

Обзор

Лекарственно-индуцированная артериальная гипертензия

О.Д. Остроумова^{1,2}, М.И. Куликова¹¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия✉ ostroumova.olga@mail.ru**Аннотация**

Данный обзор посвящен проблеме лекарственно-индуцированной артериальной гипертензии (АГ). В нем обобщены литературные данные о лекарственных средствах и веществах, которые могут повышать артериальное давление, рассматриваются механизмы их гипертензивного действия. Многие классы лекарственных средств, такие как стероиды, нестероидные противовоспалительные препараты, симпатомиметики, иммунодепрессанты, оральные контрацептивы, антидепрессанты, эритропоэтин и другие, могут вызывать лабильное или стойкое повышение артериального давления, стать причиной неконтролируемой АГ, уменьшать эффективность антигипертензивных препаратов. Развитие лекарственно-индуцированной АГ реализуется посредством ряда патофизиологических механизмов: задержка натрия с последующим увеличением объема циркулирующей крови, активация симпатической нервной системы, прямое воздействие на гладкую мускулатуру артериол, существуют и другие, не до конца изученные механизмы. Лекарственно-индуцированная АГ может также являться результатом фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия лекарственных средств. Подозревать наличие лекарственно-индуцированной АГ, в первую очередь, следует у лиц с впервые диагностированной АГ, а также у пациентов, ранее имевших хорошо контролируруемую АГ (стабильные целевые цифры артериального давления – АД) при возникновении у них эпизодов необъяснимого повышения АД без четкой взаимосвязи с физической или психоэмоциональной нагрузкой. Очень важен правильно собранный анамнез с фокусом на тщательную оценку принимаемых пациентом лекарственных средств, особенно вновь назначенных, а также купленных в аптеке самостоятельно, в том числе безрецептурных, это позволит избежать лишних и/или дорогостоящих исследований и ненужных назначений дополнительных антигипертензивных препаратов. В статье приведены меры по профилактике и коррекции лекарственно-индуцированной АГ. Назначение врачом новых лекарственных средств пациентам, получающим антигипертензивную терапию, в обязательном порядке должно учитывать их влияние на риск развития лекарственно-индуцированной АГ. Назначения препаратов, вызывающих повышение АД, следует либо избегать, либо, в том случае, если альтернативные схемы лечения невозможны, обязателен строгий контроль уровня АД у пациента (включая метод домашнего мониторинга АД) и, при необходимости, коррекция проводимой антигипертензивной терапии. При отмене лекарственного средства, вызывающего лекарственно-индуцированную АГ, АД возвращается к исходному значению, что является доказательством ятрогенной причины АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лекарственно-индуцированная артериальная гипертензия, вторичная артериальная гипертензия, лекарственные средства.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Куликова М.И. Лекарственно-индуцированная артериальная гипертензия. Системные гипертензии. 2019; 16 (2): 32–41.
DOI: 10.26442/2075082X.2019.2.180164

Drug-induced arterial hypertension

[Review]

Olga D. Ostroumova^{1,2}, Mariia I. Kulikova¹¹A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia✉ ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Ostroumova O.D., Kulikova M.I. Drug-induced arterial hypertension.

Systemic Hypertension. 2019; 16 (2): 32–41.

DOI: 10.26442/2075082X.2019.2.180164

Abstract

This review is devoted to the problem of drug-induced hypertension (H). It summarizes the literature data on drugs and substances that can increase blood pressure, discusses the mechanisms of their hypertensive action. Many classes of drugs such as steroids, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, sympathomimetics, immunosuppressants, oral contraceptives, antidepressants, erythropoietin, etc. can cause episodic or persistent increase in blood pressure, cause uncontrolled hypertension, reduce the effectiveness of antihypertensive drugs. The development of drug-induced hypertension is realized through a number of pathophysiological mechanisms: sodium retention with subsequent increase in the volume of circulating blood, activation of the sympathetic nervous system, direct effect on the smooth muscles of arterioles, there are other, not fully studied mechanisms. Drug-induced H may also be the result of pharmacokinetic or pharmacodynamic drug interactions. To suspect the presence of drug-induced hypertension, in the first place, should be in persons with newly diagnosed hypertension, as well as in patients who previously had a well-controlled hypertension (stable target blood pressure – BP levels) when they have episodes of unexplained increase in BP without a clear relationship with physical or psycho-emotional stress. It is very important to have a properly collected history with a focus on a thorough assessment of the medicines taken by the patient, especially newly prescribed, as well as those purchased at the pharmacy independently, including over-the-counter, this will avoid unnecessary and/or expensive studies and unnecessary prescriptions of additional antihypertensive drugs. The article presents these measures for the prevention and correction of drug-induced H. The appointment of new drugs by a doctor to patients receiving antihypertensive therapy should necessarily take into account their impact on the risk of drug-induced hypertension. Prescribing drugs that cause an increase in BP levels should either be avoided or, if alternative treatment regimens are not possible, strict control of the patient's BP level (including the method of home monitoring of BP) and, if necessary, the correction of antihypertensive therapy. When canceling a drug that causes drug-induced hypertension, BP returns to its original level, which is proof of the iatrogenic cause of hypertension.

Key words: arterial hypertension, drug-induced hypertension, secondary arterial hypertension, drugs.

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) за последние годы заметно выросла, и в будущем ее рост продолжится, в первую очередь, благодаря увеличению средней продолжительности жизни, а также в связи с увеличением числа пациентов с ожирением, что является одним из главных факторов риска повышения артериального давления (АД) [1].

Одной из основных причин вторичной АГ, зачастую игнорируемой, поскольку врачи о ней практически не информированы, является медикаментозно-индуцированная (лекарственная) АГ, поскольку некоторые лекарственные средства (ЛС) в силу разных механизмов повышают АД. У лиц с изначально нормальным АД, без АГ, это может быть причиной развития вторичной АГ. У пациентов же, страдающих эссенциальной АГ (гипертонической болезнью), они являются недооцениваемой причиной недостижения целевого уровня АД, снижения эффектов антигипертензивной терапии вплоть до развития рефрактерной АГ, провоцируют непредвиденное повышение АД [1].

Эти препараты могут быть как безрецептурными, т.е. свободно продаваться в аптеках, так и рецептурными, назначенными врачом для острых или хронических заболеваний. Наиболее часто лекарственно-индуцируемую АГ вызывают стероиды, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), симпатомиметические препараты, стимуляторы деятельности центральной нервной системы (ЦНС) – алкоголь, амфетамин, другие терапевтические препараты (сIBUTРАМИН, противорвотные препараты, физостигмин, леводоба, лефлуномид, гормон роста, гормоны щитовидной железы, рекомбинантный человеческий эритропоэтин), антидепрессанты, иммуносупрессоры, антиангиогенные препараты, анестетики, тяжелые металлы, токсины и даже некоторые пищевые добавки (женьшень, лакрица и др.) [2, 3]. ЛС, вызывающие лекарственно-индуцированную АГ, механизмы их гипертензивного действия и меры по профилактике и коррекции суммированы в таблице.

Назначение врачом новых ЛС пациентам, получающим антигипертензивную терапию, в обязательном порядке должно

ЛС, вызывающие лекарственно-индуцированную АГ Medicine remedies that cause drug-induced arterial hypertension			
Группа ЛС	Механизм повышения АД	Группы АГП, эффект которых может уменьшаться	Меры по профилактике лекарственно-индуцированной АГ и/или ее коррекции
НПВП	Ингибирование синтеза ПГЕ ₂ и ПГ ₂ , натрийуретический эффект с последующей задержкой жидкости и увеличением ОЦК	ИАПФ, БРА, ПИР, β-АБ, диуретики	При необходимости применения – максимальное снижение доз и продолжительности приема; применение антагонистов кальция в качестве АГП, рассмотреть возможность повышения дозы ИАПФ и БРА на время приема НПВП, тщательный контроль АД
Кортикостероиды	Увеличение ОЦК путем задержки натрия и воды – «объемзависимый» механизм повышения АД, увеличение сердечного выброса и периферического сопротивления, повышение чувствительности сосудов к катехоламинам (из-за прямого действия препаратов на сосудистую стенку), увеличение синтеза ангиотензина II и уменьшение синтеза оксида азота	ИАПФ, БРА ПИР, β-АБ	При необходимости применения – максимальное снижение доз и продолжительности приема; применение АГП, тщательный контроль АД Рассмотреть назначение диуретиков
Половые гормоны			
<i>Эстроген</i>	1. Увеличение ОЦК путем задержки натрия и воды благодаря действию на минералокортикоидные рецепторы 2. Повышение концентраций ангиотензиногена 3. Стимулирующее влияние на сердечную мышцу (увеличение ударного и минутного объема)	ИАПФ, БРА, ПИР, β-АБ, диуретики	При применении с целью контрацепции – переход на другой метод контрацепции; при необходимости применения – низкодозовые комбинации и возможность совместного приема с АГП, тщательный контроль АД
<i>Прогестерон</i>	Могут являться стимуляторами пролиферации эндотелия сосудов, в больших дозах оказывают сосудосуживающий эффект, подавляют эндотелийзависимый вазодилатирующий эффект эстрогенов	<i>При приеме больших доз прогестерона:</i> ИАПФ, БРА, ПИР, β-АБ, диуретики	
Адреномиметики прямого и непрямого действия	Действие на адренергические рецепторы путем ингибирования фосфодиэстеразы; ингибирование обратного захвата катехоламинов; ингибирование разрушения катехоламинов; потенцирование действия веществ, которые могут самостоятельно повышать выброс катехоламинов		При необходимости применения – максимальное снижение доз и продолжительности приема; применение α-АБ или α-β-АБ, вазодилаторов; осторожность в отношении возможного повышения АД при приеме локальных противоотечных препаратов для слизистой носа, некоторых сиропов, капель для глаз, препаратов от кашля, имеющих в составе компоненты с симпатомиметической активностью; контроль АД при приеме ряда антидепрессантов, нейролептиков, наркотических веществ; контроль сопутствующего употребления продуктов питания, содержащих тирамин; применение α-АБ или α-β-АБ
Иммуносупрессанты (циклоsporин)	Повышение почечной вазоконстрикции, объемзависимая гипертензия	ИАПФ, БРА, ПИР, β-АБ, диуретики	Ограничить прием или сменить терапию на такролимус. Эффективно применение антагонистов кальция
ЛС, стимулирующие ЦНС			
Алкоголь	Повышение симпатической активности и активация РААС (нарушения электролитного состава крови); повышение количества внутриклеточного кальция; гиперсекреция кортизола; нарушение активности барорецепторов	Все группы АГП	Ограничить прием
Амфетамин	Гиперсимпатикотония		Запрет приема
Кокаин	Нарушение обратного захвата моноаминов		Запрет приема
Антидепрессанты	Блокада распада моноаминов или блокада обратного нейронального захвата		α-АБ или α-β-АБ
Пищевые добавки: махуан, женьшень, витамины, лакрица	Инактивация фермента аминоксидазы и пирокатехин метилтрансферазы, как следствие, стабилизация адреналина и норадреналина и сужение периферических сосудов с последующим повышением АД (ингибирование деградации катехоламинов); ингибирование 11β-гидроксилазы – псевдогиперальдостеронизм; мягкая симпатомиметическая активность	ИАПФ, БРА, ПИР, β-АБ, диуретики (эффекты этих препаратов будут снижаться при ингибировании 11β-гидроксилазы, правда, это вряд ли вызовет значимое повышение АД)	Ограничить прием

Продолжение таблицы. ЛС, вызывающие лекарственно-индуцированную АГ
Continuation of table. Medicine remedies that cause drug-induced arterial hypertension

АГП			
Диуретики	Стимуляция продукции ренина	ИАПФ, БРА, ПИР, β-АБ, диуретики	Комбинация с ИАПФ, БРА, ПИР. Избегать гиповолемии при приеме диуретиков
Отмена клонидина	Приводит к быстрому возобновлению продукции катехоламинов, которая была подавлена во время приема клонидина		Постепенная отмена препарата (со снижением дозы)
Отмена β-АБ	Нарушение регуляции β-рецепторов		Постепенная отмена препарата (со снижением дозы)
Анестетики			
Кетамин	Повышает резистентность сосудов		Препараты центрального действия или α-АБ
Десфлюран	Симпатомиметическое действие		Уменьшение дозы или отмена препарата
Разные ЛС			
Алкалоиды спорыньи: бромокриптин	Вазоконстрикция в связи с повышением внутриклеточного содержания кальция		Уменьшение дозы или отмена препарата
Сибутрамин	Ингибирует обратный захват серотонина и норадреналина		Уменьшение дозы или отмена препарата
Глюкагон	Симпатомиметическое действие		α-АБ, α-β-АБ или клонидин
Физостигмин	Симпатомиметическое действие		Уменьшение дозы
Йохимбин	Селективно блокирует пресинаптические α ₂ -адренорецепторы. В больших дозах способен блокировать постсинаптические адренорецепторы		Уменьшение дозы
Гормон роста (передозировка)	Увеличение ОЦК, прямое воздействие на почки, повышение симпатической активности, изменение комплаенса артерий, стимуляция роста гладкомышечных клеток, инсулинорезистентность и ночное апноэ		При необходимости применения – максимальное снижение доз и продолжительности приема; применение любой группы АГП с тщательным контролем АД
Тиреоидные гормоны	Повышают чувствительность тканей к катехоламинам		При необходимости приема – комбинации с α-АБ или α-β-АБ

учитывать их влияние на риск развития лекарственно-индуцированной АГ. Назначения препаратов, вызывающих повышение АД, следует либо избегать, либо, в том случае, если альтернативные схемы лечения невозможны, обязательен строгий контроль уровня АД у пациента (включая метод домашнего мониторинга АД) и, при необходимости, коррекция проводимой антигипертензивной терапии.

Возросший интерес к проблеме лекарственно-индуцированной АГ, большую значимость этой проблемы для реальной клинической практики отражает и появление в новых европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ 2018 г. специального раздела, посвященного данному вопросу [1].

Развитие лекарственно-индуцированной АГ реализуется посредством ряда патофизиологических механизмов: задержка натрия с последующим увеличением объема циркулирующей крови (ОЦК), активация симпатической нервной системы, прямое воздействие на гладкую мускулатуру артериол, существуют и другие, не до конца изученные механизмы [2]. Лекарственно-индуцированная АГ может также являться результатом фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия [2]. Подозревать наличие лекарственно-индуцированной АГ, в первую очередь, следует у лиц с впервые диагностированной АГ, а также у пациентов, ранее имевших хорошо контролируемую АГ (стабильные целевые цифры АД) при возникновении у них эпизодов необъяснимого повышения АД (без четкой взаимосвязи с физической или психоэмоциональной нагрузкой). Очень важен правильно собранный анамнез с фокусом на тщательную оценку принимаемых пациентом ЛС, особенно вновь назначенных, а также купленных в аптеке самостоятельно, в том числе безрецептурных, это позволит избежать лишних и/или дорогостоящих исследований и ненужных назначений дополнительных антигипертензивных ЛС. При отмене ЛС, вызывающего лекарственно-индуцированную АГ, АД возвращается к исход-

ным значением, что является доказательством ятрогенной причины АГ. Острое повышение АД после начала лечения определенными препаратами обычно сопровождается появлением клинических симптомов – головных болей, тошноты, головокружений, помутнения зрения, тревожности, являющийся диспноэ, болей в грудной клетке. Имеются данные, что симптоматика более выражена у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), а также с «предгипертензией» [2].

Рассмотрим отдельные ЛС, обуславливающие развитие лекарственно-индуцированной АГ

Кортикостероиды

Несмотря на то что АГ развивается у 70–80% пациентов с синдромом Кушинга, только у 15–20% АГ становится побочным эффектом терапии высокими дозами синтетических кортикостероидов, обладающих меньшей минералокортикоидной активностью по сравнению с кортизолом [4, 5]. У здоровых людей инфузия кортизола в течение нескольких дней или же пероральное введение дексаметазона приводит к повышению систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) прямо пропорционально вводимым дозам [6–8]. Это доказывает, что гипертензивный эффект кортикостероидов дозозависим. Механизм данного явления мультифакториален: кортикостероиды увеличивают ОЦК (задержка натрия и воды, так называемый объемзависимый механизм повышения АД), увеличивают сердечный выброс и периферическое сопротивление [2, 9]. Кроме того, они повышают чувствительность сосудов к катехоламинам благодаря прямому действию препаратов на сосудистую стенку [8]. Они также увеличивают синтез ангиотензина II и уменьшают синтез оксида азота [2, 9]. Наиболее выражена задержка жидкости на фоне приема флудрокортизона или гидрокортизона – кортикостероидов

со значительной минералокортикоидной активностью [10]. Более того, флуоропреднизолон и 9 α -флуорокортизол обладают значительной минералокортикоидной активностью, чаще всего они способствуют появлению клинической картины псевдогиперальдостеронизма (повышение содержания натрия в крови и повышение АД, гипокалиемический метаболический алкалоз и сниженные уровни ренина и альдостерона плазмы) [11]. Начало терапии кортикостероидами у пациентов с уже имеющейся АГ ведет к еще большему повышению АД по сравнению с лицами с изначально нормальным АД и обуславливает ухудшение контроля АД. Длительное лечение высокими дозами кетоканазола или другими препаратами, которые ингибируют стероидогенез на ферментативном уровне, также может привести к развитию АГ посредством минералокортикоидных эффектов [12].

Пациентам с уже имеющейся АГ при необходимости проведения терапии кортикостероидами необходимо назначать минимально эффективные их дозы с минимальной продолжительностью курса, чтобы избежать развития этого побочного эффекта. Для коррекции кортикостероидиндуцированной АГ следует рекомендовать пациенту снижение потребления жидкости, в качестве медикаментозной антигипертензивной терапии используют диуретики с обязательным контролем калия крови [2].

Заслуживает особого внимания тот факт, что даже чрезмерное или долгосрочное местное лечение кортикостероидами может обуславливать повышение АД. Кожные мази, носовые спреи или глазные капли, содержащие кортикостероиды, также могут стать причиной развития лекарственно-индуцированной АГ [2].

Половые гормоны, оральные контрацептивы

Ранее считалось, что за повышение АД при приеме оральных контрацептивов (ОК) отвечает исключительно эстрогеновый компонент. В дальнейшем при проведении ряда исследований выяснилось, что прогестиновый компонент также оказывает значимое влияние на этот процесс. В частности, наблюдение 30 женщин с АГ, ассоциированной с приемом высоких доз ОК с содержанием эстрогена 30 мг и прогестерона 1–4 мг, выявило значительное снижение АД через 6 мес после снижения дозы комбинированного препарата или замены его на монотерапию прогестероном, но, что важно, к исходным цифрам (до начала приема комбинированных ОК) оно не вернулось, что подтвердило выдвинутую теорию о причастности к повышению АД прогестерона [13]. Кроме того, было проведено исследование женщин, принимавших фиксированную дозу этинилэстрадиола – 50 мкг и 3 разные дозы прогестерона, которое также выявило корреляцию цифр АД в зависимости от дозы принимаемого прогестерона [14]. Женщины с семейным анамнезом АГ или имевшие АГ во время беременности имеют повышенный риск развития как эссенциальной, так и лекарственно-индуцированной АГ [15]. В частности, исследование, включавшее в себя наблюдение 415 женщин, не страдавших ранее АГ, продолжавшееся в течение 6–12 мес, показало, что повышение АД встречалось статистически значимо чаще у женщин, имеющих в анамнезе повышение АД во время беременности [16]. Риски также увеличены у курящих женщин, страдающих ожирением и/или сахарным диабетом [17]. Исследование, включавшее в себя 46 тыс. женщин в возрасте старше 15 лет, 50% из которых принимали ОК, а 50% – нет, выявило, что АГ в 2–2,5 раза чаще встречалось у женщин 1-й группы [18]. Механизм повышения АД на фоне приема ОК связан с задержкой натрия и последующим увеличением ОЦК благодаря действию на минералокортикоидные рецепторы или же путем повышения концентрации ангиотензиногена [17]. Механизм появления АГ при приеме ОК можно объяснить еще и тем, что эстрогены, входящие в состав ОК, оказывают стимулирующее влияние на сердечную мышцу, увеличивая ударный и минутный объем [19]. Как следствие, одновременное увеличение минутного объема крови и

повышение ОЦК ведут к развитию АГ у данных пациенток. При этом риск развития АГ прямо пропорционален принимаемым дозам, особенно эстрогенов [2]. В современных контрацептивных препаратах уровень гормонов в сравнении с таковым в 1960-е годы понижен на 90% в отношении прогестеронового элемента и на 70–80% – в отношении эстрогенового [19]. Тем не менее комбинированные ОК на сегодняшний день способны индуцировать АГ – приблизительно в 5% случаев [1]. Кроме того, чем дольше женщина принимает ОК, тем больше риски возникновения у нее АГ: через 5 лет приема ОК частота ее развития повышается в 1,5–3 раза [19]. Лечение рака предстательной железы эстрогенами также может провоцировать появление лекарственно-индуцированной АГ [2]. Женщинам с эндометриозом или пациентам с наследственным ангионевротическим отеком могут назначать даназол – полусинтетический андроген, этот препарат способствует задержке натрия и воды с последующим повышением АД [20]. Интересно, что дроспиренон в комбинации с эстрадиолами способен нейтрализовать эстрогениндуцированную активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [21, 22]. Более того, как у молодых женщин, изначально имеющих нормальные цифры АД, так и у женщин в постменопаузе и страдающих АГ, комбинация дроспиренона с эстрадиолами не вызывает повышения АД [23–26]. Было проведено исследование, включавшее в себя 56 женщин в возрасте 20–40 лет с диагностированной эссенциальной АГ, принимающих антигипертензивные препараты – АПП (70% – диуретики, в том числе в качестве монотерапии), использовавших (26 женщин принимали 20 мг эстрадиола и 3 мг дроспиренона) и не использовавших ОК в течение последних 6 мес. Исследование не выявило повышения цифр АД у пациенток, принимавших ОК [27]. Полученные результаты можно объяснить с точки зрения сходства в строении и фармакологическом действии дроспиренона и спиронолактона, которые, в свою очередь, сходны с эндогенным прогестероном, обладающим антиминералокортикоидной активностью. Как уже говорилось ранее, такой побочный эффект ОК, как появление вторичной АГ или повышение цифр АД при уже имеющейся эссенциальной АГ, проявляется при приеме данных препаратов в высоких дозах, особенно выделяя роль эстрогенового компонента. Поэтому ОК принято подразделять в соответствии с количеством в них эстрогенового компонента. Соответственно, выделяют высоко- (этинилэстрадиол 50 мкг/таб.), низко- (этинилэстрадиол 30–35 мкг/таб.) и микродозированные препараты (этинилэстрадиол 20 мкг/таб.) [28]. Количество прогестинового компонента в разных препаратах варьирует, содержание его в низкодозированных препаратах может превышать его количество в высокодозированных. Эстроген-заместительная терапия в постменопаузе может незначительно повышать АД [2]. Известно, что в постменопаузальный период падает как продукция эстрогенов, так и продукция гестагенов в организме женщины. Следуя указанным механизмам влияния данных гормонов на развитие АГ, следовало бы ожидать нормальных цифр АД в постменопаузальный период, но этого не происходит. Дело в том, что эстрогены, помимо всего прочего, воздействуют на специфические рецепторы половых гормонов, находящиеся в сосудистой стенке, оказывая тем самым антипролиферативное влияние на гладкомышечные клетки сосудов, и тем самым подавляют секрецию коллагена этими клетками [29]. Помимо этого, эстрогены обладают эндотелийзависимым и эндотелийнезависимым сосудорасширяющими эффектами, способствуют улучшению функции эндотелия и подавлению тока кальция через потенциалзависимые кальциевые каналы [29]. Прогестерон, в свою очередь, также принимает участие в регуляции тонуса артериол, действуя подобно антагонистам кальция [29]. Наряду с этим он снижает реабсорбцию натрия вследствие антиальдостеронового действия на уровне почечных канальцев, обладая своего рода антиминералокортикоидным эффектом, о чем говорилось ранее [29].

Поэтому может показаться, что назначение ОК должно нивелировать гипертензивные эффекты, но результаты наблюдений свидетельствуют о том, что этот вид терапии не оказывает благоприятного влияния на течение эссенциальной АГ. Более того, в ряде случаев наблюдается не снижение, а повышение АД [30]. Ответ на то, почему же исследования прошлых лет выявили зависимость развития АГ не только от эстрогенов, но и от прогестинов, а также почему применение заместительной гормональной терапии у женщин в постменопаузе (в том числе и монотерапия гестагенами) вызывает повышение АД, на что указывает ряд источников, кроется и в разных эффектах эстрогенов на АД, о которых говорилось ранее, и в том, что некоторые прогестины, входящие в состав комбинированных ОК, являются стимуляторами пролиферации эндотелия сосудов, а в больших дозах они оказывают сосудосуживающий эффект, и, более того, подавляют эндотелийзависимый вазодилатирующий эффект эстрогенов [31]. Вопросы применения гормон-заместительной терапии у пациенток с АГ посвящен целый раздел в последних рекомендациях по лечению АГ – 2018 ESC/ASH Guidelines for the management of arterial hypertension, раздел 8.9.2. В рекомендациях говорится о том, что эссенциальная АГ не является противопоказанием к использованию гормональной заместительной терапии при условии хорошего контроля АД посредством АГП. Следовательно, необходим индивидуальный подход к каждой пациентке с учетом ее анамнеза, наличия хронических заболеваний и целей гормональной терапии, правильный подбор ЛС, а также обязательный контроль АД как перед началом приема гормональных препаратов, так и во время него. При развитии лекарственно-индуцированной АГ на фоне приема ОК, безусловно, наиболее эффективным методом лечения является отмена ОК с переходом на другой способ контрацепции. Если же это невозможно по какой-либо причине, то прием низкодозовых комбинаций возможен, и, скорее всего, он не вызовет значимого повышения АД. Однако этот вариант диктует необходимость еще более тщательного контроля АД в течение всего периода приема ОК с использованием метода суточного мониторинга АД, метода самоконтроля АД пациенткой.

Нестероидные противовоспалительные препараты

НПВП, включая ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), являются наиболее распространенной причиной ятрогенной АГ [2]. Необходимо отметить, что на сегодняшний день доказано: сердечно-сосудистые побочные эффекты НПВП по значимости как минимум не уступают или даже превосходят таковые со стороны желудочно-кишечного тракта [32]. Хронические заболевания опорно-двигательной системы, при которых пациенту назначаются НПВП, и АГ являются наиболее распространенной мультиморбидной патологией, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста [33]. По данным эпидемиологических исследований, в США примерно 12–20 млн человек одновременно с НПВП принимают и АГП, а в целом НПВП в связи с сопутствующими заболеваниями опорно-двигательного аппарата назначаются более чем 1/3 больных, страдающих АГ [34, 35]. Более того, у 265 пациентов с резистентной АГ, выявленной в течение 1 года, резистентность к терапии в 36% случаев была связана с приемом ЛС для лечения сопутствующих заболеваний, из них на долю НПВП пришлось 88% случаев [36]. Артроз и АГ часто сосуществуют, так как оба состояния связаны с возрастом: имеются данные, что около 50% пациентов с остеоартрозом страдают от АГ [37].

На фоне применения НПВП уровень как САД, так и ДАД повышается примерно на 5 мм рт. ст., особенно значимо это повышение для людей, уже страдающих АГ, лиц старших возрастных групп, при сочетанных ХБП и/или ХСН, а также для пациентов, принимающих диуретики [38]. В то же время некоторые неселективные НПВП (индометацин, напроксен, пироксикам, ибупрофен) обуславливают повышение АД даже на фоне приема АГП (ингибиторов ангиотензинпревращающего

фермента – ИАПФ, β-адреноблокаторов – β-АБ, диуретиков) вплоть до 10–15 мм рт. ст. [39], что еще будет подробнее рассмотрено ниже. Чаще всего у пациентов старше 65 лет имеет место сочетание АГ и остеоартрита [40]. В этой группе пациентов повышение ДАД даже на 5–6 мм рт. ст. может привести к повышению риска инсульта на 67% и риска ИБС – на 15% [41].

В настоящее время установлено, что длительное применение НПВП у лиц старше 60 лет – независимый предиктор возникновения АГ (относительный риск составляет 1,4), а у больных с сочетанной эссенциальной АГ применение НПВП статистически значимо (на 29%) ухудшает возможность контроля уровня АД [42]. НПВП отрицательно взаимодействуют с разными АГП – диуретиками, ИАПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА), прямыми ингибиторами ренина (ПИР), β-АБ (механизмы изложены в таблице) [41]. При этом они не вступают в лекарственное взаимодействие с блокаторами кальциевых каналов (БКК) и АГП центрального действия [41].

Механизм действия НПВП предполагает ингибирование синтеза простагландинов (ПГ), конкретно E₂ (ПГЕ₂) и I₂ (ПГИ₂), обладающих вазодилатирующими свойствами, а также натрийуретическим эффектом [9]. Это уменьшение выделения натрия с мочой, а также уменьшение почечного кровотока ведет к повышению уровня натрия в плазме крови с последующей задержкой жидкости. Как уже было сказано, НПВП не только повышают АД, но также снижают гипотензивный ответ АГП, особенно тех, которые влияют на эти механизмы (ИАПФ, БРА, ПИР, β-АБ и диуретики) [2]. НПВП, как упоминалось ранее, не влияют на эффективность БКК и препаратов центрального действия, так как их механизм действия не взаимосвязан с продукцией ПГ, следовательно, НПВП могут применяться у пациентов, которые получают лечение этими классами АГП, без какой-либо коррекции доз последних [2]. Влияние разных НПВП на уровень АД не одинаково. Некоторые препараты этой группы, такие как упомянутые индометацин, напроксен или пироксикам, провоцируют наиболее выраженные подъемы АД, в то время как ацетилсалициловая кислота вызывает лишь небольшую элевацию АД, а в минимальных терапевтических дозах она вообще не оказывает влияния на его уровень [43, 44]. Гипертензивные эффекты ингибиторов ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб) прямо пропорциональны принятой дозе [45]. Что важно, имеются данные о том, что кратковременный прием в небольших дозах того же напроксена или ибупрофена не оказывает значительного влияния на АД, а также не снижает эффективность АГП [46–49].

Исходя из данных литературы, наиболее распространенной группой АГП в нашей стране являются блокаторы РААС, особенно ИАПФ – 24,2% (в том числе и в качестве монотерапии), тогда как БКК назначаются гораздо реже – 17,4% [50]. Учитывая тот факт, что многие пациенты, принимающие АГП, имеют сопутствующую патологию, требующую назначения НПВП, налицо неоптимальный выбор антигипертензивной терапии. Исследования выявили прогрессирующее повышение САД и ДАД при увеличении длительности приема НПВП, причем заслуживает особого упоминания тот факт, что цифры АД при совместном приеме диклофенака и ИАПФ возрастают в значительно большей степени, чем при приеме диклофенака + мизопростола + ИАПФ [39]. Это объясняется тем, что мизопрофен, синтетический аналог ПГЕ-1, не только повышает экскрецию натрия почками, но и обладает самостоятельным вазодилатирующим эффектом. Кроме того, интересным оказался тот факт, что неселективный кетопрофен практически не оказывает гипертензивного эффекта при совместном приеме его с ИАПФ, в частности, с эналаприлом [39]. Столь выраженное повышение АД у пациентов, получающих терапию ИАПФ, при присоединении диклофенака объясняют «нейтрализацией» механизма действия ИАПФ (усиление синтеза ПГ₂ и замедление деградации брадикинина, который участвует в синтезе вазодилатирующих ПГ, диклофенаком, который, как и большинство наиболее часто используемых НПВП, блокирует ЦОГ-1, ингибируя выработку вазодилатирующих ПГ).

Результаты исследований селективных ЦОГ-2 также оказались разными. Так, мелоксикам в комбинации с эналаприлом практически не оказывал гипертензивного эффекта, не снижал эффективности терапии ИАПФ, в то время как нимесулид оказывал заметный гипертензивный эффект [39]. Однако дозы ИАПФ у разных пациентов различались, одинаковыми были только дозы НПВП, это могло оказать влияние на результаты исследования. Взаимодействие селективных ЦОГ-2 с АГП нуждается в дальнейшем изучении.

Также существуют данные по поводу отрицательного влияния ряда НПВП на циркадный ритм АД. Подобные эффекты выявлены у мелоксикама, Артротека, кетопрофена, наиболее негативное влияние оказывает диклофенак [39]. В то же время нимесулид, как ни странно, на циркадный ритм АД практически не влияет [39].

Не все ЦОГ-2-селективные НПВП столь же нейтральны, как мелоксикам. В одном из исследований, в котором принимали участие 287 пациентов с остеоартритом, сравнивали побочные эффекты на сердечно-сосудистую систему целекоксиба и диклофенака [51]. Побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы и почек были отмечены у 27,8% пациентов, у 16,6% имело место повышение АД. Авторы не нашли значимой разницы в частоте АГ между пациентами, получавшими классические НПВП или ингибиторы ЦОГ-2. Также было проведено исследование, включавшее в себя 396 пациентов, соответствующих следующим критериям: остеоартрит коленного либо тазобедренного сустава, сахарный диабет 2-го типа, лечение которого проводится при помощи пероральных гипогликемических препаратов, а также АГ с применением антигипертензивной терапии (хотя бы монотерапия ИАПФ или БРА), как минимум, последние 6 нед. Прием ацетилсалициловой кислоты и гормональных препаратов при необходимости был разрешен при условии сохранения первоначальной дозы на время всего исследования. Перед началом исследования пациенты не принимали НПВП в течение 7 дней. Далее пациенты принимали либо 200 мг целекоксиба ежедневно 1 раз в день, либо 25 мг рофекоксиба 1 раз в день ежедневно, либо 500 мг напроксена ежедневно 2 раза в день. Исследование длилось 12 нед. Из 396 пациентов завершили исследование 373. По итогам исследования было установлено, что рофекоксиб вызывал значимое повышение САД, тогда как на фоне лечения напроксеном и целекоксибом повышения АД отмечено не было [35]. Проведено исследование, в котором сравнивались эффекты целекоксиба и плацебо у пациентов, принимающих АГП, на уровень АД. В этом исследовании приняли участие 178 пациентов, часть которых ежедневно на фоне приема лизиноприла двукратно принимала 200 мг целекоксиба, а другая часть – плацебо. Результаты исследования выявили незначительное увеличение АД по сравнению с исходными данными в обеих группах: +2,6 мм рт. ст. при приеме целекоксиба и +1,0 мм рт. ст. – при приеме плацебо [34].

При необходимости применения НПВП данные препараты должны быть использованы в минимальных дозах и с минимально возможной продолжительностью при тщательном контроле почечной функции, уровня АД и других гемодинамических параметров [1, 2]. Необходимо контролировать уровень натрия в плазме крови, поскольку именно этот механизм считают главным в повышении АД при приеме НПВП [1, 2]. Возможным альтернативным приему НПВП называют такой препарат, как парацетамол [2]. Что немаловажно, две авторитетные международные организации (Европейская антиревматическая лига – European League Against Rheumatism [52] и Американская коллегия ревматологов – American College of Rheumatology) в своих рекомендациях по лечению и ведению пациентов с заболеваниями суставов рекомендуют оценивать желудочно-кишечные и сердечно-сосудистые факторы риска у каждого больного перед назначением конкретного НПВП [53].

Адреномиметические средства

Адреномиметики прямого действия [адреналин (эпинефрин), норадреналин (норэпинефрин), фенилэфрин, оксиметазолин и др.] действуют на α -адренорецепторы [2]. Их эффекты на вегетативную нервную систему проявляются не только при системном применении этих препаратов, но и при местном использовании (!). Таким образом, локальные противотечные препараты для слизистой носа, некоторые сиропы, капли для глаз, имеющие в составе компоненты с симпатомиметической активностью, могут также обладать системным эффектом на вегетативную нервную систему. Некоторые вещества с эффектами, сходными с таковыми прямых симпатомиметиков (теофиллин, теобромин, кофеин) действуют на адренергические рецепторы путем ингибирования фосфодиэстеразы. Другие действуют путем стимуляции дегрануляции пузырьков катехоламинов (резерпин или тетрабенезин). Также у пациентов с АГ нужно избегать использования препаратов от кашля, содержащих симпатомиметические вещества [2]. β_1 -Симпатомиметики (добутамин) повышают частоту сердечных сокращений (ЧСС), сердечный выброс и АД. Агонисты β_2 -адренорецепторов обладают центральным симпатомиметическим действием (увеличение выброса катехоламинов) и периферическим β_1 -адренергическим эффектом (положительный инотропный эффект и тахикардия) с повышением цифр АД [2]. Триптаны являются одновременно как прямыми симпатомиметическими, так и серотонинергическими препаратами, обуславливая вазоконстрикцию церебральных сосудов [2]. Несмотря на их относительную селективность в отношении сосудов головного мозга, триптаны также обладают сосудосуживающим эффектом в отношении коронарных и периферических сосудов, повышая таким образом риск АГ.

Адреномиметики непрямого действия (симпатомиметики)

К адреномиметикам непрямого действия (симпатомиметикам) относятся эфедрин гидрохлорид (алкалоид растения эфедры), фенамин, сиднофен [2, 9]. Непрямые симпатомиметики путем ингибирования дегградации катехоламинов ведут к значительному повышению АД, особенно после приема тирамина (содержится в сыре и других продуктах). Дефицит катехоламинов ведет к внутрисинаптическому повышению концентрации норадреналина и адреналина. Симпатомиметики могут также повышать выброс катехоламинов (агонисты β -адренорецепторов и пресинаптические антагонисты α_2 -адренорецепторов), а также потенцировать действие веществ, которые сами повышают выброс катехоламинов (кокаин, амфетамин), они также ингибируют обратный захват катехоламинов (некоторые антидепрессанты – венлафаксин, милнаципран, дулоксетин) или через центральные механизмы (никотин) [9]. Венлафаксин – антидепрессант, химически не относящийся ни к одному классу антидепрессантов (трициклические, тетрациклические или другие), является рацематом двух активных энантиомеров. Венлафаксин и его основной метаболит, О-десметилвенлафаксин, являются мощными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина и слабыми ингибиторами обратного захвата дофамина [53–56]. Милнаципран – антидепрессант из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, он обладает более выраженной норадренергической, чем серотонинергической активностью [9]. Дулоксетин (антидепрессант) ингибирует обратный захват серотонина и норадреналина, в результате чего в ЦНС повышается серотонинергическая и норадренергическая нейротрансмиссия [9].

Некоторые новые нейрорептики, такие как клозапин, также обладают непрямым симпатомиметическим эффектом. Клозапин оказывает выраженное антипсихотическое и седативное действие, относится к группе так называемых атипичных нейрорептиков. Антипсихотическое действие обусловлено блокадой допаминовых D_2 -рецепторов в мезолимбических и мезокортикальных структурах головного мозга; седативное

действие – блокадой α -адренорецепторов ретикулярной формации ствола головного мозга; противорвотное действие – блокадой допаминовых D_2 -рецепторов триггерной зоны рвотного центра; гипотермическое действие – блокадой допаминовых рецепторов гипоталамуса. Кроме того, он оказывает периферическое и центральное М-холиноблокирующее, α -адреноблокирующее действие [9].

Другие ЛС: сибутрамин, противорвотные средства, физостигмин, леводопа, лефлуномид, гормон роста, гормоны щитовидной железы и рекомбинантный человеческий эритропоэтин сибутрамин – ингибитор обратного захвата серотонина-норэпинефрина, используемый для лечения ожирения, могут повышать АД и ЧСС путем активации симпатической нервной системы, повышая количество норэпинефрина и, как следствие, норадренергической передачи импульса [9]. У пациентов, принимающих данный препарат, уровень АД должен быть в пределах целевых уровней. Кроме того, при приеме сибутрамина необходимо мониторировать уровень АД даже у пациентов, не имеющих АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний. Противорвотные препараты (метоклопрамид, прохлорперазин) могут вызывать временные подъемы АД у пациентов, принимающих цисплатин (препарат применяется при лечении опухолей в составе схем комбинированной химиотерапии) [58, 59]. Физостигмин и леводопа повышают уровень АД путем активации симпатической системы [60, 61]. В одном из двойных слепых исследований было выявлено, что от 5 до 10% пациентов, страдающих ревматоидным артритом и принимающих лефлуномид, имеют также и АГ [62]. Гормон роста и гормоны щитовидной железы повышают АД и ЧСС [63]. Рекомбинантный человеческий эритропоэтин, используемый для лечения анемии у пациентов с ХБП, провоцирует АГ, этот эффект дозозависим, а механизм его обусловлен активацией нейрогуморальных систем и прямым воздействием на сосуды [2].

Антидепрессанты

Ингибиторы моноаминоксидазы могут значительно повышать АД у пациентов, которые потребляют продукты, содержащие тирамин [6]. Трициклические антидепрессанты (венлафаксин, флуоксетин) также могут умеренно повышать АД путем повышения количества норэпинефрина, но у очень небольшого числа пациентов [54–57]. Так, в исследовании, изучавшем эффект флуоксетина в дозе 20 мг/сут ежедневного приема в течение 12 нед 796 пациентами, показано, что лишь 1,7% пациентов, получавших флуоксетин, имели стойкую АГ, что было значительно меньше, чем в группе пациентов, принимавших венлафаксин (4,8%) [54, 57]. Лечение венлафаксином способствует небольшому, но статистически значимому повышению АД во время кратких курсов его применения, а также стойкому повышению АД при длительном приеме [57]. Этот эффект является дозозависимым и не может быть причиной прекращения лечения, если пациент в нем нуждается. У таких пациентов можно рассмотреть уменьшение дозы венлафаксина, это приводит к значимому снижению АД, если же снижение дозы обуславливает уменьшение эффективности терапии венлафаксином, следует либо назначить АГП, либо заменить венлафаксин на другой антидепрессант.

Иммунодепрессанты (иммуносупрессивные препараты, иммуносупрессоры)

Циклоспорин и такролимус – иммунодепрессанты, способны вызвать АГ. В среднем на фоне их приема в зависимости от используемой дозы АД увеличивается на 5–11 мм рт. ст. [65]. Механизм подъема АД обусловлен почечной вазоконстрикцией и задержкой натрия и воды. Эффекты, оказываемые на сердечно-сосудистую систему, менее выражены при приеме такролимуса. С учетом показаний (трансплантация органа) прекращение приема иммунодепрессантов применяется крайне редко. Контроль концентраций препаратов позволяет регулировать дозы и ограничивать их нежелательные эффекты [66].

Для контроля вазоконстрикторных эффектов ингибиторов кальциневрина (группа нестероидных средств с противопалительным и иммуносупрессивным действием, представителями являются такролимус и пимекролимус) предпочтительнее назначение БКК [67].

Антиангиогенные препараты

Эти препараты преимущественно используются в онкологии и офтальмологии. Они ингибируют фактор роста эндотелия сосудов [2]. Бевацизумаб, моноклональное антитело, и сунитиниб, ингибитор рецепторов тирозинкиназы, используются наиболее часто [2]. У пациентов, получающих лечение данными препаратами, АГ встречается часто – до 60% случаев [68, 69]. Механизмы, обуславливающие развитие АГ, многообразны: снижение выработки оксида азота, снижение эластичности артерий, стимуляция выработки эндотелина, нарушение функции почек. АГ появляется очень быстро после начала лечения и полностью обратима после его окончания. Важно отметить, что появление АГ может свидетельствовать о благоприятном ответе на противангиогенное лечение [70]. В настоящее время не существует специальных рекомендаций относительно лечения АГ, индуцированной антиангиогенными препаратами. Бевацизумаб должен быть отменен в том случае, если у пациентов появляются симптомы острой гипертонической энцефалопатии, и временно отменен в случае тяжелой, не поддающейся контролю АГ [2]. Постоянный контроль АД обязателен для пациентов, принимающих бевацизумаб, также необходимо тщательное соблюдение немедикаментозных рекомендаций по лечению АГ. К сожалению, в настоящее время невозможно назвать АГП (группу антигипертензивных ЛС), который можно было бы рекомендовать пациентам, получающим такое лечение, вследствие недостаточной изученности этой проблемы.

Антигипертензивные препараты («парадоксальное» повышение АД)

Существует ряд пациентов, у которых может возникнуть так называемое парадоксальное повышение АД вследствие лечения диуретиками или вазодилататорами [71–73]. Это, как правило, пациенты с высоким уровнем ренина, у которых прием диуретиков или вазодилататоров стимулирует еще большую секрецию ренина. Известен гипертонический ребаунд-эффект на прекращение приема клонидина, β -АБ, миноксидила, нифедипина. Клонидин способствует периферической вазоконстрикции путем перекрестной стимуляции α_1 -адренорецепторов. Гипертонический ребаунд-эффект β -АБ возникает как следствие повышения активности/чувствительности β -рецепторов.

Анестетики

Кетамин повышает АД путем увеличения сосудистого сопротивления [65]. Десфлоран может вызывать повышение АД и тахикардию путем стимуляции симпатической нервной системы [74]. Другими анестетиками, вызывающими транзиторное повышение АД у пациентов с феохромоцитомой, являются фентанил и сукцинилхолин. Эти препараты способны вызвать временное (эпизодическое) повышение АД, но не постоянную АГ [75].

Алкалоиды спорыньи

Алкалоиды спорыньи могут вызывать серьезную АГ, повышая риск сердечно-сосудистых осложнений, таких как, к примеру, инфаркт миокарда [76, 77]. Бромокриптин, алкалоид спорыньи, используемый для лечения болезни Паркинсона и гиперпролактинемии, вызывает вазоконстрикцию, а также стимулирует симпатическую нервную систему с последующим повышением АД [78, 79].

Пищевые добавки: женьшень, витамины, лакрица

Пищевые растительные добавки могут значимо снижать эффективность проводимой антигипертензивной терапии и являться причиной псевдорезистентной АГ. Один из примеров – махуан (эфедра), растение, используемое в традицион-

ной китайской медицине для снижения массы тела, синефин, йохимбин, гинкго билоба. Эти пищевые добавки обла- дают мягким стимулирующим эффектом [80]. У пациентов с АГ следует в обязательном порядке выяснять, используют ли они пищевые добавки, которые могут быть причиной повыше- ния АД. Женьшень также может быть как причиной АГ, так и фактором, усугубляющим ее течение, если принимается в больших количествах [2]. Лакрица – это ингибитор 11 β -гид- роксилазы, который может быть причиной синдрома «псев- догиперальдостеронизма» из-за минералокортикоидной ак- тивности [81]. Этот синдром характеризуется АГ, гипокалие- мией, метаболическим алкалозом и снижением ренина и аль- достерона плазмы крови.

Тяжелые металлы и токсины

АГ способны вызывать некоторые тяжелые металлы: свинец, кадмий, ртуть, мышьяк [2]. АГ на фоне острого отравления тяже- лыми металлами – редкое явление, она чаще наблюдается как следствие профессиональной интоксикации. Отравление свинцом ведет к АГ и почечной недостаточности. Эпидемиоло- гические исследования выявили наличие связи между воздей- ствием свинца и последующим развитием сердечно-сосудис- тых заболеваний, таких как АГ. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что хроническое воздействие свинца вызывает пора- жение сердечно-сосудистой системы благодаря включению окислительного стресса и развитию эндотелиальной дисфунк- ции, равно как и благодаря активации симпатической систе- мы [2]. Отравление кадмием также вызывает АГ. Данное явление встречается у людей, испытывающих профессиональное воз- действие кадмия. К развитию АГ приводит также и воздействие мышьяка. Метаанализ выявил связь между концентрацией мышьяка в питьевой воде и наличием АГ [82]. Механизмы «мышьяк-индуцированной» АГ схожи с таковыми при отравле- нии свинцом [2]. Другой возможный механизм АГ, вызываемой тяжелыми металлами и токсинами, – это снижение почечной функции благодаря токсическому эффекту, оказываемому на тубулоинтерстициальные ткани почки [2]. Отравление ртутью также приводит к АГ. Этот тяжелый металл нередко можно встретить в стоматологической амальгаме, поэтому споры о безопасности этих амальгам ведутся по настоящее время. Яды скорпиона и паука – черной вдовы могут вызывать АГ путем потенциирования массивного выброса предшественников катехо- ламинов в кровь [83]. Органофосфаты в инсектицидах могут также повышать АД, действуя на никотиновые рецепторы [84].

Стимуляторы центральной нервной системы: алкоголь и амфетамин

Хроническое употребление алкоголя ведет не только к по- вышению АД, но и к развитию резистентности к антигипер- тензивной терапии (кроме α -АБ) благодаря повышению сим- патической активности и активации РААС, этот эффект дозо- зависим [85]. Ежедневный прием алкоголя до цифр, равных не больше чем 30 мл 40% этанола мужчинами и 15 мл 40% этано- ла женщинами, оказывает небольшое влияние на АД. Ограничение приема алкоголя благотворно влияет на сниже- ние АД. Так, показано, что отказ от алкоголя обуславливает снижение САД на 4 мм рт. ст., а ДАД – на 3 мм рт. ст. [86, 87]. Так- же повышать АД может дисульфирам – препарат, используе- мый для лечения алкоголизма, путем влияния на симпатиче- скую активность [2].

Амфетамины – вещества, злоупотребление которыми при- водит к появлению симптомов со стороны сердечно-сосуди- стой системы, таким как АГ и тахикардия. АГ может быть как стабильной, так и лабильной, с периодически возникающими скачкообразными острыми повышениями АД [2].

Таким образом, лекарственно-индуцированная АГ – не- редкое явление, значимость которого на сегодняшний день недооценивается. ЛС могут быть как единственной причи- ной АГ, так и способствовать усугублению уже имеющейся АГ, быть причиной ее резистентности к лечению. Основны- ми механизмами лекарственно-обусловленной АГ являются симпатомиметические эффекты и задержка натрия. Когда назначаются препараты с потенциальным гипертензивным эффектом, врач должен предупредить пациента об этом возможном побочном эффекте, а также объяснить ему не- обходимость регулярного измерения АД с целью своевре- менного выявления повышения АД и возможности вовремя скорректировать лечение. При развитии лекарственно-ин- дуцированной АГ показано прекращение приема назначен- ного ЛС, которое привело к повышению АД, или снижение его дозы. При назначении любого ЛС, особенно у лиц пожи- лого и старческого возраста, необходимо оценивать нали- чие у него потенциальной возможности ятрогенного повы- шения АД.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39 (33): 3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
- Diaconu CC, Dediu GN, Lancu MA. Drug-induced arterial hypertension – a frequently ignored cause of secondary hypertension: a review. *Acta Cardiol* 2018; 1: 1–7. DOI: 10.1080/00015385.2017.1421445
- Gyamliani G, Geraci SA. Secondary Hypertension due to Drugs and Toxins. *South Med J* 2007; 100 (7): 692–9; quiz 700, 708. DOI: 10.1097/SMJ.0b013e318063c3e8
- Page B, Amoura Z, Grunfeld JP. Effects of corticosteroids on bone and blood pressure. *Contrib Nephrol* 1992; 99: 60–5.
- Kaplan NM. Hypertension induced by cortisol or deoxycorticosterone. In Kaplan NM (ed): *Clinical Hypertension*, 6th edn. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994; pp 343–65.
- Whitworth JA. Mechanisms of glucocorticoid-induced hypertension. *Kidney Int* 1987; 31: 1213–24.
- Whitworth JA, Brown MA, Kelly JJ, Williamson PM. Mechanisms of cortisol-induced hypertension in humans. *Steroids* 1995; 60 (1): 76–80.
- Pirpiris M, Sudhir K, Yeung S et al. Pressor responsiveness in corticosteroid-induced hypertension in humans. *Hypertension* 1992; 19 (6 Pt 1): 567–74.
- Клиническая фармакология и фармакотерапия: учеб. для студентов медицинских вузов. Под ред. В.Г.Кукеса, А.К.Стародубцева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. [Klinicheskaia farmakologija i farmakoterapiia: ucheb. dlia studentov meditsinskikh vuzov. Pod red. V.G.Kukesa, A.K.Starodubtseva. Moscow: GEOTAR-Media, 2012 (in Russian).]
- Brem AS. Insights into glucocorticoid-associated hypertension. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 1–10.
- Ulick S, Levine LS, Gunczler P et al. A syndrome of apparent mineralcorticoid excess associated with defects in the peripheral metabolism of cortisol. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49 (5): 757–64. DOI: 10.1210/jcem-49-5-757
- Aabo K, De coster R. Hypertension during high-dose ketoconazole treatment: a probable mineral- corticosteroid effect. *Lancet* 1987; 2: 637–38.
- Weir RJ. Effect on blood pressure of changing from high to low dose steroid preparations in wo- men with oral contraceptive induced hypertension. *Scott Med J* 1982; 27: 212–5. DOI: 10.1177/003693308202700303
- Royal College of General Practitioners Oral Contraceptive Study. Effect on hypertension and be- nign breast disease of progestogen component in combined oral contraceptives. *Lancet* 1977; 1: 624.
- Khaw K, Peart WS. Blood pressure and contraceptive use. *Br Med J* 1982; 285: 402–7.
- Spellacy WN, Birk SA. The effect of intrauterine devices, oral contraceptives, estrogens, and proge- stogens on blood pressure. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 112: 912–19.
- Mandel FP, Geola FL, Lu JK et al. Biologic effects of various doses of ethinyl estradiol in postmeno- pausal women. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 673–679.
- Report of the Royal College of General Practitioners. Hypertension. In: *Oral contraceptives and health*. London: Pitmann, 1974; p. 37–42.
- Шмелева Е.В., Зиганшина Л.Е., Салихов И.Г. Побочные эффекты гормональных контрацептивов. *Казанский мед. журн.* 2006; 5: 366–9. [Shmeleva E.V., Ziganshina L.E., Salikhov I.G. Pobochnye efekty gormonal'nykh kontratseptivov. Kazanskii med. zhurn. 2006; 5: 366–9 (in Russian).]
- Bretza JA, Novey HS, Vaziri ND, Warner AS. Hypertension: a complication of danazol therapy. *Arch Intern Med* 1980; 140: 1379–80.
- Rübig A. Drospirenone: a new cardiovascular-active progestin with antialdosterone and antiandro- genic properties. *Climateric* 2003; 6 (Suppl. 3): 49–54.
- Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception* 2000; 62: 29–38.
- Nisenbaum MG, Melo NR, Giribela CR et al. Effects of a contraceptive containing drospirenone and ethinyl estradiol on blood pressure and autonomic tone: a prospective controlled clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 175: 62–6. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.01.006

24. Preston RA, Alonso A, Panzitta D. Additive effect of drospirenone/17-BETA-estradiol in hypertensive postmenopausal women receiving Enalapril. *Am J Hypertens* 2002; 15: 816–22.
25. Preston RA, White WB, Pitt B. Effects of drospirenone/17-beta estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2005; 18 (6): 797–804. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2004.12.003
26. White WB, Pitt B, Preston RA, Hanes V. Antihypertensive effects of drospirenone with 17 beta-estradiol, a novel hormone treatment in postmenopausal woman with stage 1 hypertension. *Circulation* 2005; 112: 1979–1980. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.501502
27. de Moraes TL, Giribela C, Nisenbaum MG et al. Effects of a contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol on blood pressure, metabolic profile and neurohumoral axis in hypertensive women at reproductive age. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 182: 113–7. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.09.006
28. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология: учебник для студентов медицинских вузов. М.: МЕДпресс-информ, 2004; с. 391–2.
29. [Serov V.N., Prilepkaia V.N., Ovsiannikova T.V. Ginekologicheskaja endokrinologija: uchebnik dlja studentov meditsinskikh vuzov. M.: MEDpress-inform, 2004; s. 391–2 (in Russian).]
30. Кулаков В.И., Кулаков В.И., Сметник В.П. Руководство по климактерию. М.: Медицинское информационное агентство, 2001; с. 404–95.
31. [Kulakov V.I., Kulakov V.I., Smetnik V.P. Rukovodstvo po klimakteriiu. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2001; s. 404–95 (in Russian).]
32. Барт Б.Я., Бороненков Г.М., Беневака В.Ф. Артериальная гипертония у женщин в постменопаузе: современные возможности медикаментозной терапии в поликлинических условиях. *Рос. кардиол. журн.* 2001; 5: 69–70.
33. [Bart B.Ja., Boronenkov G.M., Benevskaia V.F. Arterial'naia gipertoniiu u zhenshchin v postmenopauze: sovremennye vozmozhnosti medikamentoznoi terapii v poliklinicheskikh usloviakh. Ros. kardiol. zhurn. 2001; 5: 69–70 (in Russian).]
34. Курбанова З.К. Влияние низкодозированных комбинированных оральных контрацептивов на эндотелий сосудов. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф.Снегирева.* 2015; 4: 46–7.
35. [Kurbanova Z.K. Vliianie nizkodozirovannykh kombinirovannykh oral'nykh kontratseptivov na endoteliu sosudov. Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F.Snegireva. 2015; 4: 46–7 (in Russian).]
36. Cannon C, Curtis S, FitzGerald G et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term programme. *Lancet* 2006; 18: 771–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69666-9
37. Родионов А.В. Нестероидные противовоспалительные препараты и артериальная гипертония: актуальность проблемы и тактика ведения пациентов. *Лечащий врач.* 2013; 2.
38. [Rodionov A.V. Nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty i arterial'naia gipertenziiu: aktual'nost' problemy i taktika vedeniia patients. Lechashchi vrach. 2013; 2 (in Russian).]
39. White W, Kent J, Taylor A et al. Effects of celecoxib on ambulatory blood pressure in hypertensive patients on ACE inhibitors. *Hypertension* 2002; 39 (4): 929–34.
40. Sowers J, White W, Pitt B et al. The Effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005; 165 (2): 161–8. DOI: 10.1001/archinte.165.2.161
41. Faselis C, Doumas M, Papademetriou V. Common secondary causes of resistant hypertension and rationale for treatment. *Int J Hypertens* 2011; 2011: 236–9. DOI: 10.4061/2011/236239
42. Weber MA. Treatment of patients with hypertension and arthritis pain: new concepts. *Am J Med* 2009; 122 (Suppl. 5): S16–22. DOI: 10.1016/j.amjmed.2009.03.004
43. Johson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 289–300.
44. Лазебник Л.Б., Котсубинская О.Б., Конев О.В., Дроздов В.Н. Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов и трамала на уровень артериального давления при лечении остеоартроза у больных с артериальной гипертонией. *Научно-практическая ревматология.* 2004; 1: 28–33. DOI: 10.14412/1995-4484-2004-1
45. [Lazebnik L.B., Kotsubinskaia O.B., Konev O.V., Drozdov V.N. Vliianie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov i tramala na uroven' arterial'nogo davleniia pri lechenii osteoartrouza u bol'nykh s arterial'noi gipertoniei. Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2004; 1: 28–33. DOI: 10.14412/1995-4484-2004-1 (in Russian).]
46. Varas Lorenzo C, Riero-Guardia N, Calingaert B et al. Stroke risk and NSAIDs: a systematic review of observational studies. *Pharmacoeconomic Drug Saf* 2011; 20: 1225–36. DOI: 10.1002/pds.2227
47. Fanelli A, Ghisi D, Aprile PL, Lapi F. Cardiovascular and cerebrovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase 2 inhibitors: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf* 2017; 8 (6): 173–82. DOI: 10.1177/2042098617690485
48. Elliot M. Antman AHA Scientific Statements Use of Nosteroidal Antiflammatory Drugs. *Circulation* 2007; 115 (12): 1634–42. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.181424
49. Houston MC. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives. *Am J Med* 1991; 90 (5A): 42S–47S.
50. Wong DG, Spence JD, Lamki L et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on control of hypertension by beta-blockers and diuretics. *Lancet* 1986; 1: 997–1001.
51. White WB, Faich G, Whelton A et al. Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac. *Am J Cardiol* 2002; 89: 425–30.
52. Moore N, Salvo F, Duong M et al. Cardiovascular risks associated with low-dose ibuprofen and diclofenac as used OTC. *Exp Opin Drug Saf* 2014; 13 (2): 167–79. DOI: 10.1517/14740338.2014.846324
53. Houston MC, Weir M, Gray J et al. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressures of patients with hypertension controlled by verapamil. *Arch Intern Med* 1995; 155 (10): 1049–54.
54. Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: balancing gastrointestinal and cardiovascular risk. *BMC Musculoskelet Disord* 2007; 8: 73. DOI: 10.1186/1471-2474-8-73
55. Furey SA, Vargas R, McMahon FG. Renovascular effects of nonprescription ibuprofen in elderly hypertensive patients with mild renal impairment. *Pharmacotherapy* 1993; 13 (2): 143–8.
56. Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии Пифагор IV: приверженность врачей. *Рос. кардиол. журн.* 2015; 1 (117): 59–66. doi.org/10.15829/1560-4071-2015-1-59-66.
57. [Leonova M.V., Shteinberg L.L., Belousov Yu.B. i dr. Rezul'taty farmakoepidemiologicheskogo issledovaniia arterial'noi gipertonii Pifagor IV: priverzhennost' vrachei. Ros. kardiol. zhurn. 2015; 1 (117): 59–66. doi.org/10.15829/1560-4071-2015-1-59-66 (in Russian).]
58. Stollberger C, Findtner J. Side effects of conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs and celecoxib: more similarities than differences. *South Med J* 2004; 97 (2): 209–19. doi: 10.1097/01.SMJ.0000093569.26036.27
59. Combe B, Landewe R, Daen C. 2016 update of the European League Against Rheumatism recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76 (6): 948–59. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210602
60. Hochberg MC, Altman RD, April KT et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64 (4): 465–74.
61. Amsterdam JD, Garcia Espana F, Fawcett J et al. Blood pressure changes during short-term fluoxetine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19 (1): 9–14.
62. Kaufmann JS. Letter: Pheochromocytoma and tricyclic antidepressants. *JAMA* 1974; 229 (10): 1282.
63. Loule AK, Louie EK, Lannon RA. Systemic hypertension associated with tricyclic antidepressant treatment in patients with panic disorder. *Am J Cardiol* 1992; 70 (15): 1306–9.
64. Thase ME. Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3744 depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (10): 502–8.
65. Roche H, Hyman G, Nahas G. Hypertension and Intravenous antidopaminergic drugs. *N Engl J Med* 1985; 312 (17): 1125–6.
66. Sheridan C, Chandra P, Jacinto M et al. Transient hypertension after high doses of metoclopramide. *N Engl J Med* 1982; 307 (21): 1346. DOI: 10.1056/NEJM198211183072118
67. Barjon P, Fourcade J, Mimran A, Charra B. Paroxysmal hypertension during L-dopa treatment in parkinsonism: a metabolic error or a pharmacological effect? *Rev Eur Etud Clin Biol* 1972; 17 (2): 187–192.
68. Cain JW. Hypertension associated with oral administration of physostigmine in a patient with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1986; 143 (7): 910–2. DOI: 10.1176/ajp.143.7.910
69. Scott DL, Smolen JD, Kalden JR et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus sulfasalazine. *Ann Rheum Dis* 2001; 60 (10): 913–23.
70. Akpunonu BE, Mulrow PJ, Hoffman EA. Secondary hypertension: evaluation and treatment: thyrotoxicosis and hypertension. *Dis Mon* 1996; 42 (10): 689–702.
71. Liu LX, Rustgi AK. Cardiac myonecrosis in hypertensive crisis associated with monoamine oxidase inhibitor therapy. *Am J Med* 1987; 82 (5): 1060–4.
72. Robert N, Wong AW, Wright JM. Effect of cyclosporine on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD007893. DOI: 10.1002/14651858
73. Cush JJ, Tugwell P, Weinblatt M, Yocum D. US consensus guidelines for the use of cyclosporin A in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26 (5): 1176–86.
74. Artz MA, Boots JM, Ligtenberg G et al. Conversion from cyclosporine to tacrolimus improves quality-of-life indices, renal graft function and cardiovascular risk profile. *Am J Transplant* 2004; 4 (6): 937–45. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2004.00427.x
75. Ranpura V, Pulipati B, Chu D et al. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2010; 23 (5): 460–8. DOI: 10.1038/ajh.2010.25
76. Wu S, Chen JJ, Kudelka A et al. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2008; 9 (2): 117–23. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70003-2
77. Rini BI, Schiller JH, Fruehuf JP et al. Diastolic blood pressure as a biomarker of axitinib efficacy in solid tumors. *Clin Cancer Res* 2011; 17 (11): 3841–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2806
78. Laragh JH. Renin-Guided Therapy. *Clinical Hypertension Review Course Syllabus.* Am Soc Hypertens 2005; 353–355.
79. Diaconu C, Nastasa A, Abdul Rehman Z et al. A comparative analysis of the hypertension treatment depending on comorbidities: insights from clinical practice. *J Hypertens* 2016; 34 (e-Suppl. 1): e320. DOI: 10.1097/01.hjh.0000492280.96930.f6
80. Diaconu C, Istratie B, Nastasa A et al. An age-related comparison between comorbidities and treatment of hypertensive patients. *J Hypertens* 2016; 34 (e-Suppl. 1): e321. DOI: 10.1097/01.hjh.0000492283.81683.1a
81. Lowenstein E. Sympathetic nervous system activation and hyperdynamic circulation associated with desflurane: not all isomers are created equal. *Anesthesiology* 1993; 79 (3): 419–21.
82. Amarantath L, Zanetti GG, Bravo EL et al. Atracurium and pheochromocytoma: a report of three cases. *Anesth Analg* 1988; 67 (11): 1127–30.
83. Joyce DA, Gubbay SS. Arterial complications of migraine treatment with methysergide and parenteral ergotamine. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285 (6337): 260–1.
84. Taylor GJ. Cohen Ergonovine-induced coronary artery spasm and myocardial infarction after normal delivery. *Obstet Gynecol* 1985; 66 (6): 821–2.
85. Bakht FR, Kirshon B, Baker T, Cotton DB. Postpartum cardiovascular complications after bromocriptine and cocaine use. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162 (4): 1065–6.
86. Watson DL, Bhatia RK, Norman GS et al. Bromocriptine mesylate for lactation suppression: a risk for postpartum hypertension? *Obstet Gynecol* 1989; 74 (4): 573–6.
87. Gorun GS, Dermengiu D, Curca GC et al. Toxicological drivers issues in "legal highs" use. *Rom J Leg Med* 2010; XVIII (4): 271–9. DOI: 10.4323/rjlm.2010.271
88. Izzo AA, Di Carlo G, Borrelli F, Ernst E. Cardiovascular pharmacotherapy and herbal medicines: the risk of drug interaction. *Int J Cardiol* 2005; 98 (1): 1–14. DOI: 10.1016/j.ijcard.2003.06.039
89. Abhyankar LN, Jones MR, Guallar E, Navas-Acien A. Arsenic exposure and hypertension: a systematic review. *Environ Health Perspect* 2012; 120 (4): 494–500. DOI: 10.1289/ehp.1103988
90. Sofer S, Shalev H, Weizman Z et al. Acute pancreatitis in children following envenomation by the yellow scorpion *Leiurus quinquestriatus*. *Toxicol* 1991; 29 (1): 125–8.
91. Saadeh AM, Farsakh NA, al-Ali MK. Cardiac manifestations of acute carbamate and organophosphate poisoning. *Heart* 1997; 77 (5): 461–4.
92. World Hypertension League. Nonpharmacological interventions as an adjunct to the pharmacological treatment of hypertension. *J Hum Hypertens* 1993; 7 (2): 159–64.
93. Grossman E, Messerli FH. Drug-induced hypertension: an unappreciated cause of secondary hypertension. *Am J Med* 2012; 125 (1): 14–22. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.05.02
94. Lancu MA, Diaconu C, Dediu G et al. An analysis of hypertensive male patients addresses to a primary practice. *J Hypertens* 2016; 34 (e-Supplement 2): e323. DOI: 10.1097/01.hjh.0000492291.09500.3a

Информация об авторах / Information about the authors

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», зав. лаб. клин. фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр».
E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Olga D. Ostroumova – D. Sci. (Med.), Full Prof., Prof. A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Pirogov Russian National Research Medical University.
E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Куликова Мария Игоревна – студентка 6-го курса ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: mariakulikova123@yandex.ru

Mariia I. Kulikova – Student, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: mariakulikova123@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.12.2018

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.06.2019