

1. Карпов Ю.А.  $\omega$ -3-полиненасыщенные жирные кислоты: применение сегодня и перспективы использования в клинической практике // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2014. – № 2. – С. 43-50.
2. Малыгин А.О., Дощичин В.Л. Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот для лечения больных с аритмиями сердца // РФК. – 2013. – № 1. – С. 56-61.
3. Маль Г.С. Сравнительный анализ клинической эффективности коррекции гиперлипидемии омакором и симвастатином у больных ИБС с постинфарктным кардиосклерозом в сочетании с нарушениями ритма // Научный результат. Серия Медицина и фармация. – 2014. – Т. 1. – № 1. – С. 5-11.
4. Marchioli R., Barzi F., Bomba E. et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione // Circulation. 2002. Vol. 105. № 16. P. 1897–1903.
5. Skeaff C.M., Miller J. Dietary fat and coronary heart disease: summary of evidence from prospective cohort and randomized controlled trials // Ann Nutr Metab, 2009. Vol. 55. P. 177-201.

УДК 615.03

**Жиделева Д.А., Пахомова Е.Д., Храмова М.Д., Бахтин В.М.,  
Сафьяник Е.А., Изможерова Н.В.**

**ВЛИЯНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА РЕНИН-  
АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВУЮ СИСТЕМУ У ДЕТЕЙ**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии  
Уральский государственный медицинский университет  
Екатеринбург, Российская Федерация

**Zhideleva D.A., Pakhomova E.D., Khramova M.D., Bakhtin V.M.,  
Safianik E.A., Izmozherova N.V.**

**ANTIHYPERTENSIVE DRUGS EFFECT ON THE RENIN-  
ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM IN CHILDREN (LITERATURE  
REVIEW)**

Department of pharmacology and clinical pharmacology  
Ural state medical university  
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: [hramova\\_mariya@bk.ru](mailto:hramova_mariya@bk.ru)

**Аннотация.** Артериальная гипертензия у новорожденных и детей грудного возраста как проблема стала обсуждаться с 70-х годов прошлого века. Гипертензия чаще всего нефрогенная и обусловлена избыточной секрецией ренина. Доказательная база по антигипертензивным препаратам у детей намного

скромнее чем у взрослых, в связи с трудностями организации дизайна исследований у детей, невозможностью отследить влияние препаратов на сердечно-сосудистые события, которые встречаются реже, чем у взрослых.

В последние годы наблюдается тенденция уверенного роста числа детей и подростков, страдающих артериальной гипертензией. По данным Минздрава РФ частота артериальной гипертензии среди детей варьирует в диапазоне от 1 до 18 %. Данная патология перестала быть редкостью, а стала встречаться довольно часто, имея ассоциацию с избыточной массой тела, ожирением, нарушением углеводного обмена.

**Annotation.** Arterial hypertension in newborns and infants as a problem is being discussed since the 70s of the previous century. Hypertension is most often of nephrogenic nature and is caused by excessive renin secretion. Nowadays, the number of studies showing high level of evidence in children regarding the safety of taking antihypertensive drugs (AGP) is limited. According to the Russian Federation Ministry of Health data, the frequency varies in the range from 1 to 18 %. The condition is no longer a rarity and has become quite common in infants, being closely associated with such diseases as obesity and impaired carbohydrate metabolism.

**Ключевые слова:** дети, артериальная гипертензия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина.

**Key words:** children, arterial hypertension, renin-angiotensin-aldosterone system, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers.

## **Введение**

Артериальная гипертензия (АГ) – одна из значимых проблем в работе педиатра и детского кардиолога. На сегодняшний день АГ занимает высокие позиции по распространенности, пропуская вперед лишь детей с бронхиальной астмой и ожирением.

Артериальная гипертензия (АГ) – синдром повышения клинического артериального давления (АД) при гипертонической болезни и симптоматических АГ выше пороговых значений, определенных в результате эпидемиологических и рандомизированных контролируемых исследований, продемонстрировавших связь с повышением сердечно-сосудистого риска и целесообразность и пользу лечения, направленного на снижение АД ниже этих уровней АД [4].

Согласно российским и европейским клиническим рекомендациям по лечению АГ у детей 2016 года, целями лечения АГ можно считать: достижение целевого уровня АД, которое должно быть менее значения 90-го перцентиля для данного возраста, пола и роста. Контроль над АД в свою очередь преследует более глобальные цели: профилактика кардиоваскулярных осложнений, профилактика поражения органов-мишеней или обратное развитие имеющихся в них изменений, а также улучшение качества жизни пациента [7].

Использование антигипертензивных препаратов (АГП) в педиатрической практике затруднено в связи с недостатком научной базы данных относительно

эффективности и безопасности лекарственных препаратов, их фармакокинетики у детей, а также отсутствием показаний и четких возрастных формулярных рекомендаций у производителей лекарств по применению большинства АГП в детском возрасте [4].

Несмотря на то, что АГ считается мультифакторным заболеванием, ведущая роль в регуляции уровня АД принадлежит ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС) [12].

**Цель исследования** – проанализировать влияние антигипертензивных препаратов на РААС у детей и выявить наиболее эффективные препараты для достижения устойчивой нормализации АД.

#### **Материалы и методы исследования**

Проведен литературный обзор публикаций, описывающих связь между работой РААС и проведением антигипертензивной терапии у детей и подростков, с использованием поисковых систем PubMed, Medline, Elibrary, Cyberleninka.

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

За последние 15 лет проведено порядка 30 рандомизированных клинических исследований в отношении эффективности применения АГП в детской практике [9]. Согласно метаанализу 2018 года в исследованиях приняло участие 2378 пациентов. В настоящее время также существует относительная нехватка экспериментальных данных для более старых, но иногда часто назначаемых АГП [8]. Результаты исследований позволили внести АГП в рекомендации по их назначению для гипотензивной терапии у детей раннего возраста и подростков в США, странах Европы и Канаде. В настоящее время в России большинство препаратов, применяемые в Америке и Европе, до сих пор остаются «outoflabel» (применение лекарственных средств по показаниям, не утвержденным государственными регулирующими органами, не упомянутым в инструкции по применению) [2].

РААС занимает центральную роль в регуляции кровяного давления, тканевой перфузии и объёма внеклеточной жидкости [1]. Механизм действия ингибиторов РААС имеет свои преимущества за счёт плеiotропных эффектов, при этом действуя на одну или несколько систем органов, которые участвуют в контроле АД. Далее будет приведён анализ клинических исследований АГП, влияющих на РААС, применяемых в педиатрии.

#### **Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента**

Применение иАПФ в лечении АГ у детей в некоторых исследованиях подтвердило свою эффективность и безопасность, именно поэтому с 2016 года иАПФ являются препаратами первого выбора. По результатам проведенного фармакоэпидемиологического исследования “РИФАГД” иАПФ-самая часто назначаемая группа АГП в терапии АГ у детей в РФ [6]. По сравнению со взрослыми, педиатрические исследования были непродолжительны, однако побочных эффектов относительно кашля и ангионевротического отека было выявлено меньше [8].

Эналаприл был первым иАПФ, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) после завершения детских клинических испытаний в 2002 году [8]. Было продемонстрировано, что эналаприл (0,08 мг/кг/сут) является высокоэффективным и безопасным препаратом, снижающим АД на 6–16 мм рт.ст., оказывая кардио- и нефропротективное действие [2,6]. В исследовании принимал участие 101 пациент, использовались дозировки эналаприла от 2,5 до 20 мг для детей массой менее 50 кг и от 5 до 40 мг для подростков с массой более 50 кг. Было доказано достоверное снижение как систолического и диастолического давления, а также низкие дозировки 0,625 и 1,25 мг оказались неэффективными. Результаты исследования позволили рекомендовать применение препарата у детей уже с первых месяцев жизни [9].

В ходе рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования продолжительностью 52 недели у детей старше 6 лет изучалось применение фозиноприла, при этом эффект не зависел от дозы (0,1, 0,2 и 0,6 мг/кг), наблюдалось снижение систолического АД при минимальных побочных эффектах. В исследовании участвовали дети с массой тела выше 50 кг [8].

Одним из наиболее изученных представителей группы ингибиторов АПФ является препарат рамиприл. Первые исследования, обобщающие опыт клинического применения рамиприла при АГ, появились более 20 лет назад [5]. Рамиприл (2,5 мг/кг/сут на 1 прием), применяемый у детей до 18 лет под контролем врача, обладает большим ремодулирующим эффектом, уменьшая гипертрофию левого желудочка, относительно других иАПФ [7]. Примечательно, что благоприятный эффект рамиприла в отношении развития инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смерти был сопоставим в группах больных с сахарным диабетом и без него, а назначение рамиприла снижало риск развития диабета на 34% [5].

Гипотензивное действие иАПФ связано с уменьшением продукции ангиотензина II, что обеспечивает наиболее выраженное антигипертензивное действие при повышенной активности РААС [3].

### **Блокаторы рецепторов ангиотензина**

Большое количество клинических рандомизированных исследований по лечению АГ у детей посвящено оценке эффективности и безопасности применения блокаторов рецепторов ангиотензина II типа (БРА). Препараты ингибируют вазоконстрикцию, уменьшают гипертрофию левого желудочка, снижают протеинурию и при этом хорошо переносятся. Лозартан был первым БРА, одобренным FDA после завершения детских клинических испытаний в 2004 году [8]. В ходе клинических исследований у 60 детей с АГ выявлена эффективность лозартана (0,75 мг/кг/сут.), кандесартана (4 мг/кг/сут.), ирбесартана (75-150 мг/кг/сут) для снижения АД (на 6–13 мм рт.ст.) [7]. Однако независимо от назначения умеренной или высокой дозы лозартана (2,5 или 25 мг для детей < 50 кг и 5,0 или 50 мг для детей → 50 кг) не было существенной разницы в АД, что дает преимущество назначения у детей, уже начиная с 6

месяцев жизни. Кандасертан был одобрен FDA после завершения детских клинических испытаний в 2009 году. Эффективность кандесартана также не зависела от уровня дозы, при этом наблюдался нефропротективный эффект. Прекращение приема ЛС из-за неблагоприятных лекарственных реакций было редким [8].

Ирбесартан не был одобрен для детской гипертензии из-за недостаточной эффективности. Исследования показали, что эффект не был клинически значимым. Неблагоприятные явления были более частыми, чем в других испытаниях БРА и 2,5% прекращали изучение ЛС. Был также один случай мультиформы эритемы, возможно, связанный с использованием ирбесартана [8].

Специфическая блокада АТ<sub>1</sub>-рецепторов подавляет вазоконстрикторное действие ангиотензина II, вследствие чего снижается АД, а также обеспечивается органопротективный эффект. Дополнительное антигипертензивное действие БРА реализуется через стимуляцию ангиотензиновых рецепторов 2 типа.

Тем не менее, при наличии немалой базы клинических исследований, согласно российским клиническим рекомендациям по АГ у детей данные группы высокоэффективных препаратов применяются у детей по решению врачебной комиссии медицинской организации, при наличии информированного согласия родителей и ребенка в возрасте старше 14 лет.

#### **Выводы:**

1. Основной проблемой применения АГП в детской практике в Российской Федерации является необходимость создания четких возрастных формулярных рекомендаций.

2. На сегодняшний день иАПФ являются препаратами первого выбора в лечении АГ в детском возрасте.

3. Ряд БРА оказался эффективным в отношении лечения АГ у детей, причём данный класс препаратов характеризуется лучшей переносимостью в сравнении с иАПФ.

#### **Список литературы:**

1. Барсуков А.В. Высокорениновые артериальные гипертензии: от симптома к диагнозу / А.В. Барсуков, Н.Н. Корнейчук, С.Б. Шустов// Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2017. – Т. 9. – № 2. – С. 7-18.

2. Леонтьева И.В. Лечение артериальной гипертензии у детей и подростков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – № 1. – с. 15–24.

3. Ливенцева М.М. Комбинированная терапия диуретиком и ингибитором ангиотензинпревращающего фермента в новой стратегии лечения артериальной гипертензии // Медицинские новости. – 2017. – №4. – С. 18–21.

4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у детей» [Электронный ресурс]. – Москва, 2016. – Путь доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/814>. – Дата обращения: 13.03.20.

5. Оганезова Л.Г. Рамиприл в лечении артериальной гипертензии // РМЖ. -2012.-№5.-с.232.
6. Урманбетова А.Д. Особенности фармакотерапии артериальной гипертензии у детей и подростков (обзор литературы) // Вестник Кыргызско-Российского Славянского Университета. – 2016. – № 3. – с. 195-199.
7. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. Journal of Hypertension. 34(10):1887–1920, OCTOBER 2016
8. Anti-hypertensive drugs in children and adolescents / P.Y.Chu, M.J.Campbell, S.G.Miller [et al] //WJC. - 2014.
9. Childhood to early-midlife systolic blood pressure trajectories: early-life predictors, effect modifiers, and adult cardiovascular outcomes / R.F. Theodore, J. Broadbent, D. Nagin [et al] // Hypertension. – Vol. 6. – N 66. – p. 1108–1115.  
Hypertension Canada’s 2017 Guidelines for the Diagnosis, Assessment, Prevention and Treatment of Pediatric Hypertension.
10. Hypertension Canada’s 2017 Guideline for the Diagnosis, Assessment, Prevention, and Treatment of Pediatric Hypertension/ Janis M.Dionne, MD, Kevin C. Harris, MD, MHSc, Genevieve Benoit, MD, JanuszFeber, MD, Luc Poirier, BPharm, MSc, LyneCloutier, RN, PhD, MerandaNakhila, MD, MSc, DoreenM.Rabi, MD, MSc, Stella S. Daskkalopoulou, MD, PhD, and Anne Fournier, MD; for the Hypertension Canada Guideline Committee – 2017.
11. Regression of left-ventricular hypertrophy in children and adolescents with hypertension during Ramipril monotherapy / T.Seeman, J. Gilik, K. Vondrak [et al.]// AmJHypertens. – 2010. –№ 20. – с. 990–996.
12. Yvan-Charvet L., Quignard-Boulangue A. Role of adipose tissue renin-angiotensin system in metabolic and inflammatory diseases associated with obesity// Kidney Int. – 2011. – Vol.79. – № 2. – P.162-168.

УДК 615.065

**Захваташина А.М., Шатунова М.К., Гайсина Е.Ф.  
АНАЛИЗ АНКЕТНЫХ ДАННЫХ ЛЮДЕЙ, ПРИНИМАЮЩИХ И  
НЕ ПРИНИМАЮЩИХ ИЗОЛЯТЫ ПРИ ЗАНЯТИИ СПОРТОМ И  
ФИТНЕСОМ**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии  
Уральский государственный медицинский университет  
Екатеринбург, Российская Федерация

**Zakhvatoshina A.M., Shatunova M.K., Gaisina E.F.  
ANALYSIS OF QUESTIONNAIRE DATA OF PEOPLE TAKING AND  
NOT TAKING ISOLATES IN SPORTS AND FITNESS**

Department of pharmacology and clinical pharmacology  
Ural state medical university