

Лечение артериальной гипертензии у детей и подростков

И.В. Леонтьева

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Treatment of hypertension in children and adolescents

I.V. Leontyeva

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University,
Moscow, Russia

Представлены данные о современных подходах к немедикаментозному и медикаментозному лечению артериальной гипертензии у детей и подростков. Проанализированы рекомендации по лечению артериальной гипертензии Американской ассоциации сердца (2017 г.) и Европейского общества гипертензии (2016 г.). Изложены возможности немедикаментозного воздействия путем изменения диетического рациона и повышения уровня физической активности. Освящены данные многоцентровых рандомизированных клинических исследований по применению основных групп гипотензивных препаратов у детей и подростков, рекомендации по целевому уровню артериального давления при лечении артериальной гипертензии. Представлены показания и противопоказания к назначению гипотензивных препаратов: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина, блокаторов кальциевых каналов. Пересмотрены представления о применении β -адреноблокаторов для лечения артериальной гипертензии. Рассматриваются возможности лечения рефрактерной артериальной гипертензии, особенности лечения гипертензии при протеинурии, метаболическом синдроме, дислипидемии.

Ключевые слова: дети, подростки, артериальная гипертензия, лечение, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, блокаторы кальциевых каналов, β -адреноблокаторы, рефрактерная артериальная гипертензия, диета, физическая активность.

Для цитирования: Леонтьева И.В. Лечение артериальной гипертензии у детей и подростков. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(1): 15–24. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-15-24

The article presents the data on modern approaches to non-drug and drug treatment of hypertension in children and adolescents. The article analyzes the recommendations of the American Heart Association (2017) and the European Society of Hypertension (2016) for the treatment of arterial hypertension. The authors describe the possibilities of non-drug treatment by changing the diet and increasing the level of physical activity. The article presents data on multicenter randomized clinical studies on the use of the main groups of antihypertensive drugs in children and adolescents, recommendations on the target level of blood pressure in the treatment of hypertension. The authors present indications and contraindications to the prescription of antihypertensive drugs: angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, calcium channel blockers. The concept of using β -blockers for the treatment of arterial hypertension is revised. The authors consider the treatment of refractory arterial hypertension and treatment of hypertension with proteinuria, metabolic syndrome, dyslipidemia.

Key words: children, adolescents, arterial hypertension, treatment, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, calcium channel blockers, β -blockers, refractory arterial hypertension, diet, physical activity.

For citation: Leontyeva I.V. Treatment of hypertension in children and adolescents. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(1): 15–24 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-15-24

В настоящее время не вызывает сомнений, что истоки артериальной гипертензии у взрослых относятся к детскому и подростковому возрасту. Учитывая, что артериальная гипертензия вносит большой вклад в структуру инвалидности и смертности взрослого населения, все большее внимание привлекает совершенствование подходов к лечению заболевания [1–4]. Многочисленные исследования, проведенные у взрослых пациентов с артериальной гипертензией, убедительно продемонстрировали, что своевременное лечение значительно уменьшает частоту развития таких грозных осложнений как инсульт, инфаркт

миокарда, увеличивает продолжительность жизни и снижает смертность [5–7]. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии пересматриваются и совершенствуются. Принципиальным отличием последних (2018 г.) рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии у взрослых лиц является положение о том, что гипотензивная медикаментозная терапия должна назначаться даже пациентам с высоким нормальным уровнем артериального давления, но с высоким риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний при неэффективности мер, направленных на нормализацию образа жизни [5]. Согласно результатам крупного метаанализа назначение гипотензивной терапии взрослым пациентам с артериальной гипертензией даже при низком риске развития сердечно-сосудистых заболеваний снижает уровень систолического артериального давления на 7 мм, уменьшая риск

© Леонтьева И.В., 2019

Адрес для корреспонденции: Леонтьева Ирина Викторовна – д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-5273-6859
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

возникновение инсульта и инфаркта миокарда на 34%, а смертность — на 19% [8]. В настоящее время установлено, что артериальная гипертензия, возникающая в детском и подростковом возрасте, в большинстве случаев сохраняется во взрослой жизни, и это диктует необходимость раннего лечения [2, 3, 9].

Целью лечения артериальной гипертензии в детском и подростковом возрасте является достижение устойчивой нормализации артериального давления для снижения риска развития ранних сердечно-сосудистых заболеваний и летальности. Задачи лечения: достижение целевого уровня артериального давления, которое должно быть менее значения 90-го перцентилля для данного возраста, пола и роста; улучшение качества жизни пациента; профилактика поражения органов-мишеней или обратное развитие имеющихся в них изменений; профилактика гипертонических кризов.

Немедикаментозное лечение артериальной гипертензии

Немедикаментозное лечение должно быть рекомендовано всем детям и подросткам вне зависимости от необходимости лекарственной гипотензивной терапии. Немедикаментозное лечение включает следующие компоненты: оптимизация физической нагрузки, снижение избыточной массы тела, полный отказ от курения, употребления алкоголя и энергетических напитков, рациональное питание.

Оптимизация физической активности. Регулярные занятия физической культурой помогают контролировать массу тела, снизить артериальное давление, а также позволяют устранить факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений липидного обмена, повышают уровень холестерина липопротеидов высокой плотности в крови, предотвращают сосудистую дисфункцию, уменьшают толщину комплекса интима-медиа — наиболее раннего маркера субклинического атеросклероза [10, 11]. По данным метаанализа 12 рандомизированных контролируемых исследований установлено, что аэробная физическая нагрузка уменьшает уровни как систолического, так и диастолического давления [12]. Показано, что снижение артериального давления на фоне нормализации уровня физической активности ассоциируется с регрессом гипертрофии левого желудочка [12]. Регулярная физическая нагрузка признана важным фактором устранения инсулинорезистентности [13].

Для поддержания хорошего состояния здоровья взрослым и детям (старше 5 лет) необходимо ежедневно уделять как минимум по 30 мин умеренным динамическим (аэробным) нагрузкам и по 30 мин 3–4 раза в неделю — интенсивным физическим нагрузкам [2–4, 11]. Следует подчеркнуть, что артериальная гипертензия 1-й степени в отсутствие органических поражений или сопутствующих сердечно-сосудистых

заболеваний не может быть препятствием для занятий спортом. Необходимо каждые 2 мес контролировать уровень артериального давления для оценки влияния на него физической нагрузки. Ограничения в занятиях спортом и другими видами деятельности должны касаться лишь небольшого количества лиц с артериальной гипертензией 2-й степени, при этом ограничивается участие детей и подростков в спортивных соревнованиях. Не рекомендуются виды физической активности с выраженным статическим компонентом (тяжелая атлетика, виндсерфинг, бодибилдинг). Предпочтение должно отдаваться видам спорта с низким динамическим компонентом (быстрая ходьба, баскетбол, волейбол, танцы) [2–4].

Рациональное питание. Диетотерапия служит необходимым компонентом комплексного лечения артериальной гипертензии и направлена на снижение возбудимости ЦНС, улучшение функционального состояния почек и коры надпочечников, что способствует нормализации водно-солевого баланса и сосудистого тонуса. Обязательным является включение в суточный рацион необходимого количества всех незаменимых аминокислот, полиненасыщенных жирных кислот, пищевых волокон, витаминов, минеральных веществ. Большое значение имеет оптимальный жировой состав рациона, что требует ограничения потребления насыщенных жиров, при этом количество растительных жиров должно составлять не менее 30% от общего содержания жиров в диете, соотношение омега-3- и омега-6-ненасыщенных жирных кислот должно быть оптимальным — 1:4. Основными источниками омега-3 ненасыщенных жирных кислот являются рыбий жир, рыба, морепродукты, льняное масло, грецкие орехи; источниками омега-6-ненасыщенных жирных кислот — подсолнечное, оливковое, кукурузные масло, семечки, грецкие орехи.

В ряде исследований продемонстрировано, что уменьшение употребления сахара и легко усвояемых углеводов, увеличение употребления овощей и фруктов (не менее 400 г в суточном рационе) и пищевых волокон способствуют снижению артериального давления [14, 15]. Особое значение эти рекомендации приобретают для больных сахарным диабетом, пациентам с метаболическим синдромом [16]. Получена, отчетливая корреляция между употреблением поваренной соли и уровнем артериального давления. Ограничение употребления поваренной соли до 2 г в сутки ассоциируется со снижением артериального давления, особенно у лиц с избыточной массой тела [17]. Очень важно создание устойчивой мотивации для приверженности к рациональной диете, особенно у пациентов с избыточной массой, так как установлено, что уменьшение массы тела позволяет достоверно снизить уровень артериального давления и способствует усилению медикаментозного воздействия на лиц с артериальной гипертензией [18, 19].

Медикаментозная терапия артериальной гипертензии

Назначение гипотензивной терапии взрослым пациентам основывается на результатах многочисленных клинических исследований, в которых было установлено влияние лекарственных средств на снижение артериального давления, доказана возможность предотвращения основных осложнений артериальной гипертензии (инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность), продемонстрированы снижение сердечно-сосудистой смертности, а также безопасность используемых средств [5–7]. Данные, полученные в ходе этих исследований, были экстраполированы на рекомендации по лечению артериальной гипертензии у детей. Однако при этом не учитывались физиологические особенности организма ребенка и специфика метаболизма препаратов в детском возрасте.

Дизайн клинических исследований, проведенных в педиатрии, значительно отличается от таковых у взрослых. Так, у детей с артериальной гипертензией невозможно за несколько лет оценить влияние гипотензивной терапии на развитие сердечно-сосудистых осложнений и показатели смертности. В связи с этим для оценки эффективности препаратов вместо конечных точек (инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность, сердечно-сосудистая смертность) используются промежуточные точки, такие как снижение артериального давления или (значительно реже) обратное развитие изменений в органах мишенях [2, 3, 10, 20]. Недостатками клинических рандомизированных исследований в педиатрической практике является их ограниченное количество, а также то, что не во всех проведенных исследованиях отрабатывались дозы гипотензивных препаратов с учетом возраста ребенка. Принципиальным отличием гипотензивной терапии в детском возрасте служит дозировка лекарственного средства в миллиграммах на 1 кг массы тела ребенка с учетом особенности метаболизма препарата в зависимости от возраста и массы пациента.

За последние 15 лет проведено около 30 рандомизированных клинических исследований по оценке эффективности гипотензивной терапии в педиатрической практике, при этом основное внимание было уделено возможности использования относительно «новых» препаратов [20]. Данные, полученные в ходе исследований, позволили внести эти препараты в рекомендации по их использованию для лечения артериальной гипертензии у детей и подростков в США, странах Европы, Канаде [2, 3, 21]. Вместе с тем до настоящего времени многие гипотензивные лекарственные средства, назначаемые детям в Америке и Европе, остаются «out of label» в России; их назначение требует подписания информированного согласия родителями пациента (в возрасте до 14 лет) или самим пациентом (старше 14 лет) [4].

Показаниями к медикаментозному лечению артериальной гипертензии у детей являются артериальная гипертензия 2-й степени; артериальная гипертензия 1-й степени в случае неэффективности немедикаментозной терапии в течение 6 мес, при наличии симптомов поражения органов-мишеней, инсулинорезистентности, дислипидемии, избыточной массы тела, наследственной предрасположенности, гипертонических кризов [2–4].

До последнего времени в лечении детей с артериальной гипертензией использовались гипотензивные препараты пяти основных классов, которые широко применяются в терапевтической практике. К ним относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, блокаторы кальциевых каналов, диуретики и β-адреноблокаторы [1, 4, 20]. Однако результаты последних исследований показали, что назначение β-адреноблокаторов может сопровождаться побочными явлениями, в том числе развитием нежелательных метаболических изменений. В связи с этим в настоящее время β-адреноблокаторы не рекомендуются как препараты первого выбора для лечения артериальной гипертензии у взрослых пациентов [5, 21]. Согласно последним рекомендациям, предложенным Американской педиатрической академией (2017 г.) и Европейским обществом гипертензии, β-адреноблокаторы также не относятся к препаратам первой линии для лечения артериальной гипертензии в детском возрасте [2, 3].

Очень важным вопросом является целевой уровень артериального давления, который бы предотвращал поражение органов-мишеней и уменьшал риск развития потенциальных сердечно-сосудистых заболеваний в дальнейшей жизни. Считается, что в отсутствие поражения органов-мишеней целевой уровень артериального давления должен соответствовать 95-му процентилю, однако при наличии признаков поражения органов-мишеней или высокой концентрации других факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (избыточная масса тела, дислипидемия, инсулинорезистентность) уровень артериального давления должен соответствовать 90-му процентилю [2–4]. Согласно Европейским рекомендациям по лечению артериальной гипертензии у детей и подростков (2016 г.) целевой уровень рекомендуемого артериального давления варьирует в зависимости от потенциального риска развития сердечно-сосудистой патологии и сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет и хроническая болезнь почек [3]. Целевой уровень артериального давления представлен в табл. 1 [3].

По мнению международных исследователей, гипотензивная терапия может быть назначена педиатром только пациентам с эссенциальной артериальной гипертензией в возрасте 12 лет и старше. У детей более раннего возраста артериальная гипертензия чаще носит симптоматический характер, в этом случае решение о назначении терапии с выбором препарата

Таблица 1. Целевой уровень артериального давления на фоне гипотензивной терапии у детей с артериальной гипертензией [3]
 Table 1. Target blood pressure level against the background of antihypertensive therapy in children with arterial hypertension [3]

Популяция	Уровень артериального давления
Общая	Ниже 95-го перцентиль рекомендуется Ниже 90-го обсуждается
Сахарный диабет 1-го и 2-го типов	Ниже 90-го перцентилья
Сахарный диабет 1-го и 2-го типов + хроническая болезнь почек	Ниже 75-го перцентилья
Сахарный диабет 1-го и 2-го типов + хроническая болезнь почек в комбинации с протеинурией	Ниже 50-го перцентилья
Хроническая болезнь почек без протеинурии	Ниже 75-го перцентилья
Хроническая болезнь почек с протеинурией	Ниже 50-го перцентилья

должен принимать эксперт по лечению артериальной гипертензии [2, 3, 21].

К настоящему времени выполнен ряд клинических исследований, в которых показано, что гипотензивные препараты основных классов эффективны для снижения артериального давления и дают минимальное количество побочных эффектов [22–29]. Дозировки основных лекарственных средств, используемых при лечении детей и подростков с артериальной гипертензией и рекомендуемых на основании результатов контролируемых рандомизированных исследований, представлены в табл. 2 [2, 3].

Существуют единичные исследования, в ходе которых сравнивалась эффективность препаратов разных классов, при этом не было выявлено существенных различий при использовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина [26, 27]. Длительные исследования по оценке безопасности гипотензивных средств и их влияния на развитие сердечно-сосудистых осложнений отсутствуют [28].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Наибольшее количество клинических исследований в детском возрасте проводилось с различными представителями класса ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Было продемонстрировано, что эналаприл, рамиприл, лизиноприл являются высокоэффективными, безопасными препаратами, приводят к снижению давления на 6–16 мм рт.ст., оказывают кардиопротективное действие и положительно влияют на функцию почек [26, 29, 30].

Одним из первых клинических рандомизированных исследований («трайлов»), посвященных применению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента для лечения артериальной гипертензии у детей, было исследование эналаприла. Использовались дозировки 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, так и диастолического артериального давления; вместе с тем крайне низкие дозировки 0,625 и 1,25 мг оказались неэффективными. Результаты исследования позволили рекомендовать применение препарата у детей уже с первых месяцев жизни [20].

Применение фозиноприла изучалось в ходе рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования продолжительностью 52 нед у детей старше 6 лет. Полученный эффект не зависел от дозы (0,1, 0,2 и 0,6 мг/кг). Установлено достоверное снижение систолического артериального давления при минимальных побочных эффектах [20]. Крайне важной следует считать возможность уменьшения гипертрофии левого желудочка на фоне терапии другим препаратом этого класса – рамиприлом [30].

Побочные эффекты при применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента встречались достаточно редко. Они были аналогичны таковым у взрослых пациентов и характеризовались гипотонией и головокружениями (в 1,7% случаев), головной болью (в 3%), гиперкалиемией, повышением содержания креатинина в крови, крайне редко – острым повреждением почек и ангионевротическими отеками, что опосредовано повышением уровня брадикинина [20]. Вместе с тем кашель у детей встречался гораздо реже, чем у взрослых пациентов [31]. В настоящее время ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента являются препаратами первого выбора в лечении артериальной гипертензии в детском и подростковом возрасте [2, 3, 20, 21]. Однако следует помнить о возможном тератогенном эффекте этих лекарственных средств, их применение у сексуально активных девочек-подростков возможно только на фоне безопасной и надежной контрацепции [2–4].

Блокаторы ангиотензиновых рецепторов. Наибольшее количество клинических рандомизированных исследований по лечению артериальной гипертензии у детей и подростков было посвящено оценке эффективности и безопасности применения блокаторов ангиотензиновых рецепторов. Препараты этого класса ингибируют вазоконстрикцию, уменьшают гипертрофию левого желудочка, снижают протеинурию и при этом хорошо переносятся пациентами. Показана эффективность лозартана [3, 26, 32], валсартана [22, 24, 33, 34], кандесартана [35], олмесартана [36], телмисартана [20] для снижения артериального давления (на 6–13 мм рт.ст.) у детей с артериальной гипертензией. Получены данные о возможном применении

Таблица 2. Рекомендуемые препараты для лечения артериальной гипертензии у детей* [2, 3]
 Table 2. Recommended drugs for the treatment of hypertension in children* [2, 3]

Класс лекарственных препаратов	Препарат	Стартовая доза (для приема внутрь)	Максимальная доза
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	Каптоприл (код АТХ: C09AA01)	Дети до 1 года – 0,05 мг/кг/прием 4 раза в сутки Старше 1 года – 0,5 мг/кг/прием 3 раза в сутки	6 мг/кг/сут
	Эналаприл (код АТХ: C09AA02)	С 1-го месяца жизни – 0,08 мг/кг/сут до 5 мг/сут (в 1 прием)	40 мг/сут
	Фозиноприл (код АТХ: C09AA09)	Старше 6 лет – 0,1 мг/кг/сут до 5 мг/сут Более 50 кг – 5 мг (в 1 прием)	От 0,6 мг/кг/сут до 40 мг/сут
	Лизиноприл (код АТХ: C09AA03)	Старше 6 лет – 0,07 мг/кг/сут до 5 мг/сут (в 1 прием)	0,6 мг/кг/сут до 40 мг/сут
	Рамиприл (код АТХ: C09AA05)	Старше 6 лет – 1,6 мг/м ² /сут (в 1 прием)	6 мг/м ² /сут
Блокаторы рецепторов ангиотензина	Лозартан (код АТХ: C09CA01)	Старше 6 лет – 0,7 мг/кг/сут до 50 мг (в 1 прием)	1,4 мг/кг/сут до 100 мг/сут
	Ирбесартан (код АТХ: C09CA04)	6–12 лет – 75 мг/сут Старше 13 лет – 150 мг/сут (в 1 прием)	6–12 лет – 150 мг/сут Старше 13 лет – 300 мг/сут (в 1 прием)
	Кандесартан (код АТХ: C09CA06)	1–5 лет – 0,02 мг/кг/сут До 50 кг – 4 мг/сут Более 50 кг – 8 мг/сут (в 1 прием)	0,4 мг/кг/сут до 16 мг/сут До 50 кг – 16 мг/сут Более 50 кг – 32 мг/сут
	Олмесартан	Старше 6 лет Менее 35 кг – 10 мг/сут Более 35 кг – 20 мг/сут (в 1 прием)	Старше 6 лет Менее 35 кг – 20 мг/сут Более 35 кг – 40 мг/сут (в 1 прием)
	Валсартан	Старше 6 лет – 1,3 мг/кг (в 1 прием)	Старше 6 лет 2,7 мг/кг до 160 мг/сут (в 1 прием)
Антагонисты кальциевых каналов (дигидропиридиновые)	Амлодипин (код АТХ: C08CA01)	1–5 лет – 0,1 мг/кг/сут (в 1 прием) Старше 6 лет – 2,5 мг/сут (в 1 прием)	1–5 лет – 0,6 мг/кг/сут до 5 мг/сут до 10 мг/сут
	Фелодипин (код АТХ: C08CA02)	Старше 6 лет – 2,5 мг/сут (в 1 прием)	10 мг/сут
	Нифедипин замедленного высвобождения (код АТХ: C08CA05)	0,25–0,50 мг/кг/сут (в 1–2 приема)	От 3 мг/кг до 120 мг/сут
Диуретики	Гидрохлоротиазид (код АТХ: C03AA03)	1,0 мг/кг/сут (в 1–2 приема)	2,0 мг/кг/сут до 37,5 мг/сут
	Хлорталидон (код АТХ: C03BA04)	0,3 мг/кг/сут (в 1 прием)	2 мг/кг/сут до 50 мг/сут
	Хлоротиазид (код АТХ: C03AA04)	10 мг/кг/сут (в 1–2 приема)	20 мг/кг/сут до 375 мг/сут (в 1–2 приема)
	Индапамид (код АТХ: C03BA11)	1,5 мг/сут (в 1 прием)	1,5 мг/сут

Применение. * – у детей с разрешения локального этического комитета медицинской организации, при наличии информированного согласия родителей и ребенка в возрасте старше 14 лет.

валсартана у детей с 6-месячного возраста, причем не выявлены различия при назначении низких и высоких доз [33]. Важным следует считать нефропротективное действие кандесартана, на фоне приема которого продемонстрировано снижение протеинурии [37]. Побочные эффекты при использовании блокаторов рецепторов ангиотензина регистрировались достаточ-

но редко: гипотония и головокружения – у 1,3% пациентов, головная боль – у 1,7%, гиперкалиемия – менее чем у 1% [20]. При назначении лекарственных средств этого класса необходимо избегать беременности у половозрелых девочек. В сравнительном исследовании применения эналаприла и лозартана [26], эналаприла и валсартана [34] для лечения артериальной

гипертензии была получена одинаковая степень снижения артериального давления.

Блокаторы кальциевых каналов (дигидропиридиновые). При лечении артериальной гипертензии у детей и подростков могут использоваться пролонгированные блокаторы кальциевых каналов, производные дигидропиридина (амлодипин, фелодипин, нифедипин замедленного высвобождения). Поведен ряд клинических исследований по назначению указанных лекарственных средств, имеются данные об их эффективности в основном у детей старше 6 лет. Так, продемонстрированы эффективность и безопасность амлодипина, установлено выраженное дозозависимое снижение систолического и диастолического артериального давления. Эффект не зависел от пола, расы, периода полового созревания; препарат хорошо переносился [25]. В исследовании, посвященном действию фелодипина, была показана меньшая степень снижения артериального давления, но препарат также хорошо переносился [38]. Основные побочные эффекты: головокружение, гиперемия лица, периферические отеки, желудочно-кишечные расстройства, сердцебиение, мышечная слабость, лабильность настроения. Особые показания к назначению блокаторов кальциевых каналов: метаболический синдром, гипертрофия левого желудочка. В связи с возможным влиянием амлодипина на эмоциональную сферу рекомендуется регулярная оценка эмоционального состояния и мышечного тонуса пациента.

Диуретики. Эти препараты используются для лечения артериальной гипертензии у детей и подростков в течение длительного времени, тем не менее у данной категории пациентов не проводилось рандомизированных клинических исследований с этими препаратами, за исключением эплеренона [39–41]. В исследовании, посвященном применению эплеренона в качестве монотерапии артериальной гипертензии, достоверное снижение артериального давления было выявлено только при приеме высоких доз препарата – более 50 мг. Как правило, диуретики назначают в комбинации с лекарственными препаратами из других групп (ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина, блокаторами кальциевых каналов). Тиазидные диуретики в качестве антигипертензивных средств применяют в низких дозах, высокие дозы не используют из-за возможности развития осложнений и побочных метаболических эффектов [40, 42]. Основные побочные эффекты: гипокалиемия, гиперурикемия, гиперлипидемия, гипергликемия, нарушение потенции у юношей, ортостатическая гипотония. В связи с возможностью возникновения побочных эффектов необходим ежемесячный контроль ЭКГ, уровня калия, глюкозы, липидов крови.

β-Адреноблокаторы. Ранее считалось, что β-адреноблокаторы являются основными препаратами для терапии артериальной гипертензии как у взрослых,

так и у детей [1, 4, 43]. Были показаны эффективность и безопасность метопролола сукцината для лечения гипертензии у детей и подростков [44]. Для лечения детей с ренальной артериальной гипертензией β-адреноблокаторы использовались даже в сочетании с мочегонными средствами [45]. Однако полученные в последнее время данные продемонстрировали, что применение β-адреноблокаторов ассоциируется с неблагоприятными метаболическими эффектами, в первую очередь со снижением толерантности к инсулину и появлением новых случаев сахарного диабета [5, 46]. В ходе последних рандомизированных исследований, проведенных у взрослых, было показано, что β-адреноблокаторы менее эффективны для устранения ремоделирования левого желудочка, утолщения интимы-медии и сосудистого ремоделирования по сравнению с блокаторами ангиотензиновых рецепторов и блокаторами кальциевых каналов [5, 47]. В настоящее время в связи с уточнением побочных эффектов этих препаратов их применение у детей и подростков ограничено [2, 3]. Нежелательным следует считать назначение β-адреноблокаторов в комбинации с мочегонными средствами, так как они способствуют развитию новых случаев сахарного диабета 2-го типа и предрасполагают к формированию метаболического синдрома [5]. Основным показанием к использованию β-адреноблокаторов у детей и подростков в настоящее время является выраженная тахикардия [2, 3]. Предпочтение следует отдавать препаратам длительного действия, дающими минимальные неблагоприятные метаболические эффекты (метопролол, бисопролол) [46]. Опыта применения воздействующих на α- и β-адренорецепторы неселективных адреноблокаторов (карведилол и небиволол), оказывающих вазодилатирующее действие и широко используемых для лечения артериальной гипертензии у взрослых пациентов, в детской практике нет.

Основные побочные эффекты: брадикардия, атриовентрикулярная блокада, депрессия, эмоциональная лабильность, бессонница, ухудшение памяти, утомляемость, бронхоспастические реакции, гипергликемия, инсулинорезистентность, гиперлипидемия, мышечная слабость, нарушение потенции у юношей. Противопоказаниями к назначению являются обструктивные заболевания легких, нарушения проводимости сердца, депрессия, гиперлипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия у спортсменов, физически активных пациентов и сексуально активных юношей. При назначении β-адреноблокаторов необходимы контроль за уровнем глюкозы, липидов в крови, регулярная оценка эмоционального состояния пациента и мышечного тонуса.

Возможности комбинированной терапии. В рекомендациях от 2018 г. подчеркивается, что для начала медикаментозного лечения артериальной гипертензии у взрослых пациентов целесообразно

сочетание двух препаратов (предпочтительно в виде фиксированной комбинации). Монотерапия рекомендуется только пациентам с артериальной гипертензией и низким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [6]. Комбинированная терапия обладает рядом преимуществ: потенцирование антигипертензивного эффекта; компенсация контррегуляторных механизмов, которые запускаются на начальном этапе лечения; уменьшение числа побочных эффектов и улучшение переносимости препаратов; более эффективное предотвращение поражения органов-мишеней и снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений; усиление органопротективного действия (улучшение почечного кровотока, экскреции натрия с мочой, повышение скорости клубочковой фильтрации, уменьшение микроальбуминурии). Комбинированная терапия позволяет использовать более низкие дозы препаратов, более экономична, а главное – заметно повышает приверженность к лечению. Вследствие этих преимуществ на фоне комбинированной терапии у взрослых чаще достигаются целевые уровни артериального давления (у 94% против 43% у детей) [5].

Наиболее часто используются фиксированные комбинации ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл + гипотиазид; периндоприл + индапамид) или блокаторов ангиотензиновых рецепторов с мочегонными (валсартан + гидрохлортиазид; телмисартан + гидрохлортиазид; азилсартана медоксомил + хлорталидон). Другой эффективной комбинацией является сочетание блокаторов кальциевых каналов с блокатором рецепторов ангиотензина или диуретиком. Примером таких фиксированных комбинаций могут быть: амлодипин + валсартан; амлодипин + лизиноприл; амлодипин + телмисартан. Эти комбинации метаболически нейтральны, могут использоваться при высоко/низкорениновых формах артериальной гипертензии, способствуют вазодилатации, оказывают натрийуретическое действие. К сожалению, до настоящего времени клинические рандомизированные исследования по применению фиксированных комбинаций в детской практике отсутствуют.

Резистентная артериальная гипертензия. Согласно современным представлениям артериальная гипертензия классифицируется как резистентная, если уровень артериального давления остается выше целевых значений, несмотря на прием 3 антигипертензивных препаратов из разных групп и более (в оптимальных дозах), один из которых – диуретик. Информация о распространенности резистентной артериальной гипертензии практически отсутствует даже у взрослых. По данным регистра, включающего 200 тыс. взрослых пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией, распространенность резистентной формы составляет 20% [48]. В детской практике резистентная артериальная гипертензия наиболее часто возникает на фоне симптоматических форм и развива-

ются на фоне следующих заболеваний: обструктивное апноэ во сне, первичный альдостеронизм (повышенное соотношение альдостерон/ренин), хроническая болезнь почек (при клиренсе креатинина <30 мл/мин), вазоренальная артериальная гипертензия на фоне стеноза почечной артерии, феохромоцитомы, синдром Кушинга, коарктация аорты. Кроме того, существуют моногенные формы артериальной гипертензии. Крайне важно своевременно диагностировать непосредственную причину гипертензии.

Тактика лечения резистентной артериальной гипертензии у детей аналогична таковой у взрослых. Результаты исследований, проведенных в последние годы, свидетельствуют, что высокоэффективно подключение спиронолактона в составе комбинированной терапии из 3 групп гипотензивных препаратов (блокаторы кальциевых каналов + блокаторы рецепторов ангиотензина или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента + диуретик) [2, 49–51].

Для лечения резистентной артериальной гипертензии на фоне гиперреактивности симпатико-адреналовой системы у взрослых пациентов часто используются блокаторы имидазолиновых рецепторов (моксонидин). Назначение препарата способствует снижению систолического давления на 20 мм рт.ст. и диастолического – на 10 мм рт.ст., ведет к обратному развитию гипертрофии левого желудочка. Препарат дает благоприятный метаболический эффект, уменьшая инсулинорезистентность, повышая толерантность к глюкозе, нормализует показатели липидного обмена. Гипотензивный эффект увеличивается при сочетании с диуретиками [51]. До настоящего времени рандомизированных контролируемых исследований по применению препарата у детей не проводилось.

Тактика ведения пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией с частыми гипертоническими кризами также может включать назначение неселективных адреноблокаторов, воздействующих на α - и β -адренорецепторы (карведилол, лабетолол) [2, 3]. Для лечения больных с феохромоцитомой при подготовке к хирургическому удалению опухоли могут использоваться неселективные α -адреноблокаторы ($\alpha_1 + \alpha_2$), такие как феноксibenзамин, пироксан, вызывающие длительную блокаду α -адренорецепторов. Однако их прием сопровождается побочными эффектами (тахикардия, аритмии). Селективные α_1 -адреноблокаторы (доксазозин) оказывают пролонгированное действие, могут применяться 1 раз в день [2].

Лечение артериальной гипертензии в особых группах пациентов

Артериальная гипертензия у пациентов с хронической болезнью почек и протеинурией способствует прогрессированию основного заболевания. Очень часто у больных с хронической патологией почек артериальная гипертензия лучше выявляется по данным суточного мониторинга артериального

давления, чем в результате его однократного измерения. В большинстве рандомизированных исследований было показано, что назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина способствует не только нормализации артериального давления, но и уменьшению протеинурии [26, 30, 32, 37].

Для лечения артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа должны использоваться ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы ангиотензиновых рецепторов. При этом рекомендуется раннее назначение гипотензивной терапии для профилактики патологии почек и сосудистых нарушений [52].

Сочетание артериальной гипертензии и дислипидемии может способствовать раннему развитию субклинического атеросклероза [53–55]. В этом случае при лечении гипертензии должны применяться только метаболически нейтральные препараты: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, реже блокаторы кальциевых каналов [55].

Заключение

Распространенность артериальной гипертензии среди детей и подростков продолжает увеличиваться. Существует высокий риск сохранения у взрослого артериальной гипертензии, дебютировавшей в детстве. Артериальная гипертензия, возникшая в детстве, может приводить к изменениям в органах мишенях, что диктует необходимость ее своевременного лечения.

Общие принципы ведения детей и подростков с артериальной гипертензией включают следующие положения. При выявлении у ребенка или подростка высокого нормального артериального давления медикаментозная терапия не проводится. Рекомендуется немедикаментозное лечение и наблюдение.

При выявлении у ребенка или подростка артериальной гипертензии 1-й степени низкого риска медикаментозная терапия назначается при неэффективности в течение 6–12 мес немедикаментозного лечения.

При выявлении у ребенка или подростка артериальной гипертензии 1-й степени высокого риска (сочетание с дислипидемией, нарушением толерантности к углеводам, ожирением, изменениями в органах-мишенях) или артериальной гипертензии 2-й степени медикаментозное лечение назначается одновременно с немедикаментозной терапией. Перед началом медикаментозного лечения желательно проведение суточного мониторирования артериального давления для исключения гипертензии «белового халата» и верификации лабильного или стабильного варианта артериальной гипертензии. Гипотензивная терапия показана при стабильной артериальной гипертензии, при лабильном варианте целесообразно продолжить немедикаментозную терапию.

Выбор препарата осуществляется с учетом индивидуальных особенностей пациента, возраста, сопутствующих заболеваний (ожирение, сахарный диабет, состояние вегетативной нервной системы, гипертрофия миокарда левого желудочка, функциональное состояние почек и др.). В настоящее время ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина являются препаратами первого выбора в лечении артериальной гипертензии в детском и подростковом возрасте. Лечение начинают с минимальной дозы и только одним лекарственным препаратом, чтобы уменьшить возможные побочные эффекты. Если отмечается недостаточный гипотензивный эффект при хорошей переносимости препарата, целесообразно увеличить его дозировку. В отсутствие гипотензивного эффекта или при плохой переносимости лекарственного средства проводится замена на препарат другого класса.

Желательно использовать препараты длительного действия, обеспечивающие контроль артериального давления в течение 24 ч при однократном приеме. При неэффективности монотерапии назначается комбинированная терапия с учетом оптимального сочетания. Наиболее эффективна комбинация ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов кальциевых каналов с мочегонными средствами (тиазидные или тиазидоподобные диуретики). Оценка эффективности гипотензивных препаратов проводится через 8–12 нед от начала лечения. Оптимальная продолжительность медикаментозной терапии определяется индивидуально в каждом конкретном случае: минимальная продолжительность — 3 мес, предпочтительная — 6–12 мес. При адекватно подобранной терапии после 3 мес непрерывного лечения возможно постепенное снижение дозы препарата вплоть до полной его отмены с продолжением немедикаментозного лечения при стабильно нормальном артериальном давлении. Контроль эффективности немедикаментозного лечения осуществляется 1 раз в 3 мес.

Результаты последних рандомизированных контролируемых исследований, проведенных в США, Канаде, странах Европы, позволили расширить показания к использованию в педиатрии основных групп гипотензивных лекарственных средств, применяемых у взрослых. Назрела необходимость создания новых российских рекомендаций по лечению артериальной гипертензии у детей и подростков. Очень важный аспект — вывод этих препаратов из категории «out of label», т.е. внесение соответствующих изменений в инструкции по применению. Необходимо продолжить проспективные исследования для оценки длительного эффекта гипотензивных препаратов на уровень артериального давления, изменения в органах-мишенях и сопутствующие метаболические нарушения, влияющие на риск развития сердечно-сосудистой патологии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114 (2 suppl): 555–576.
2. Flynn J.T., Kaelber D.C., Baker-Smith C.M., Blowey D., Carroll A.E., Daniels S.R. et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2017; 140(3): e20171904. DOI: 10.1542/peds.2017-1904
3. Lurbea E., Agabiti-Roseic E., Cruickshank J.K., Dominiczake A., Erdinef S., Hirthg A. et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 2016; 34(10): 1887–1920. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001039
4. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8(4): приложение 1: 1–32. [Diagnosis, treatment and prevention of hypertension in children and adolescents. Russian recommendations (second revision). *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2009; 8(4): Suppl 1: 1–32. (in Russ)]
5. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 1–98. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
6. Nerenberg K.A., Zarnke K.B., Leung A.A., Dasgupta K., Butalia S., McBrien K. Hypertension Canada's 2018 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Can J Cardiol* 2018; 34(5): 506–525. DOI: 10.1016/j.cjca.2018.02.022
7. Rapsomaniki E., Timmis A., George J., Pujades-Rodriguez M., Shah A.D., Denaxas S. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet* 2014; 383: 1899–1911. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60685-11
8. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and metaregression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014; 32: 2285–2295.
9. Theodore R.F., Broadbent J., Nagin D., Ambler A., Hogan S., Ramrakha S. et al. Childhood to early-midlife systolic blood pressure trajectories: early-life predictors, effect modifiers, and adult cardiovascular outcomes. *Hypertension* 2015; 66(6): 1108–1115. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05831
10. Torrance B., McGuire K.A., Lewanczuk R., McGavock J. Overweight, physical activity and high blood pressure in children: a review of the literature. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3(1): 139–149.
11. Farpour-Lambert N.J., Aggoun Y., Marchand L.M., Martin X.E., Herrmann F.R., Beghetti M. Physical activity reduces systemic blood pressure and improves early markers of atherosclerosis in pre-pubertal obese children. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(25): 2396–2406. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.08.030
12. Kelley G.A., Kelley K.S., Tran Z.V. The effects of exercise on resting blood pressure in children and adolescents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Cardiol* 2003; 6(1): 8–16.
13. Tompkins C.L., Moran K., Freedom S., Brock D.W. Physical activity-induced improvements in markers of insulin resistance in overweight and obese children and adolescents. *Curr Diabetes Rev* 2011; 7(3): 164–170.
14. Damasceno M.M., de Araújo M.F., de Freitas R.W., de Almeida P.C., Zanetti M.L. The association between blood pressure in adolescents and the consumption of fruits, vegetables and fruit juice – an exploratory study. *J Clin Nurs* 2011; 20(11–12): 1553–1560. DOI: 10.1111/j.1365-2702.2010.03608.x
15. Moore L.L., Bradlee M.L., Singer M.R., Qureshi M.M., Buendia J.R., Daniels S.R. Dietary approaches to stop hypertension (DASH) eating pattern and risk of elevated blood pressure in adolescent girls. *Br J Nutr* 2012; 108(9): 1678–1685. DOI: 10.1017/S000711451100715X
16. Saneei P., Hashemipour M., Kelishadi R., Rajaei S., Esmailzadeh A. Effects of recommendations to follow the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet v. usual dietary advice on childhood metabolic syndrome: a randomized cross-over clinical trial. *Br J Nutr* 2013; 110(12): 2250–2259. DOI: 10.1017/S0007114513001724
17. Yang Q., Zhang Z., Kuklina E.V., Fang J., Ayala C., Hong Y. et al. Sodium intake and blood pressure among US children and adolescents. *Pediatrics* 2012; 130(4): 611–619. DOI: 10.1542/peds.2011-3870
18. Resnicow K., McMaster F., Bocian A., Harris D., Zhou Y., Sneltselaar L. et al. Motivational interviewing and dietary counseling for obesity in primary care: an RCT. *Pediatrics* 2015; 135(4): 649–657. DOI: 10.1542/peds.2014-1880
19. Broccoli S., Davoli A.M., Bonvicini L., Fabbri A., Ferrari E., Montagna G. et al. Motivational interviewing to treat overweight children: 24-month follow-up of a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2016; 137(1): e20151979. DOI: 10.1542/peds.2015-1979
20. Chu P.Y., Campbell M.J., Miller S.G., Hill K.D. Anti-hypertensive drugs in children and adolescents. *World J Cardiol* 2014; 6: 234–244. DOI: 10.4330/wjc.v6.i5.234
21. Dionne J.M., Harris K.C., Benoit G., Feber J., Poirier L., Cloutier L. et al. Hypertension Canada's 2017 Guidelines for the Diagnosis, Assessment, Prevention, and Treatment of Pediatric Hypertension. *Can J Cardiol* 2017; 33(5): 557–688. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.03.007
22. Croxtall J.D. Valsartan in children and adolescents with hypertension. *Paediatr Drugs* 2012; 14(3): 201–207. DOI: 10.2165/11208990-000000000-00000
23. Wühl E., Trivelli A., Picca S., Litwin M., Peco-Antic A., Zurowska A. et al.; ESCAPE Trial Group. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 2009; 361(17): 1639–1650. DOI: 10.1056/NEJMoa0902066
24. Wells T., Blumer J., Meyers K.E. Valsartan Pediatric Hypertension Study Group. Effectiveness and safety of valsartan in children aged 6 to 16 years with hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13(5): 357–365. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2011.00432
25. Flynn J.T., Newburger J.W., Daniels S.R., Sanders S.P., Portman R.J., Hogg R.J. et al.; PATH-1 Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of amlodipine in children with hypertension. *J Pediatr* 2004; 145(3): 353–359.
26. Webb N.J., Shahinfar S., Wells T.G., Massaad R., Gleim G.W., Santoro E.P. et al. Losartan and enalapril are comparable in reducing proteinuria in children. *Kidney Int* 2012; 82(7): 819–826. DOI: 10.1038/ki.2012.210
27. Gartenmann A.C., Fossali E., von Vigier R.O., Simonetti G., Schmidtko J., Edefonti A. et al. Better renoprotective effect of angiotensin II antagonist compared to dihydropyridine calcium channel blocker in childhood. *Kidney Int* 2003; 64(4): 1450–1454.
28. Flynn J.T. Efficacy and safety of prolonged amlodipine treatment in hypertensive children. *Pediatr Nephrol* 2005; 20(5):631–635.
29. Soffer B., Zhang Z., Miller K. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of lisinopril for children with hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 795–800. DOI: 10.1016/S0895-7061(03)00900-2
30. Seeman T., Gilik J., Vondrak K., Simková E., Flögelová H., Hladíková M. et al. Regression of left-ventricular hypertrophy in children and adolescents with hypertension during Ramipril monotherapy. *Am J Hypertens* 2007; 20: 990–996.

31. Baker-Smith C.M., Benjamin D.K., Califf R.M. Cough in pediatric patients receiving angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy or angiotensin receptor blocker therapy in randomized controlled trials. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87: 668–671. DOI: 10.1038/clpt.2009.231
32. Shahinfar S., Cano F., Soffer B.A., Ahmed T., Santoro E.P., Zhang Z. et al. A double-blind, dose-response study of losartan in hypertensive children. *Am J Hypertens* 2005; 18 (2, pt 1): 183–190.
33. Schaefer F., Coppo R., Bagga A., Senguttuvan P., Schlosshauer R., Zhang Y. et al. Efficacy and safety of valsartan in hypertensive children 6 months to 5 years of age. *J Hypertens* 2013; 31(5): 993–1000. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32835f5721
34. Schaefer F., Litwin M., Zachwieja J., Zurowska A., Turi S., Grosso A. et al. Efficacy and safety of valsartan compared to enalapril in hypertensive children: a 12-week, randomized, double-blind, parallel-group study. *J Hypertens* 2011; 29(12): 2484–2490. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834c625c
35. Trachtman H., Hainer J.W., Sugg J. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of candesartan cilexetil in hypertensive children aged 6 to 17 years. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10: 743–750. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2008.00022
36. Hazan L., Hernández Rodríguez O.A., Bhorat A.E., Miyazaki K., Tao B., Heyrman R. et al. Assessment of Efficacy an Olmesartan in Pediatric Hypertension Study Group. A double-blind, dose-response study of the efficacy and safety of olmesartan medoxomil in children and adolescents with hypertension. *Hypertension* 2010; 55(6): 1323–1330. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.147702
37. Simonett G.D., von Vigier R.O., Konrad M., Rizzi M., Fossali E., Bianchetti M.G. Candesartan cilexetil in children with hypertension or proteinuria: preliminary data. *Pediatr Nephrol* 2006; 21(10): 1480–1482.
38. Trachtman H., Frank R., Mahan J.D., Portman R., Restaino I., Mator T.K. et al. Clinical trial of extended release felodipine in pediatric essential hypertension. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 548–553. DOI: 10.1007/s00467-003-1134-0
39. Sica D.A., Carter B., Cushman W., Hamm L. Thiazide and loop diuretics. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13: 639–643. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2011.00512
40. Karnes J.H., Cooper-DeHoff R.M. Antihypertensive medications: benefits of blood pressure lowering and hazards of metabolic effects. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7: 689–702. DOI: 10.1586/erc.09.31
41. Li J.S., Flynn J.T., Portman R., Davis I., Ogawa M., Shi H. et al. The efficacy and safety of the novel aldosterone antagonist eplerenone in children with hypertension: a randomized, double-blind, dose-response study. *J Pediatr* 2010; 157(2): 282–287. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.02.042
42. Meyers R.S., Siu A. Pharmacotherapy review of chronic pediatric hypertension. *Clin Ther* 2011; 33: 1331–1356. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.09.003
43. Poirier L., Lacourcière Y. The evolving role of β -adrenergic receptor blockers in managing hypertension. *Can J Cardiol* 2012; 28: 334–340. DOI: 10.1016/j.cjca.2012.04.001
44. Batisky D.L., Sorof J.M., Sugg J., Llewellyn M., Klibaner M., Hainer J.W., et al. Efficacy and safety of extended release metoprolol succinate in hypertensive children 6 to 16 years of age: a clinical trial experience. *J Pediatr* 2007; 150(2): 134–139. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.09.034
45. Sorof J.M., Cargo P., Graepel J., Humphrey D., King E., Rolf C. et al. β -blocker/thiazide combination for treatment of hypertensive children: a randomized double-blind, placebo controlled trial. *Pediatr Nephrol* 2002; 17(5): 345–350. DOI: 10.1007/s00467-002-0851-0
46. Poirier L., Tobe S.W. Contemporary use of beta-blocker: clinical relevance of subclassification. *Can J Cardiol* 2014; 30: S9–15. DOI: 10.1016/j.cjca.2013.12.001
47. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Bohm M. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–2219. DOI: 10.1093/eurheartj/eh151
48. Daugherty S.L., Powers J.D., Magid D.J., Tavel H.M., Masoudi F.A., Margolis K.L. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012; 125: 1635–1642. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064
49. Narayan H., Webb D.J. New evidence supporting the use of mineralocorticoid receptor blockers in drug-resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2016; 18(5): 34. DOI: 10.1007/s11906-016-0643-8
50. Williams B., MacDonald T.M., Morant S., Webb D., Sever P., McInnes G. et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment of drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015; 386(10008): 2059–2068. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00257-3
51. White W.B., Turner J.R., Sica D.A. Detection, evaluation, and treatment of severe and resistant hypertension: proceedings from an American Society of Hypertension Interactive forum held in Bethesda, MD, U.S.A., 2013. *J Am Soc Hypertens* 2014; 8(10): 743–757. DOI: 10.1016/j.jash.2014.06.005
52. Redwine K., Howard L., Simpson P., Li S.H., Yan K., James L. et al. Effect of placebo on ambulatory blood pressure monitoring in children. *Pediatr Nephrol* 2012; 27(10): 1937–1942. DOI: 10.1007/s00467-012-2191-z
53. Juhola J., Magnussen C.G., Berenson G.S., Venn A., Burns T.L., Sabin M.A. et al. Combined effects of child and adult elevated blood pressure on subclinical atherosclerosis: the International Childhood Cardiovascular Cohort Consortium. *Circulation* 2013; 128: 217–224. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001614
54. Urbina E.M., Williams R.V., Alpert B.S., Collins R.T., Daniels S.R., Hayman L. et al. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2009; 54(5): 919–950. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.192639
55. Martino F., Puddu P.E., Pannarale G., Colantoni C., Martino E., Zanoni C. et al. Hypertension in children and adolescents attending a lipid clinic. *Eur J Pediatr* 2013; 172(12): 1573–1579. DOI: 10.1007/s00431-013-2082-8

Поступила: 19.12.18

Received on: 2018.12.19

Конфликт интересов:

Conflict of interest:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.