFFICACY IN AG MONOTHERAPY IN CHILDREN WAS 92,5%, IN THE YOUNGER GROUP EFFICACY WAS SOMEWHAT HIGHER THAN IN THE TEENAGERS (95,7% COMPARED TO 88,2%, $P < 0,05$). ON AVERAGE, PROLONGED ARTERIAL HYPERTENSION THERAPY WITH VARIOUS DOSES OF IRBESARTAN (FROM 0,5 TO 0,5 MG/KG PER DAY) IN CHILDREN REDUCES SYSTOLIC ARTERIAL PRESSURE BY 25,8 MM M.C. (17,9%) COMPARED TO THE INITIAL VALUE, AND DIASTOLIC ARTERIAL PRESSURE DECREASES BY 13,8 MM M.C. (17,7%). IRBESARTAN THERAPY REVEALED GOOD ACCEPTABILITY OF THE MEDICINE.

KEY WORDS: CHILDREN'S ARTERIAL HYPERTENSION, SPECIFIC RECEPTOR ANTAGONIST II IRBESARTAN, EFFICACY, SAFETY, ACCEPTABILITY, CHILDREN.

щими их эффективность и безопасность. Однако известно, что ингибиторы АПФ блокируют не все пути образования ангиотензина II, что приводит к неполной блокаде РААС, а значит, не всегда достигается необходимое снижение АД. Кроме того, на фоне терапии ингибиторами АПФ может возникать ряд нежелательных реакций (в первую очередь, сухой кашель), что снижает комплаентность терапии [8]. В отличие от ингибиторов АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов обеспечивают более полную и селективную блокаду РААС. Кроме того, блокаторы ангиотензиновых рецепторов оказывают выраженное кардиопротективное действие, ослабляя сердечно-сосудистые и цитотоксические эффекты ангиотензина II, что проявляется в ремоделировании сосудистой стенки. Фармакодинамические особенности действия препаратов этой группы особенно привлекательны для педиатрической практики, так как позволяют достигать не только высокой эффективности лечения АГ, но и осуществлять в дальнейшем профилактику поражения органов-мишеней.

К настоящему времени завершились контролируемые клинические исследования блокаторов ангиотензиновых рецепторов у взрослых: LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study) — в 2002 г., SCOPE (The Study of Cognition and Prognosis in Elderly Hypertensives — в 2003 г., RENAL (The Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan), ICE (The Irbesartan Compliance Evaluation) — в 2002 г. и др. Результаты исследований блокаторы ангиотензиновых рецепторов продемонстрировали их высокую эффективность в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в различных возрастных группах и особенно у пациентов с АГ на фоне сахарного диабета. Одним из наиболее эффективных блокаторов ангиотензиновых рецепторов признан ирбесартан (Апровель, Санofi-Авентис, Франция), что подтверждают данные завершившихся исследований. Гипотензивное действие ирбесартана наблюдается через 3–6 ч после приема первой дозы, достигает максимума к 4–6 нед лечения. Исследование ICE показало, что только 16% пациентов с АГ, получавших ирбесартан, в дальнейшем нуждались в комбинированной гипотензивной терапии. С 2004 г. ирбесартан включен в перечень гипотензивных средств, используемых в детском и подростковом возрасте в США, однако в настоящий момент опыт применения ирбесартана у детей в России отсутствует.

Цель исследования. Изучение эффективности и безопасности специфического антагониста рецепторов ангиотензина II ирбесартана, применяемого в различных дозах при лечении артериальной гипертензии у детей и подростков.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В 2002–2003 гг. на базе кафедры клинической фармакологии СГМА проведено открытое несравнительное длительное (в течение 26 нед) клиническое исследование применения ирбесартана у детей и подростков с документально подтвержденным диагнозом «первичная (эссенциальная) артериальная гипертензия». Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинской Декларации (1989 г.), и требованиями Качественной Клинической Практики (Good Clinical Practice) после получения разрешительных документов Министерства здравоохранения РФ и одобрения центральными и локальными Независимыми Этическими Комитетами. Дети и их родители до начала участия в исследовании ознакомились и добровольно подписали

Форму информированного согласия для пациента и родителей. Диагноз АГ устанавливался при наличии у ребенка показателя(ей) систолического и/или диастолического АД ≥ 95 персентилиа в соответствии с полом, возрастом и ростом пациента. Измерение АД перед началом терапии и на каждом визите в ходе лечения осуществлялось осциллометрическим методом на аппарате DINAMAP. Уровень АД определялся как среднее значение АД, полученное в трех последовательных измерениях, выполненных через 2 мин и проведенных с не менее 24-часовым интервалом. Подбор дозы препарата осуществлялся индивидуально, начиная с 0,5 мг/кг в сут с последующим повышением до 1,5 мг/кг в сут и далее до 4,5 мг/кг в сут до снижения уровня АД < 95 персентилиа. Измерение АД и оценка необходимости коррекции дозы (как повышение, так и снижение) проводились на 2-й, 4-й, 6-й, 10-й, 14-й, 18-й, 22-й и 26-й нед лечения. Итоговая оценка эффективности терапии, определяемая по снижению уровня АД по сравнению с исходным значением, проводилась на 26-ю нед лечения. Безопасность терапии ирбесартаном оценивалась по частоте возникновения нежелательных явлений в ходе исследования.

Данные обрабатывались с использованием компьютерной программы LRTI Treatment Evaluation, разработанной на основе базы управления данными Microsoft Access для Windows 2000. Статистический анализ выполнялся в системе SAS (программный пакет SAS Institute, США, версия 8.2).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании участвовало 40 детей и подростков с АГ, средний возраст составил $12,4 \pm 2,7$ года, из них 23 ребенка 8–12 лет (1-я группа) и 17 подростков 13–17 лет (2 группа). Среди пациентов преобладали мальчики (65%) и дети младшего возраста (57,5%). Большинство детей имели факторы риска развития АГ: отягощенную наследственность по АГ (90%), ожирение (30%) и сопутствующую патологию почек (8,4%). Демографические показатели и сопутствующая патология детей, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

Более половины детей (55,7%) имели сопутствующие заболевания: патологию глаз — 16,7% (миопия слабой степени — 4, астигматизм — 1, косоглазие — 1), патологию ЖКТ — 8,4% (ДЖВП — 2, хронический гастродуоденит — 1), гиперплазию щитовидной железы I–II-й степени — 11,1% и патологию костной системы — 13,9% (сколиоз — 3, плоскостопие — 2), причем доля детей с сопутствующей патологией, включая ожирение и патологию почек, была выше в старшей возрастной группе (64,9% по сравнению с 47,4%, соответственно $p < 0,001$) (табл. 1).

У всех детей исходный уровень систолического АД (САД) был ≥ 95 персентилиа. Среднее значение САД составило $144,1 \pm 8,9$ мм рт. ст., в 1-й группе — $140,9 \pm 6,7$ мм рт. ст. с колебаниями от 130 до 142 мм рт. ст. и во 2-й группе — $148,5 \pm 9,8$ мм рт. ст. с колебаниями от 130 до 158 мм рт. ст. Уровень диастолического АД (ДАД) у большинства детей (67,5%) был < 90 персентилиа, у 8 (20%) — > 95 персентилиа и у 5 детей (12,5%) — > 90 , но < 95 персентилиа, что рассценивалась как «нормальное повышенное давление». Среднее значение ДАД составило $77,6 \pm 11,7$ мм рт. ст., в 1-й группе — $74,0 \pm 10,8$ мм рт.ст. и у подростков — $82,4 \pm 11,5$ мм рт. ст. Таким образом, у пациентов с АГ преобладало именно повышенное САД, что соответствует данным литературы [2–4, 6, 7].

Минимальную дозу (0,5 мг/кг массы тела в сут) ирбесартана получали 12 (30,0%) детей, из них 7 (30,4%) человек

Таблица 1. Демографические показатели и сопутствующая патология детей

Показатели		Возраст				Всего	
		8–12 лет		13–17 лет			
		п	%	п	%	п	%
Пол	женский	11	47,8	3	17,6	14	35,0
	мужской	12	52,2	14	82,4	26	65,0
Рост, см		148,0 ± 9,0		169,6 ± 10,6		157,2 ± 14,4	
Масса тела, кг		42,3 ± 9,6		66,3 ± 17,5		52,5 ± 17,9	
Отягощенная наследственность по АГ		20	87,0	16	94,1	36	90,0
Ожирение		7	30,4	5	29,4	12	30,0
Патология почек		2	10,5	1	5,9	3	8,4
Сопутствующие заболевания	Патология глаз	3	15,8	3	17,7	6	16,7
	Патология ЖКТ	–	–	3	17,7	3	8,4
	Патология щитовидной железы	2	10,5	2	11,8	4	11,1
	Ортопедическая патология	2	10,5	3	17,7	5	13,9

из 1-й группы (18,75–37,5 мг/сут) и 5 (29,4%) пациентов из 2-й группы (37,5–56,25 мг/сут). Коррекция дозы была проведена на 2–6-й нед лечения до среднего значения 1,5 мг/кг массы тела в сут у 16 (40,0%) детей, из них у 11 (47,8%) детей 1-й группы (суточная доза составила 37,5–75 мг) и у 5 (29,4%) подростков (суточная доза — 75–112,5 мг). Максимальную дозу ирбесартана (4,5 мг/кг массы тела в сут) получали 12 (30,0%) детей, из них 5 (21,7%) пациентов 1-й группы (суточная доза 112,5–150 мг) и 7 (47,2%) подростков (суточная доза до 300 мг). Уменьшения дозы в процессе терапии не потребовалось ни одному ребенку. В связи с недостаточной эффективностью монотерапии ирбесартаном 3 (7,5%) детям, получавшим максимальную суточную дозу (4,5 мг/кг) препарата (112,5 мг, 150 мг и

300 мг) с 4-й нед терапии, назначалась комбинированная антигипертензивная терапия: 1-му ребенку 1-й группы и 2-м пациентам 2-й группы, которую они получали до завершения исследования. Комбинированная терапия из 2-х препаратов — ирбесартан + бета-адреноблокатор (атенолол) — проводилась у 2-х пациентов, комбинированная терапия из 3-х препаратов (ирбесартан + атенолол + гидрохлортиазид) — у 1-го подростка. При использовании монотерапии ирбесартаном в течение 26 нед снижение уровня АД < 95 персентиля было достигнуто у 92,5% пациентов с АГ (в 1-й группе — у 95,7% детей и у 88,2% подростков). К завершению исследования снижение среднего САД было статистически значимым в обеих группах детей при всех режимах дозирования ирбесартана (табл. 2). Уро-

Таблица 2. Значения САД и ДАД для различных доз ирбесартана через 26 нед лечения АГ у детей

Доза препарата	Возраст	п	САД (М ± m)	ДАД (М ± m)
До лечения	8–12 лет	23	140,9 ± 6,7	74,0 ± 10,8
	13–17 лет	17	148,5 ± 9,8	82,4 ± 11,5
	Всего	40	144,1 ± 8,9	77,6 ± 11,7
0,5 мг/кг	8–12 лет	7	113,3 ± 7,8	64,3 ± 9,6
	13–17 лет	5	115,2 ± 4,1	61,7 ± 5,2
	Всего	12	113,3 ± 6,3	63 ± 7,5
1,5 мг/кг	8–12 лет	11	119,4 ± 4,7	64,6 ± 5,9
	13–17 лет	5	117 ± 8,7	61,3 ± 6,7
	Всего	16	118,9 ± 5,4	63,9 ± 5,9
4,5 мг/кг	8–12 лет	5	117,8 ± 7,3	66 ± 5,3
	13–17 лет	7	126,1 ± 9,2	62,9 ± 5,8
	Всего	12	122,3 ± 9,1	64,3 ± 5,6
Всего	8–12 лет	23	116,9 ± 6,9	64,9 ± 6,6
	13–17 лет	17	120,3 ± 8,8	62,1 ± 5,4
	Всего	40	118,3 ± 7,8	63,8 ± 6,2

Примечание:
САД — систолическое артериальное давление.
ДАД — диастолическое артериальное давление.

вень САД на 26-й нед терапии составил, в среднем, $118,3 \pm 7,8$ мм рт. ст. (в 1-й группе — $116,9 \pm 6,9$ мм рт. ст., во 2-й группе — $120,3 \pm 8,8$ мм рт. ст.); уровень ДАД — $63,8 \pm 6,2$ мм рт. ст. (в 1-й группе — $64,9 \pm 6,6$ мм рт. ст., во 2-й группе — $62,1 \pm 5,4$ мм рт. ст.). То есть, за 26 нед лечения уровень САД, в среднем, уменьшился на 25,8 мм рт. ст. (17,9%): на 24 мм рт. ст. (17%) — в 1-й группе, на 28,2 мм рт. ст. (19%) — во 2-й группе; ДАД — на 13,8 мм рт. ст. (17,7%): на 9,1 мм рт. ст. (12,3%) — в 1-й группе, на 20,3 мм рт. ст. (24,6%) — во 2-й группе.

В ходе лечения ирбесартаном отмечалась хорошая переносимость препарата. Всего было зарегистрировано 23 нежелательных явления. Среди них причинно-значимая связь с терапией ирбесартаном была расценена как, по меньшей мере, возможная, отмечались (в % общего числа зарегистрированных нежелательных явлений): головная боль слабой и средней интенсивности — 14 (60,7%), носовое кровотечение — 2 (8,7%) и гиперкалиемия — 1 (4,3%). Гиперкалиемия, отмеченная у 1-го ребенка на 4 нед терапии, была выражена незначительно и купировалась самостоятельно. В ходе терапии не было зарегистрировано нежелательных явлений, потребовавших отмены терапии ирбесартаном, а также серьезных нежелательных явлений. В процессе лечения не было отмечено клинически значимых падений АД, сопровождавшихся симптомами гипотонии.

Проблема раннего выявления АГ в детском возрасте имеет большое значение, так как последствия несвоевременного выявления повышенного АД в детском возрасте проявляются через много лет: во взрослой жизни в виде повышенной заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с тем, что АГ у детей и подростков может длительное время протекать бессимптомно или с минимальными клиническими проявлениями, важно не только своевременное назначение медикаментозной терапии, но и оптимальный выбор препарата.

В настоящее время для лечения АГ у детей используются антигипертензивные лекарственные средства, применяемые у взрослых. Однако оценка эффективности и безо-

пасности применения в педиатрии большинства из них не проводилась. Одной из наиболее эффективных и безопасных групп современных антигипертензивных препаратов признаны антагонисты ангиотензиновых рецепторов, представителем которых является ирбесартан.

Проведенное клиническое исследование продемонстрировало, что ирбесартан является высокоэффективным антигипертензивным препаратом для лечения АГ у детей и подростков. Эффективность ирбесартана при монотерапии АГ в детском возрасте составила в среднем 92,5%, в младшей возрастной группе эффективность терапии оказалась несколько выше, чем у подростков (95,7% по сравнению с 88,2% соответственно; $p < 0,05$). Комбинированная антигипертензивная терапия потребовалась лишь в 7,5% случаях.

Эффективность ирбесартана при монотерапии АГ в детском возрасте составила в среднем 92,5%, в младшей возрастной группе эффективность терапии оказалась несколько выше, чем у подростков (95,7% по сравнению с 88,2% соответственно; $p < 0,05$). Комбинированная антигипертензивная терапия потребовалась лишь в 7,5% случаях.

Длительная терапия АГ у детей ирбесартаном в различных диапазонах дозировок (от 0,5 до 4,5 мг/кг массы тела в сут) снижает, в среднем, САД, по сравнению с исходным уровнем, на 25,8 мм рт. ст. (17,9%), ДАД — на 13,8 мм рт. ст. (17,7%). Эти результаты сопоставимы с данными многоцентровых исследований эффективности ирбесартана в терапевтической и педиатрической практике [8–10].

Заключение. Открытое несравнительное долговременное исследование показало, что специфический антагонист рецепторов ангиотензина II (типа AT_1) ирбесартан обладает высокой клинической эффективностью и благоприятным профилем безопасности при лечении артериальной гипертензии у детей и подростков. Длительная терапия АГ у детей ирбесартаном в различных диапазонах дозировок (от 0,5 до 4,5 мг/кг массы тела в сут) снижает САД, по сравнению с исходным уровнем, в среднем на 17,9%, ДАД — на 17,7%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Доклад Комитета экспертов ВОЗ № 792. Профилактика в детском и юношеском возрасте сердечно-сосудистых заболеваний, проявляющихся в зрелые годы: время действовать. — Женева, 1992.
2. Леонтьева И.В. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению артериальной гипертензии у детей // Материалы конференции «Кардиология детского возраста». — 2000. Available from: <http://www.Cardiosite.ru>.
3. Брызгунов И.П. Первичная артериальная гипертензия у детей и подростков // Вопросы современной педиатрии. — 2003. — Т. 2, № 3. — С. 68–71.
4. Образцова Г.И., Ковалев Ю.Р., Талалаева Е.И. и др. Анализ факторов, влияющих на развитие и становление первичной артериальной гипертензии у детей и подростков // Consilium medicum. — 2005. — Т. 11, № 1. — С. 43–50.
5. Bonilla-Felix M.A., Yetman R.J., Portman R.J. Epidemiology of hypertension. In: Pediatric Nephrology, Eds: T.M. Barratt, E.D. Avner, W.E. Harmon, 4-th edition. — Lippincott Williams Wilkins, Baltimore, 1999. — P. 959–986.
6. Report of the second task on blood pressure control in children // Pediatrics. — 1987. — V. 79, № 1. — P. 116–137.
7. Updates on the 1987 task force report on high blood pressure in children and adolescents: a working group report from national high blood pressure education program // Pediatrics. — 1996. — V. 98, № 4. — P. 649–650.
8. Кисляк О.А. Оптимальная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: современные принципы лечения артериальной гипертензии блокаторами ангиотензиновых рецепторов // Фарматека. — 2005. — № 20. — С. 34–39.
9. Белоусов Ю.Б. Место ирбесартана (апрелеля) в лечении артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа // Фарматека. — 2005. — № 3. — С. 20–24.
10. Брызгунов И.П., Кизева А.Г., Shahinifer S. и др. Лазартан как гипотензивный препарат у детей // Тез. XII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». — М., 2005. — 331 с.