

Лозартан в лечении артериальной гипертензии и коморбидности: достижение нескольких целей

Трисветова Е.Л.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Trisvetova E.L.

Belarusian State Medical University, Minsk

Losartan in the treatment of hypertension and comorbidity: achieving several goals

Резюме. Блокатор рецепторов ангиотензина II лозартан, согласно результатам экспериментальных и клинических наблюдений, влияя на компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и активность сигнальных путей трансформирующего фактора роста β , улучшает течение артериальной гипертензии и сопутствующих состояний и заболеваний: новообразований, гиперурикемии, хронической обструктивной болезни легких, диффузных болезней печени.

Ключевые слова: ренин-ангиотензин-альдостероновая система, трансформирующий фактор роста β , артериальная гипертензия, лозартан, новообразования, хроническая обструктивная болезнь легких, гиперурикемия, диффузные болезни печени.

Summary. Angiotensin II receptor blocker losartan, according to the results of experimental and clinical observations, affecting the components of the renin-angiotensin-aldosterone system and the activity of signaling pathways of transforming growth factor β , improves the course of hypertension and related conditions and diseases: neoplasms, hyperuricemia, chronic obstructive pulmonary disease, diffuse liver disease

Keywords: renin-angiotensin-aldosterone system, transforming growth factor-tor β , hypertension, losartan, neoplasms, chronic obstructive pulmonary disease, hyperuricemia, diffuse liver disease.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) появились в клинической практике в 90-х годах прошлого века, и от препаратов, рекомендуемых для замещения ингибиторов АПФ при их непереносимости, последовательно, шаг за шагом, занимали свою собственную нишу в основной группе антигипертензивных средств. Активное изучение клинико-фармакологических свойств БРА позволило определить

место препаратов в сердечно-сосудистом континууме, опираясь на доказательную базу, оценить эффективность, безопасность и преимущества класса. Согласно мнению экспертов Европейского общества кардиологов (2013), применение препаратов из пяти основных классов: диуретики, β -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ, БРА – приводит к сопоставимому снижению артериального

давления (АД) и оказывает сходное влияние на риск развития сердечно-сосудистых осложнений [1].

Основу фармакологического действия БРА составляет селективное блокирование всех физиологических значимых влияний ангиотензина II, осуществляемых через AT_1 -рецепторы. Неблагоприятное влияние ангиотензина II включает артериальную вазоконстрикцию, повышение гидравлического давления в почечных клубочках, усиление реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах, секрецию альдостерона корой надпочечников, секрецию вазопрессина и эндотелина-1, высвобождение ренина, усиление высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний, активацию симпато-адреналовой системы, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, гиперплазию интимы, гипертрофию кардиомиоцитов, стимуляцию процессов ремоделирования сердца и сосудов [2]. Связываясь с AT_1 -рецепторами, БРА уменьшают влияние ангиотензина II и вызывают системную вазодилатацию, снижение общего периферического сосудистого сопротивления, натрийуретический и диуретический эффекты. БРА взаимодействуют также с пресинаптическими рецепторами норадренергических нейронов, препятствуя высвобождению норадреналина в

синаптическую щель, блокируя тем самым повышенную активность симпато-адреналовой системы.

Антагонистическое действие в отношении AT_1 -рецепторов приводит к увеличению концентрации ренина и ангиотензина II, снижению уровня альдостерона в плазме крови. БРА не ингибируют АПФ и, не оказывая влияния на метаболизм брадикинина, не вызывают кашель. При селективной блокаде AT_1 -рецепторов происходит их интернализация вследствие увеличения в крови концентрации не связанного с AT_1 -рецепторами ангиотензина II, который, в свою очередь, оказывает стимулирующее действие на AT_2 -рецепторы.

AT_2 -рецепторы обнаруживают в сердце, сосудах, надпочечниках, почках, мозге, репродуктивных органах; при этом их количество увеличивается при повреждении тканей (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность). Сердечно-сосудистые эффекты, опосредованные AT_2 -рецепторами, проявляются вазодилатацией, обусловленной повышением высвобождения оксида азота и простаглицлина, натрийуретическим действием, ингибированием клеточного роста, торможением активности коллагеназы и пролиферации эндотелиоцитов, фибробластов.

Таким образом, потенцируется действие БРА за счет прямого влияния на AT_1 -рецепторы и снижения

активности ангиотензина II, а также положительных эффектов за счет усиления действия AT_2 -рецепторов. Действуя на уровне рецепторов, препараты класса БРА блокируют эффекты ангиотензина II независимо от того, образован он системно (РААС) или местно (в тканях) через альтернативные (не-АПФ зависящие) пути, не вызывая при этом синдрома «ускользания», свойственного ингибиторам АПФ [3].

Клинические эффекты БРА проявляются функциональными изменениями в виде системной вазодилатации; снижения общего периферического сосудистого сопротивления; диуретического эффекта и влияния на сосуды: улучшение эндотелиальной функции и системы антиоксидантной защиты; ремоделирования левого желудочка и сосудов; снижения концентрации мочевой кислоты [2].

Показания к применению БРА, согласно результатам метаанализов, являющихся доказательной базой Рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ): АГ, хроническая сердечная недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда, диабетическая нефропатия, протеинурия или микроальбуминурия, нарушение функции почек, гипертрофия левого желудочка, профилактика фибрилляции предсердий, сахарный диабет,

метаболический синдром, кашель при приеме ингибиторов АПФ [1].

Представители класса БРА различаются по химической структуре и, следовательно, по своим фармакологическим проявлениям и эффективности в различных клинических ситуациях.

Лозартан (на фармацевтическом рынке Республики Беларусь – **Сентор**, ОАО «Гедеон Рихтер») является первым синтезированным пероральным БРА, по химической структуре бифениловым производным тетразола, и представляет собой пролекарство. После всасывания в желудочно-кишечном тракте при прохождении через печень лозартан метаболизируется при участии цитохрома и изоферментов (P450, 3A4, 2C9, 2C10), 14% превращается в фармакологически активный метаболит EXP-3174. Селективность препарата в 3000 раз выше в отношении AT_1 -рецепторов по сравнению с AT_2 -рецепторами. Основные фармакологические эффекты лозартана обусловлены его активным метаболитом EXP-3174, который необратимо связывается с AT_1 -рецепторами и в 10–40 раз активнее лозартана. Показатель селективности EXP-3174 сопоставим с показателями других БРА как 30 000:1. Метаболит EXP-3174 является неконкурентным антагонистом ангиотензина II и при повышении

уровня последнего не теряет связи с AT_1 -рецепторами [3].

Клинические эффекты лозартана, помимо характерных для класса БРА, включают плеiotропные, выявленные при изучении коморбидных состояний у пациентов с АГ. Согласно наблюдениям, распространенность коморбидности составляет у пациентов молодого возраста (18–44 года) 63%, среднего возраста (45–64 года) – 68%, у пациентов старше 65 лет – 98%. На одного молодого пациента приходится 2,8 диагностированных заболеваний, на пациента старшей возрастной группы – 6,4 случая [4]. По данным А.Л. Верткина и соавт., полученных при аутопсии более 3000 случаев, частота коморбидности у людей (средний возраст $67,8 \pm 11,6$ года), госпитализированных в стационар по поводу обострения соматического хронического заболевания, составляет 94,2% [5].

Коморбидность отягощает течение основного заболевания, влияет на качество жизни, трудоспособность и трудоустройство, инвалидность и смертность. Возникают трудности в выборе лекарственных препаратов для лечения нескольких заболеваний у одного пациента [4]. Решение проблемы – применение лекарственного средства, влияющего на механизмы развития нескольких заболеваний. Экспе-

риментальные и клинические исследования при АГ и другой патологии продемонстрировали эффективное влияние лозартана на синдромы нескольких заболеваний в случаях коморбидности.

Лозартан при АГ и раке

Исследователями установлено, что антифибротические свойства лозартана, доказанные на примере снижения частоты фиброза миокарда и почек, обусловлены подавлением активности трансформирующего фактора роста β_1 (TGF). Применение лозартана в дозе, оказывающей минимальное влияние на среднее АД, в эксперименте снижает концентрацию коллагена 1 типа в стромах моделей опухолей четырех локализаций: рак молочной железы, аденокарциномы поджелудочной железы, подкожной фибросаркомы, меланомы, и улучшает внутриопухолевое проникновение наночастиц, применяемых как инновационный метод лечения рака [6, 7]. Влияние лозартана не ограничивается внеклеточным матриксом, при его применении в результате снижения активности РААС наблюдают также ингибирование ангиогенеза и изменения кровотока в опухолях [8]. Блокада AT_1 -рецепторов вызывает снижение синтеза фактора роста эндотелия сосудов (белка, синтезируемого для стимулирования ангиогенеза), вырабатываемого раковыми

клетками и, тем самым, способствует подавлению опухолевого ангиогенеза и роста.

В клинической практике у получавших БРА пациентов отмечено снижение заболеваемости раком молочной железы и раком легких [8, 9]. Один из механизмов, объясняющих противоопухолевые свойства БРА, заключается в том, что возникает медикаментозная блокада AT_1 -рецепторов, увеличивающих распространение стромальных клеток опухоли и транскрипцию провоспалительных цитокинов и хемокинов, способствующих миграции клеток рака [3, 10]. Отмечают, что снижение уровня активности $TGF\beta_1$ лозартаном препятствует прогрессированию опухоли и метастазов [11].

Сердечно-сосудистые заболевания и новообразования относятся к наиболее распространенным причинам смертности во всем мире. АГ встречается у 37% пациентов с новообразованиями [12]. Причинами повышения АД при онкопатологии, согласно данным, полученным в некоторых исследованиях, является патогенетическая связь между АГ и раком, применение лучевой терапии (в области головы и шеи) и химиотерапевтических средств [12–14].

Результаты наблюдения за АД и риском развития новообразований в течение 12 лет у семи групп пациентов ($n=577\ 799$, средний возраст

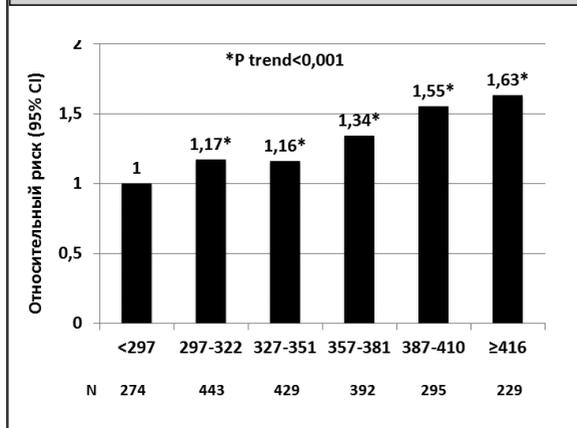
– 44 года) из Норвегии, Австрии и Швеции с учетом возможных факторов риска (в том числе возраст, индекс массы тела, курение и т.п.) показали повышение риска развития рака у мужчин с АГ и более высокий риск смертности от рака у мужчин и женщин по сравнению с группой с нормальным АД [15]. Исследование связи метаболического синдрома и риска развития новообразований головного мозга в той же когорте пациентов показало ассоциацию высокого АД и развития опухолей головного мозга (менингиом) [16]. По мнению Ю.В. Постнова, связь между смертностью от новообразований и АГ объясняется ролью протоонкогенов клеточного генома в развитии мембранных нарушений [17].

Принципы лечения АГ у пациентов с новообразованием соответствуют Рекомендациям по диагностике и лечению АГ [1]. Вместе с тем, после стратификации риска при выборе антигипертензивного препарата класса БРА следует учитывать дополнительные уникальные свойства конкретного препарата.

Лозартан при АГ и повышении уровня мочевой кислоты

Повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови рассматривают как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и маркер повреждения почек [18]. Е.П. Свищенко и соавт. отмечают,

Рисунок Риск развития АГ возрастает с увеличением уровня мочевой кислоты в крови (ммоль/л) [20]



что повышение уровня мочевой кислоты определяют часто: у 25–60% пациентов с нелеченой АГ и у 90% подростков с АГ [19]. Наблюдения в течение 21,5 лет за здоровыми мужчинами с различными уровнями мочевой кислоты в крови показали зависимость риска развития АГ от уровня мочевой кислоты (рисунок). Ассоциация уровня мочевой кислоты и АГ не зависела от возраста, площади поверхности тела, наличия центрального ожирения, уровня общего холестерина, уровня триглицеридов, уровня глюкозы, курения, потребления алкоголя [20].

Уровень мочевой кислоты при АГ повышается в результате нарушения почечной экскреции. В свою очередь, уменьшение канальцевой секреции мочевой кислоты, вероятно, связано с повышением канальцевой

реабсорбции натрия, индуцированным инсулином. Инсулин обладает натрий-удерживающим действием, способствующим снижению почечной экскреции мочевой кислоты, а также повышает активность симпатoadренальной нервной системы, способной увеличивать концентрацию мочевой кислоты в крови [21].

Механизмы, вследствие которых повышенный уровень мочевой кислоты влияет на сердечно-сосудистую заболеваемость, многообразны. Предполагают, что повышенный уровень мочевой кислоты усиливает оксигенацию липопротеидов низкой плотности, в результате возникает липидная пероксигенация, повышается уровень свободных кислородных радикалов. Оксидативный стресс и повышение оксигенации липопротеидов низкой плотности способствуют прогрессированию атеросклероза [21, 22]. Повышенный уровень мочевой кислоты связан с эндотелиальной дисфункцией, также участвующей в развитии и прогрессировании атеросклероза. В клетках эндотелия находится ксантина оксид, генерирующий свободные кислородные радикалы, концентрация которого возрастает в сосудах с атеросклеротическим поражением. Сосудистое

повреждение под влиянием ксантина оксида указывает на опосредованное влияние повышенного уровня мочевой кислоты в развитии сердечно-сосудистых событий [23].

Повышение уровня мочевой кислоты коррелирует с альбуминурией, являющейся маркером развития нефроангиосклероза; в свою очередь нарушения почечной гемодинамики предшествует дисбалансу мочевой кислоты при нефропатии. Стимулируя выделение ряда медиаторов воспаления, обладающих вазоконстрикторными свойствами, повышенный уровень мочевой кислоты вызывает ишемию почечной ткани и тем самым способствует усилению активности РААС и повышению АД, а также пролиферации гладкомышечных клеток приводящих артериол клубочков, вызывая их повреждение [18, 24].

Лозартан, благодаря особенностям молекулярного строения, изменяет реабсорбцию уратов в проксимальных канальцах почек, снижает уровень мочевой кислоты в сыворотке крови, увеличивая ее экскрецию. Урикозурическая активность препарата не связана с блокадой AT_1 -рецепторов и свойственна самому лозартану, а не его метаболиту. Лозартан вызывает умеренное медленное повышение экскреции мочевой кислоты, не провоцирующее развитие суставного синдрома при

подагре, увеличивает рН мочи, тем самым предотвращая осаждение мочевой кислоты и развитие нефролитиаза [25].

В клиническом исследовании LIFE в группе пациентов с АГ, получавших лозартан, продемонстрировано снижение частоты осложнений при уменьшении концентрации в сыворотке крови мочевой кислоты. Риск развития первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, фатальный и нефатальный инфаркт миокарда, фатальный и нефатальный инсульт) достоверно снизился (на 25%) в группе лозартана по сравнению с группой ателолола при равном антигипертензивном эффекте препаратов [26].

Особую важность урикозурические свойства лозартана приобретают в лечении пациентов с АГ и подагрой, а также при комбинированном лечении, включающем тиазидные диуретики, увеличивающие концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови [27, 28].

Лозартан при АГ и хронической обструктивной болезни легких

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к глобальным проблемам из-за высокой распространенности и возрастающей смертности. Среди людей старше 40 лет распространенность ХОБЛ II стадии составляет $10,1 \pm 4,8\%$,

летальность при ХОБЛ – 4,8% среди всех причин смерти. К наиболее частым (42%) сопутствующим заболеваниям при ХОБЛ относят сердечно-сосудистые болезни, усугубляющие течение основного заболевания и в 2–3 раза повышающие риск смерти по сравнению с пациентами не имеющими ХОБЛ [29]. По данным В.С. Задюнченко и соавт., у пациентов с ХОБЛ АГ встречается с частотой 6,8–76,3%, в среднем в 34,3% случаев [30].

К сложным механизмам развития взаимной отягощенности при ХОБЛ и АГ относят, в первую очередь, формирование нарушений функции эндотелия в сосудах большого и малого круга кровообращения, непосредственное и опосредованное через симпатoadреналовую систему повышение активности РААС. На фоне нарушения бронхиальной проходимости и возникающих гипоксии, гиперкапнии, респираторного ацидоза, изменений легочного газообмена, вазоконстрикции сосудов малого круга кровообращения существенные изменения претерпевает вклад легких в выработку биологически активных веществ, способствующих возникновению АГ [29]. К причинам повышения АД относят также резкие колебания интраторакального давления, влияющие на синтез гормонов (простагландинов, предсердного натрийуретического пептида),

регулирующих объем циркулирующей крови, и длительное применение лекарственных препаратов (β_2 -агонистов, глюкокортикостероидов).

Основным фактором риска развития ХОБЛ считают курение не только активное, но и пассивное, роль которого в развитии заболевания установлена. Сигаретный дым при воздействии на дыхательные пути индуцирует воспалительные реакции, вызывая повышение уровня многих медиаторов воспаления и факторов роста (TGF β , эндотелиальный фактор роста, интерлейкины-1, -8), усиление оксидативного стресса. Воспалительные изменения, вызванные сигаретным дымом, могут сохраняться в течение десятилетий, несмотря на прекращение курения. Под воздействием медиаторов воспаления изменяется архитектура легких, стенок бронхов, появляются нарушения мукоцилиарного клиренса, усугубляющие течение заболевания [31].

В этой клинической ситуации выбор антигипертензивного препарата вызывает трудности, поскольку помимо влияния на механизмы АГ, лекарственное средство не должно усиливать нарушения бронхиальной проходимости, вазоконстрикцию в малом круге кровообращения, усиливать кашель, вступать в антагонистические отношения с бронходилататорами, используемыми пациентом ежедневно.

Представители класса БРА относятся к препаратам выбора для пациентов с АГ и ХОБЛ, поскольку они снижают системное и легочное АД, оказывают положительное влияние на функциональное состояние легких. Экспериментальные данные показали, что применение лозартана в дозе 50–100 мг предотвращает обострение или вызывает регресс признаков воспалительных изменений в легких, обусловленных ХОБЛ, тем самым замедляет прогрессирование функциональных нарушений респираторной системы [32, 33].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 48 недель у 40 мужчин и женщин (средний возраст 67 лет) с ХОБЛ и легочной гипертензией, получавших стандартную терапию ХОБЛ, применяли лозартан (50 мг/сут). На фоне лечения в группе лозартана по результатам клинического и инструментального исследования не выявили прогрессирования заболевания. В этой же группе пациентов отметили клинически значимое снижение системного давления и давления в легочной артерии преимущественно в случаях с исходным высоким уровнем давления в легочной артерии. Таким образом, лечение лозартаном в комплексной терапии ХОБЛ привело к ожидаемому антигипертензив-

ному эффекту, а также к снижению частоты обострений и улучшению функционального состояния легких, по мнению исследователей, за счет влияния лозартана на легочную паренхиму [34].

Последующие исследования подтвердили предположения о положительном влиянии лозартана на легочную паренхиму и стенки бронхов. В 2012 г. появилось сообщение о результатах экспериментальных исследований лозартана при повреждении легких мышцей сигаретным дымом. Исследователи учли опыт применения лозартана как препарата, подавляющего активность сигнальных путей TGF β , при расширении аорты у пациентов с синдромом Марфана, и доказали в эксперименте его эффективность при повреждении легких сигаретным дымом [35]. TGF β , в числе других медиаторов, участвует в основных патологических процессах, возникающих под влиянием сигаретного дыма в легких, гиперплазии эпителия с фиброзом, апоптозе бронхиальных эпителиальных клеток. Усиливая синтез белков внеклеточного матрикса соединительной ткани, TGF β активирует нейтрофилы, способствует ангиогенезу и новообразованию соединительной ткани, тем самым стимулирует изменения структуры стенки бронха, вызывая его ремоделирование. Морфологическая перестройка бронхи-

альной стенки приводит к частично обратимой либо необратимой обструкции дыхательных путей, характерной для ХОБЛ [36].

Podowski M. et al. показали, что системное назначение лозартана, блокирующего АТ₁-рецепторы, ингибирует избыточную активность сигнальных путей TGF β , уменьшает индуцированное сигаретным дымом повреждение легочной паренхимы и замедляет ремоделирование бронхов у мышей [35]. Выполненное исследование обнадеживает в отношении улучшения прогноза в случае применения лозартана у людей с ХОБЛ.

Лозартан при АГ и диффузные болезни печени

Антифибротические свойства лозартана, опосредованные влиянием на РААС и TGF β , наблюдали в виде замедления развития фиброза не только в сердце, почках, но и при диффузных болезнях печени. Известно, что компоненты циркулирующей и тканевой РААС, являющейся основным звеном в развитии АГ, помимо участия в поддержании водно-солевого гомеостаза, уровня АД, обеспечения функционирования сердечно-сосудистой системы и почечного кровотока, обладают и другими специфическими эффектами. Компоненты тканевой РААС способны влиять на синтез и деградацию экстрацеллюлярного матрикса, кон-

тролировать клеточный рост, пролиферацию, апоптоз клеток, образование активных форм кислорода, воспаление и развитие периваскулярного фиброза в сердце, печени, почках, поджелудочной железе [37]. Экспериментальными исследованиями установлено, что за эти эффекты ответственны именно АТ₁-рецепторы, которые как и АТ₂-рецепторы, экспрессируются в печени. Сокращение АТ₁-рецепторов в исследованиях на мышцах сопровождается снижением частоты развития фиброза, в то же время дефицит АТ₂-рецепторов – прогрессированием фиброза [38].

Результаты пилотного исследования при хроническом гепатите С показали значительное уменьшение фиброза печени в группе пациентов, получавших лозартан в течение 6 месяцев, по сравнению с контрольной группой [38].

Лечение ингибитором АПФ и БРА в экспериментальных исследованиях при неалкогольном стеатогепатите выполняли с целью предотвращения лобулярного воспаления и фиброза печени. По мнению исследователей, блокада РААС уменьшала проявления стеатоза, воспалительных изменений и фиброза печени за счет уменьшения оксидативного стресса, ослабления влияния провоспалительных и профибротических цитокинов, ингибирования факторов роста, увеличения уровня циркулиру-

ющего адипонектина и уменьшения инфильтрации макрофагами [38].

Таким образом, изучение свойств лозартана в сложных клинических ситуациях продолжается. Трудности проведения клинических исследований обусловлены необходимостью длительного наблюдения за пациентами с АГ и диффузными заболеваниями печени в связи с развитием фиброзных изменений в печени в течение нескольких лет, а также частыми биопсиями с целью контроля динамики морфологических изменений органа.

Согласно современным представлениям, лечение АГ проводится пожизненно, и важным шагом в выборе антигипертензивного препарата является не только достижение цели лечения и влияние на органы-мишени, ассоциированные состояния и болезни, но и оценка действия лекарственного средства на механизмы развития и симптомы сопутствующих заболеваний. Углубление знаний об участии основного звена формирования АГ – РААС в возникновении патологических процессов в организме, роли TGF β и других медиаторов расширяет представление о возможном лечебном эффекте известных препаратов в разных клинических ситуациях. Исследования, выполненные с участием препарата класса БРА лозартана, показали его многогран-

ность и обоснованность применения при новообразованиях, гиперурикемии, ХОБЛ, диффузных болезнях печени. Очевидно, дальнейшее изучение проблемы коморбидности, результаты рандомизированных клинических исследований позволят конкретизировать назначение лекарственных средств пациентам с АГ и сопутствующей патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Mancia G., Fagard R. et al. // J. Hypertens. – 2013. – Vol.31(7). – P.1281–1357.*
2. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману / Под общ. ред. А.Г.Гилмана. В 4 т. Т.2; пер. с англ. – М.: Практика, 2006. – С.336.
3. *Sica D.A., Gehr T.W., Ghosh S. // Clin. Pharmacokinet. – 2005. – Vol.44. – P.797–814.*
4. *Boyd C.M., Fortin M. // Public Health Reviews. – 2010. – Vol.32. – P.451–474.*
5. *Верткин А.Л., Скотников А.С. // Леч. врач. – 2013. – №6. <http://www.lvrach.ru/2013/06/15435733/>*
6. *Diop-Frimpong B., Chauhan V.P., Krane S. et al. // PNAS. – 2011. – Vol.108 (7). – P.2909–2914.*
7. *Zlotecki R.A., Boucher Y, Lee I. et al. // Cancer Res. – 1993. – Vol.53. – P.2466–2468.*
8. *Lever A.F, Hole D.J., Gillis C.R. et al. // Lancet. – 1998. – Vol.352. – P.179–184.*
9. *Nahmod K.A., Walther T., Cambados N. et al. // FASEB J. – 2012. – Vol.26. – P.1982–1994.*
10. *Rosenthal T., Gavras I. // J. Hum. Hypertens. – 2009. – Vol.23. – P.623–635.*
11. *Jakowlew S.B. // Cancer and Metastasis Reviews. –2006. – Vol.25. – P.435–437.*
12. *Piccirillo J.F, Tierney R.M., Costas I. et al. // JAMA. – 2004. – Vol.291 (20). – P.2441–2447.*
13. *Bangalore S., Kumar S., Kjeldsen S. et al. // Артериал. гипертензия. – 2011. – №1 (15). – С.43–44.*
14. *Funakoshi T., Latif A., Galsky M.D. // J. Hum. Hypertens. – 2013. – Vol.27 (10). – P.601–611.*
15. *Stocks T., Van Hemelrijck M., Manjer J. et al. // Hypertension. – 2012. – Vol.59 (4). – P.802–810.*
16. *Edlinger M., Strohmaier S. et al. // J. Hypertension. – 2012. – Vol.2 (30). – P.290–296.*
17. *Постнов Ю.В. // Архив патологии. – 1989. – №.11. – С.5–12.*

18. Messerli FH., Frohlich E., Dreslinski G.R. et al. // Ann. Intern. Med. – 1980. – Vol.93(6). – P.817–821.
19. Свищенко Е.П., Безродная Л.В., Горбась И.М. // Артериал. гипертензия. – 2012. – №5 (25).
20. Perlstein T.S., Gumieniak O., Williams G.H. et al. // Hypertens. – 2006. – Vol.48. – P.1031–1036.
21. Kerkalainen P, Sarlund H, Laakso M. // Metabolism. – 2000. – Vol.49. – P.1247–1254.
22. Alderman M.H. // Curr. Hypertens. Reports. – 2001. – Vol.3. – P.184–189.
23. Bagnati M., Perugini C., Cau C. et al. // Biochem. J. – 1999. – Vol.340. – P.143–152.
24. Butler R., Morris A.D., Belch J.J-F et al. // Hypertension. – 2000. – Vol.35. – P.746–751.
25. Corry D.B., Eslami P., Yamamoto K. et al. // J. Hypertens. – 2008. – Vol.26. – P.269–275.
26. Lindholm L.H., Ibsen H., Danlof B. et al. // Lancet. – 2002. – Vol.359. – P.1004–1010.
27. Liberopoulos E., Christed D., Elisaf M. // J. Hypertens. – 2002. – Vol.20 (2). – P.347.
28. Choi H.K., Soriano L.C., Zhang Y. // BMJ. – 2012. – Vol.344. – P.d8190.
29. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease – GOLD 2014. – http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report2014_Feb07
30. Задюченко В.С., Адашева Т.В., Шилова Е.В. и соавт. // PMЖ. – 2003. – №9. – С.535–538.
31. Chung K.F, Adcock I.M. // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol.31. – P.1334–1356.
32. Morell N.W, Higham M.A., Phillips P.G. et al. // Respiratory Research. – 2005. – Vol.6. – P.88.
33. Klingbeil A.U., John S., Schneider M.P. et al. // Am. J. Hypertens. – 2003. – Vol.16. – P.123–128.
34. Mascitelli L., Pezzetta F. // Chest. – 2007. – Vol.131. – P.938–939.
35. Podowski M., Calvi C., Metzger S. // J. Clin. Invest. – 2012. – Vol.122 (1). – P.229–240.
36. Sheppard D. // Amer. Thorac. Society J. – 2006. – Vol.5 (3). – P.413–417.
37. Paschos P., Tziomalos K. // World J. Hepatol. – 2012. – Vol.4 (12). – P.327–331.
38. Lubel J.S., Herath C.B., Burrell L.M. et al. // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – Vol.9. – P.1327–1338.
39. Sookoian S., Fernández M.A., Castaño G. // World J. Gastroenterol. – 2005. – Vol.11. – P.7560–7563.

ПАРТНЕР ПРОГНОЗА ПОГОДЫ

СТОПДИАР

антисептик для лечения
кишечных инфекций и диареи

СТОПДИАР 100 мг
нифуразола

СТОПДИАР
220 мг/5 мл
220 mg/5 ml

24 таблетки, покрытые пленочной оболочкой

24

Производитель суспензий: Гелен Рихтер Румыния А.О. Румыния
Производитель таблеток: ООО «Гелен Рихтер Пальша», Пальша

YUY2 mp4v AAC stopdiar.mp4 00:00:00 / 00:00:15