

Опыт применения блокатора АТ₁-рецепторов Сентор (лозартан)

Козловский В.И., Селезнева О.М.

Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет

Kozlovskiy V.I., Seleznyova O.M.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Belarus

Experience of using of angiotensin II receptor antagonist Senter (losartan)

Резюме. В обзорной статье приведены современные представления о механизме действия и фармакокинетики блокатора АТ₁-рецепторов лозартана. В крупных рандомизированных исследованиях показаны положительные эффекты лозартана у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и рядом сопутствующих состояний на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. В клиническом испытании лекарственного средства Сентор (лозартан производства ОАО «Гедеон Рихтер») у 15 больных с сочетанием АГ и хронической обструктивной болезни легких выявлено отчетливое снижение агрегации клеточных элементов крови и хорошая переносимость препарата.

Ключевые слова: лозартан, артериальная гипертензия, агрегация тромбоцитов, сердечно-сосудистый риск.

Summary. A review article deals with modern conception about mechanism of action and pharmacokinetics of losartan, angiotensin II receptor antagonist. Positive effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality have shown in patients with arterial hypertension (AH) and a number of concomitant pathologies in large randomized trials. In our clinical trial we have revealed the significant platelet aggregation decrease in 15 patients with AH and chronic obstructive pulmonary disease taking Senter – losartan produced by pharmacy company Gedeon Richter.

Keywords: losartan, arterial hypertension, platelet aggregation, cardiovascular risk.

Блокаторы ангиотензиновых (АТ₁) рецепторов (БРА) стали в последние годы одним из основных классов антигипертензивных средств (АГС) благодаря целому ряду положительных эффектов.

Первым из БРА был лозартан, синтезированный в 1986 г. в лаборатории фармацевтической компании «DuPont Merck» [35] и внедренный в клиническую практику с 1995 г. С 2009 г. стали производиться его ге-

На фармацевтическом рынке Республики Беларусь с 2009 г. зарегистрирован лозартан производства ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) под названием Сентор в дозировках 50 мг и 100 мг, а также в 2010 г. – препарат Ко-Сентор, содержащий фиксированную комбинацию лозартана и гидрохлортиазида – 50 и 12,5 мг; 100 и 25 мг; 100 и 12,5 мг соответственно.

Механизм действия лозартана

Лозартан конкурентно связывается с рецептором к ангиотензину II

1-го типа. AT_1 -рецептор присутствует не только в стенках резистивных сосудов, но и во многих тканях и органах (надпочечниках, почках, сердце, головном мозге). Показано, что содержание ангиотензина II, а следовательно, и активность локальных ренин-ангиотензиновых систем (РАС), даже превышает таковое в системном кровотоке. Связываясь с AT_1 -рецептором, лозартан блокирует его биологические эффекты: вазоконстрикцию, увеличение общего периферического сопротивления и артериального давления (АД), индукцию гипертрофии меди, гипертрофию миокарда и миокардиальный фиброз (в том числе через увеличение синтеза трансформирующего фактора роста- β – TGF β), задержку натрия, стимуляцию синтеза альдостерона, продукцию эндотелиальных медиаторов вазоконстрикции (эндотелин-1) (см. рисунок) [10].

В условиях блокады AT_1 -рецепторов и повышения уровня ангиотензина II по механизму обратной связи происходит дополнительная стимуляция AT_2 -рецепторов, эффекты которых во многом противоположны AT_1 -рецепторам: вазодилатация, натрийурез, торможение гипертрофии кардиомиоцитов, пролиферации фибробластов в миокарде, а также пролиферации и миграции эндотелиальных, гладкомышечных и мезангиальных клеток

[10]. Кроме того, стимуляция AT_2 -рецепторов приводит к активации кининогена, что способствует образованию брадикинина в сосудистой стенке, а следовательно, усилению высвобождения оксида азота, простациклина и эндотелиального фактора гиперполяризации [28].

Лозартан имеет преимущества перед ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) в блокаде РАС, т.к. нивелирует эффекты ангиотензина II независимо от источника или пути его синтеза, тогда как при приеме иАПФ возможно развитие «синдрома ускользания» вследствие существования альтернативных путей синтеза ангиотензина II: эндотелиальной и почечной пептидазы, тканевого активатора плазминогена, химазы, катепсина G, эластазы [33].

Лозартан не влияет на метаболизм брадикинина, ответственного за возникновение таких побочных эффектов иАПФ, как сухой кашель и ангионевротический отек.

Фармакокинетика

После приема внутрь лозартан хорошо всасывается, в результате первичного прохождения через печень образуется один активный карбоксильный метаболит EXP3174 и другие фармакологически неактивные метаболиты. EXP3174 является длительно действующим метаболитом (от 6 до 8 ч), неконкурентно



Рис. Эффекты стимуляции AT₁-рецепторов и действие блокаторов ангиотензиногена II

связывающимся с AT₁-рецептором, причем сила связи в 10–40 раз превышает таковую для лозартана. Биологическая доступность лозартана – около 32%. Максимальная концентрация лозартана и его активного метаболита EXP3174 определяется соответственно через 1 и 3–4 ч после его применения. Метаболизм осуществляется через систему ферментов цитохрома P450 [34]. Прием пищи не вызывает клинически значимых отклонений фармакокинетического профиля.

Более 99% лозартана и его активного метаболита связывается с белками плазмы крови, в основном с альбуминами. Объем распределения – 34 л. В исследовании на крысах лозартан в небольшой степени проникал или совсем не проникал через ГЭБ.

Около 14% перорально введенной дозы превращается в активный метаболит EXP3174. У небольшого количества людей (около 1%) из лозартана образуется минималь-

ное количество активного метаболита [27].

Лозартан и его метаболиты выводятся с мочой (около 35%) и желчью (около 60%). При пероральном введении лозартана около 4% введенной дозы выводится с мочой в неизменном виде и 6% – в форме активного метаболита. Клиренс лозартана составляет 600 мл/мин, а активного метаболита – 50 мл/мин. Почечный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет 74 и 26 мл/мин соответственно [27]. Лозартан и его активный метаболит имеют линейную фармакокинетику.

Терминальный период полувыведения лозартана – около 1,5–2,5 ч, а активного метаболита – 3–9 ч [34].

Эффекты лозартана

при клиническом применении

Предупреждение поражения органов-мишеней, снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности является главной целью лечения артериальной гипертензии. Безусловно, стойкая нормализация

уровня АД является одним из основных путей снижения осложнений АГ.

В большинстве исследований, посвященных сравнению различных АГС и лозартана, не выявили достоверной разницы в частоте достижения целевого АД. Стойкая нормализация АД после приема лозартана в течение 1 мес. отмечена у 61% пациентов с мягкой гипертензией [5] и 9,4% (17,6% – при комбинации с гипохлортиазидом) больных с АГ III ст. При увеличении срока наблюдения до 1 года целевое значение АД имели около 77% пациентов [32].

В исследовании ЭЛЛА, в котором сравнивались эффекты лозартана и энал-априла, было показано, что прием лозартана или его комбинации с гипохлортиазидом в течение 12 недель приводил к достоверно более частому достижению целевого уровня АД у лиц с легкой и умеренной гипертензией (96% против 72% в группе пациентов, принимавших эналаприл), снижению уровня мочевой кислоты без влияния на содержание глюкозы и калия в крови. Отмечена хорошая переносимость БРА. По скорости достижения целе-

Таблица. Характеристика крупных рандомизированных клинических испытаний, посвященных изучению лозартана

Название исследования	Исследуемое лекарственное средство	Критерии включения	Количество наблюдений	Оцениваемые конечные точки	Основные результаты
LIFE, 2002 [18]	Лозартан Атенолол	Пациенты в возрасте 55–80 лет, страдавшие АГ (АД 160–200/95–115 мм рт. ст.), с подтвержденной на ЭКГ гипертрофией миокарда левого желудочка	9193	Смерть, острый инфаркт миокарда, мозговой инсульт	Снижение основных сердечно-сосудистых событий за 5-летний период на 13% (уменьшение риска инсульта на 25% с отсутствием достоверной разницы в случае инфаркта миокарда) по сравнению с пациентами, принимавшими атенолол
		Пациенты с АГ, сахарным диабетом (СД) 2-го типа и гипертрофией миокарда левого желудочка	1195		

RENAAL, 2001 [17, 31]	Лозартан	Пациенты с АГ, СД 2-го типа и нефропатией	1513	Удвоение уровня сывороточного креатинина, протеинурии, вероятность развития терминальной почечной недостаточности. Сердечно-сосудистые катастрофы и смерть	Снижение прогрессирования поражения почек, снижение сердечно-сосудистой смертности в группе лозартана
ELITE II, 2000 [30]	Лозартан Каптоприл	Пациенты 60 лет и старше с II–IV стадией хронической сердечной недостаточности (ХСН) по классификации NYHA с фракцией выброса 40% и ниже	3152	Общая смертность, риск развития внезапной смерти и тяжелых осложнений ХСН	Достоверных отличий на прогноз больных в двух группах не получено. Меньшее число побочных эффектов при терапии лозартаном
OPTIMAAL, 2002 [19]	Лозартан Каптоприл	Пациенты старше 50 лет, перенесшие острый Q-инфаркт миокарда, с сердечной недостаточностью	1082	Общая смертность	Достоверных отличий в уровне общей смертности у пациентов, принимавших лозартан или каптоприл, получено не было. Отмечена лучшая переносимость БРА по сравнению с каптоприлом

вого давления лозартан не отличался от эналаприла [12, 13].

Снижение сердечно-сосудистого риска у больных АГ на фоне лечения лозартаном показано в ряде крупномасштабных исследований, таких как LIFE, ELITE, RENAAL, OPTIMAAL и др. (см. таблицу).

Пациенты с АГ и гипертрофией миокарда левого желудочка. И.Е. Чазова и коллеги [11] установили, что у пациентов, страдавших АГ, с гипертрофией миокарда левого желудочка (ЛЖ), оцениваемой по эхокардиографии, на фоне приема лозартана или комбинации его

с гипо-хлортиазидом происходил регресс гипер-трофии ЛЖ у всех больных, улучшение диастолической функции ЛЖ – у 88,2%. У пациентов, получавших амлодипин, также отмечено снижение индекса массы миокарда ЛЖ, однако это не сопровождалось улучшением диастолической функции ЛЖ и нормализацией геометрии ЛЖ. Регресс гипертрофии ЛЖ на фоне лечения АГ может способствовать не только предотвращению развития ХСН, но и снижению риска сердечно-сосудистых событий (инфарктов, инсультов и смерти от сердечно-сосудистых причин).

Регрессия гипертрофии ЛЖ при приеме БРА достигается не только за счет нормализации АД и нагрузки на миокард, но и вследствие антипролиферативного действия – снижения синтеза TGFβ.

Уменьшение гипертрофии миокарда ЛЖ также способствует снижению риска развития аритмий. Было показано, что при добавлении лозартана к антиаритмической терапии у пациентов с АГ и пароксизмами фибрилляции предсердий приводило к достоверному снижению частоты рецидивов аритмий по сравнению с теми, кому назначался с гипотензивной целью нифедипин или атенолол [15], а также амлодипин (39% пациентов, получавших амлодипин, имели по крайней мере 1 эпизод фибрилляции предсердий в

течение года по сравнению с 13% в группе лозартана) [20].

Профилактика мозгового инсульта. Снижение риска мозгового инсульта при приеме лозартана по сравнению с атенололом обнаружено в многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension), включавшим 9193 пациента с АГ и гипертрофией ЛЖ. Пациенты получали 50–100 мг лозартана или атенолола в сутки, при недостаточной коррекции АД терапия дополнялась другими антигипертензивными препаратами, за исключением иАПФ, БРА или β-блокаторов, длительность наблюдения – 4,8 года. Лозартан оказался на 25% эффективнее атенолола в снижении риска мозгового инсульта [18].

Кроме того, в подвыборке пациентов с изолированной систолической гипертензией лозартан имел заметное преимущество перед атенололом: в группе лозартана относительный риск сердечно-сосудистой смерти достоверно снизился на 46%, мозгового инсульта – на 40%, общей смертности – на 28%, новых случаев СД – на 38% по сравнению с терапией атенололом [3].

Урикозурический и гипоурикемический эффекты. Как известно, гиперурикемия является независимым фактором риска сердечно-сосуди-

стой заболеваемости. В исследовании LIFE показано, что назначение лозартана сопровождалось снижением уровня мочевой кислоты в крови [18]. Это важно как при лечении пациентов с подагрой, так и для предупреждения повышения уровня мочевой кислоты в крови при лечении тиазидными диуретиками.

Влияние лозартана на прогрессирование диабетической нефропатии. Преимущество назначения блокаторов АТ₁-рецепторов у больных СД 2-го типа с уже имеющейся хронической почечной недостаточностью (ХПН) по сравнению с другими АГС, не блокирующими РААС, при условии адекватного контроля АД было показано в крупной рандомизированном исследовании RENAAL [17]. Риск развития терминальной хронической почечной недостаточности снижался на 28% у пациентов, получавших лозартан. В целом риск достижения конечных точек (удвоение уровня креатинина, развитие терминальной ХПН или смерти) снизился на 16%.

Влияние на эндотелиальную функцию. В исследовании И.Н. Волобуевой и соавт. [1] было показано, что комбинированная терапия лизиноприлом и лозартаном у пациентов с АГ и подагрой, имевших легкую и среднюю степень нарушения эндотелиальной функции (повышение сывороточного эндотелина-1, циркулирующих эндотелиальных клеток на

фоне повышения СРП, молекул клеточной адгезии sVSAM-1, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8) приводит к нормализации указанных показателей и значительной их коррекции при III и IV степенях эндотелиальной дисфункции.

Антиагрегантная активность лозартана. В исследовании К. Yamada и соавт., в котором участвовали 35 пациентов с АГ, рандомизированных в группы лозартана (50 мг/сут) и телмисартана (40 мг/сут), оценили влияние этих препаратов на активность тромбоцитов по тенденции спонтанного агрегирования и изменениям экспрессии мембранного гликопротеина CD62P. Оба препарата обеспечили контроль АД, но не повлияли на спонтанную агрегацию тромбоцитов. При этом лозартан достоверно снизил экспрессию CD62P с 2,17 до 1,3%, телмисартан — недостоверно с 1,57 до 1,54%. Сделан вывод о том, что лозартан в стандартной дозе обладает не только антигипертензивным, но и антиагрегантным действием. Возможными механизмами этого действия являются связывание рецепторов тромбоксана А₂ и простагландина H₂, а также ингибирование циклооксигеназы А₂ и ингибирование адгезии/агглютинации тромбоцитов [26, 36].

Я.И. Коц и коллеги (2001) исследовали влияние 8-недельной терапии лозартаном на суточное АД,

показатели центральной гемодинамики и агрегатное состояние крови у пациентов с АГ I и II ст. К концу лечения у 80% больных отмечено существенное снижение АД и уменьшение агрегационной активности тромбоцитов (в случае адекватного снижения АД) [6].

Лозартан снижал агрегацию тромбоцитов, стимулированную аналогом тромбоксана А₂ и АДФ, у здоровых лиц [21].

Нами обследованы 15 пациентов с АГ II ст. высокого риска, получавших лозартан (**Сентор, «Гедеон Рихтер», Венгрия**) в дозе 50–100 мг/сут (средний возраст $54 \pm 8,7$ года, мужчин 6, женщин – 9). Выявлено, что через 10–12 дней лечения отмечается достоверное снижение стимулированной адреналином (1×10^{-5} г/л) агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии (по Born, 1962, начальной скорости – на 18,5%, величины изменения оптической плотности суспензии – на 20,3% по сравнению с исходным уровнем).

Другие эффекты лозартана. Как обнаружено в опытах на крысах, лозартан снижал экспрессию рецепторов трансформирующего фактора роста- β I и II типов в почках, что может частично объяснять нефропротективный эффект препарата [23]. Влияние на уровень TGF β может также указывать на потенциальную эффективность

лозартана у пациентов с синдромом Марфана и мышечной дистрофией Дюшенна, что подтверждено в снижении скорости расширения аорты у мышей [24] и людей с синдромом Марфана [16].

В исследование S. Benjamin и коллег были включены 17 детей с синдромом Морфана, получавших лозартан в течение 12–47 мес. Эффективность терапии блокаторами АТ₁-рецепторов оценивали по изменению скорости увеличения диаметра корня аорты до и после лечения.

Оказалось, что до назначения блокаторов АТ₁-рецепторов скорость расширения корня аорты составляла $3,54 \pm 2,87$ мм в год. После терапии лозартаном данный показатель снизился до $0,46 \pm 0,62$ мм в год, $p < 0,001$ [16].

Показания к применению препарата Сентор [2, 9, 22]:

- эссенциальная АГ, в том числе у пациентов с гипертрофией ЛЖ с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний;
- реноваскулярная гипертензия;
- гипертензия, развивающаяся после трансплантации почки;
- ХСН;
- постинфарктный период;
- пароксизмальная форма фибрилляции предсердий;
- СД 2-го типа с нефропатией;
- метаболический синдром;
- непереносимость иАПФ.

Режим дозирования

Лозартан принимается внутрь в зависимости от приема пищи один раз в сутки в одно и то же время. Возможно применение как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими АГС, наиболее предпочтительными являются диуретики и антагонисты кальция.

При АГ, в том числе у пациентов с гипертрофией ЛЖ, стандартная начальная и поддерживающая доза для большинства пациентов составляет 50 мг 1 раз в сутки. Максимальный гипотензивный эффект достигается через 3–6 недель после начала терапии. При недостаточном снижении АД назначают комбинацию лозартана в прежней дозировке с 12,5 мг гипохлортиазида или увеличивают дозу препарата до 100 мг 1 раз в сутки.

Для защиты функции почек у пациентов с СД 2-го типа и протеинурией стандартная начальная доза препарата составляет 50 мг 1 раз в сутки. В дальнейшем рекомендуется увеличить дозу лозартана до 100 мг 1 раз в сутки с учетом степени снижения АД.

У пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (например, при приеме диуретиков в высоких дозах) начальную дозу препарата следует снизить до 25 мг 1 раз в сутки.

У лиц пожилого возраста и пациентов с легкой почечной недо-

статочностью (клиренс креатинина в пределах 50 мг/мл) не требуется уменьшения стандартной начальной дозы. При почечной недостаточности средней или тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мг/мл) или больным, находящимся на гемодиализе, предлагается начальная доза препарата 25 мг 1 раз в сутки.

Пациентам с печеночной недостаточностью начальная суточная доза составляет 25 мг, которую можно разделить на 2 приема. Дальнейшее увеличение дозы лозартана проводится под контролем АД.

При ХСН начальная доза лозартана составляет 12,5 мг 1 раз в сутки. Как правило, доза титруется с недельным интервалом (т.е. 12,5; 25; 50 мг/сут) до обычной поддерживающей дозы 50 мг 1 раз в сутки в зависимости от индивидуальной переносимости.

Необходимость титрации дозы лозартана обоснована в недавнем исследовании HEAAL. У пациентов с АГ и ишемической болезнью сердца, принимавших 150 мг лозартана, наблюдалось снижение смертности и госпитализации в связи с сердечной недостаточностью на 11% по сравнению с лицами, получавшими 50 мг лозартана [25].

В дозе до 150 мг 1 раз в сутки не выявлено влияния лозартана на уровень ТГ, общего ХС и ХС ЛПВП в сыворотке крови у больных АГ. В этой

же дозе лозартан не влиял на уровень глюкозы крови натощак. Кроме того, в исследовании LIFE показано, что пациенты, получавшие лозартан, имели меньшую частоту новых случаев СД 2-го типа по сравнению с лицами, получавшими атенолол.

Противопоказаниями к назначению лозартана и других блокаторов AT_1 -рецепторов является наличие повышенной чувствительности к действующему веществу или к какому-либо компоненту препарата, беременность и лактация [22]. С осторожностью применять при стенозах митрального/аортального клапанов, идиопатическом гипертрофическом субаортальном стенозе.

Побочные эффекты

Частота побочных эффектов при приеме блокаторов AT_1 -рецепторов сопоставима с плацебо, что отличает их от антигипертензивных препаратов других групп. В контролируемых клинических исследованиях БРА головокружение было единственным побочным эффектом, связанным с приемом лозартана, которое наблюдалось чаще, чем в группе плацебо, и возникало у $\geq 1\%$ пациентов. Другие побочные эффекты – головная боль, сыпь, кожный зуд, ангионевротический отек, гиперкалиемия, повышение уровня мочевины, остаточного азота, креатинина в сыворотке крови – встречались значительно реже, чем при приеме других АГС [8].

Развитие ангионевротического отека при приеме лозартана наиболее вероятно у пациентов с наличием этого осложнения в анамнезе при использовании иАПФ. У пациентов с пониженным внутрисосудистым объемом (например, вследствие лечения диуретиками в высоких дозах) может возникнуть гипотензия. Это состояние требует коррекции до начала применения лозартана или снижения начальной дозы препарата. Электролитные нарушения при приеме лозартана в большинстве случаев обусловлены предшествовавшим поражением почек.

Важно отсутствие сухого кашля при приеме блокаторов AT_1 -рецепторов в отличие от иАПФ, у которых данный побочный эффект проявляется у 10–15% пациентов, причем в 5% случаев этот побочный эффект случит причиной отмены препаратов [8].

Взаимодействие с другими лекарственными средствами [14]

Взаимодействие с диуретиками. Блокаторы AT_1 -рецепторов усиливают гипотензивный эффект тиазидных (тиазидоподобных диуретиков). Одновременное применение лозартана и калийсберегающих диуретиков (например спиронолактона, триамтерена, амилорида), калиевых добавок или солевых заменителей, содержащих калий, может привести к повышению уровня калия в плазме крови.

Показан хороший гипотензивный эффект лозартана и комбинации его с гипотиазидом у пациентов, имевших сопутствующие факторы риска сердечно-сосудистых осложнений [4].

Взаимодействие с антагонистами кальция. Блокаторы АТ₁-рецепторов потенцируют гипотензивное действие дигидропиридиновых антагонистов кальция (нифедипин, амлодипин и др.). Кроме того, БРА могут ослаблять активацию РААС и САС, вызываемую дигидропиридиновыми антагонистами кальция, в том числе и такой распространенный их эффект, как тахикардия.

Взаимодействие с иАПФ. Воздействие на одно и то же звено патогенеза при совместном использовании блокаторов РААС не приводит к дополнительному положительному эффекту на уровень АД; полная блокада РААС также ослабляет стимуляцию АТ₂-рецепторов и, соответственно, возможные положительные эффекты от их активации (вазодилатация, усиление натрийуреза, снижение фиброгенеза в миокарде и клубочках почек и т.д.) [12]. Однако, как показано в ряде исследований, такая комбинация может быть целесообразной для лечения высокорениновых форм АГ [3], дает возможность получить дополнительный ренопротективный эффект у пациентов с ХПН. В исследовании COOPERATE показано значительное

снижение протеинурии, снижение отношения альбумин/креатинин в моче, замедление снижения скорости клубочковой фильтрации и прогрессирования ХПН у пациентов, получавших комбинацию лизиноприла и лозартана, по сравнению с монотерапией [29].

Взаимодействие с нестероидными противовоспалительными препаратами. При одновременном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (аспирин, напроксен, ибупрофен, индометацин и т.д.) антигипертензивный эффект БРА может снижаться. При одновременном применении антагонистов АТ₁-рецепторов с нестероидными противовоспалительными средствами, особенно при наличии сниженной функции почек, возможно дальнейшее нарушение функции почек вплоть до развития острой почечной недостаточности, и повышение уровня калия в сыворотке крови.

Взаимодействия с другими препаратами. Так как лозартан метаболизируется через систему цитохрома Р450, то одновременный прием препарата с лекарственными средствами, ингибирующими фермент (флуконазол, низорал и др.) может вести к снижению активного метаболита лозартана в плазме крови.

Не отмечено взаимодействия препаратов этой группы с варфарином, фуросемидом, дигоксином (кроме

ирбесартана), гидрохлортиазидом, инсулином и пероральными сахароснижающими препаратами (производные сульфонилмочевины, глитазоны, ингибиторы α -глюкозидазы), циметидином, ранитидином [7].

Таким образом, применение препарата Сентор у пациентов с АГ способствует не только эффективному контролю АД, но и снижению сердечно-сосудистого риска, подавлению гиперагрегации тромбоцитов при минимальном числе побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волобуева, И.Н. Влияние терапии лизиноприлом и лозартаном на показатели иммунного статуса и эндотелиальной функции у больных артериальной гипертензией на фоне подагры / И.Н. Волобуева, Е.А. Масалова, Л.И. Князева // Человек и его здоровье. – 2010. – № 3. – С. 70–77.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Российские рекомендации) / Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – С. 5–26.
3. Долженко, М.Н. Роль блокатора ангиотензина II лозартана в лечении больных высокого кардиоваскулярного риска / М.Н. Долженко, И.Н. Волгина // Новости медицины и фармации. – 2009. – № 3–4. – С. 269–270.
4. Эффективность и переносимость лозартана и гизаара при лечении гипертонической болезни у пациентов с высоким риском осложнений / А.Я. Ивлева [и др.] // Кардиология. – 2001. – № 1. – С. 34–38.
5. Компаниец, О.Г. Блокатор рецепторов к ангиотензину II в обеспечении артериальной нормотензии, адаптивности и комплаентности у пациентов с гипертонической болезнью / О.Г. Компаниец, В.М. Покровский // Системные гипертензии. – 2010. – № 4. – С. 9–12.
6. Комплексная оценка эффективности лозартана (Козаара) у больных мягкой и умеренной гипертензией / Я.И. Коц [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2001. – № 4. – С. 73–75.

7. Остроумова, О.Д. Антагонисты рецепторов ангиотензина II: новое время – новые возможности для лечения пациентов высокого риска / О.Д. Остроумова // Consilium Medicum. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 34–38.
8. Преображенский, А.В. Побочные эффекты блокаторов AT₁-ангиотензиновых рецепторов / А.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко // Кардиология. – 2002. – № 3. – С. 88–94.
9. Руденко, Э.В. Роль блокаторов ангиотензиновых рецепторов в лечении артериальной гипертензии / Э.В. Руденко, В.И. Стельмашок // ARS MEDICA. – 2008. – № 2 (3). – С. 97–101.
10. Фомин, В.В. От саралазина к сартанам: история фармакологической блокады ангиотензиновых рецепторов / В.В. Фомин, М.М. Курашов // Клиническая нефрология. – 2009. – № 4. – С. 63–70.
11. Чазова, И.Е. Сравнительная оценка антигипертензивной эффективности лозартана и его фиксированной комбинации с гидрохлортиазидом при 24-недельной терапии у больных гипертонической болезнью / И.Е. Чазова, С.Н. Толпыгина, Л.Г. Ратова // Consilium medicum. – 2004. – № 1. – С. 24–28.
12. Исследование эффективности применения лозартана у больных артериальной гипертензией (исследование ЭЛЛА) / И.Е. Чазова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 6 (2). – С. 5–7.
13. Сравнительный анализ антигипертензивной эффективности лозартана и эналаприла (исследование ЭЛЛА) / Н.М. Чихладзе [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. – № 8. – С. 44–48.
14. Чудновская, Е.А. Применение блокаторов AT₁-рецепторов ангиотензина в патогенетической терапии артериальной гипертензии / Е.А. Чудновская, А.В. Стругинский // Рус. мед. журнал. – 2004. – № 12. – С. 727–731.
15. Шварц, Ю.Г. Лозартан в лечении больных пароксизмальной мерцательной аритмией, сочетающейся с артериальной гипертензией / Ю.Г. Шварц, Е.В. Салеева, Л.И. Кузнецова // В помощь практическому врачу. – 1999. – № 12. – С. 56–59.
16. Angiotensin II Blockade and Aortic-Root Dilation in Marfan's Syndrome / S. Benjamin [et al.] // New Eng. Journal of Medicine. – 2008. – N 358. – P. 2787–2795.
17. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and

- nephropathy / B.M. Brenner [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2001. – N 345. – P. 861–869.
18. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol / B. Dahlof [et al.] // Lancet. – 2002. – N 359. – P. 995–1003.
19. *Dickstein, K.* Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan / K. Dickstein, J. Kjekshus // Lancet. – 2002. – Vol. 360, N 9335. – P. 752–760.
20. Losartan and prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients / R. Fogari [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2006. – Vol. 47, N 1. – P. 46–50.
21. Effect of losartan on human platelet activation / J.I. Guerra-Cuesta [et al.] // J. Hypertens. – 1999. – Vol. 17, N 3. – P. 447–452.
22. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC), 2007. – P. 1105–1187.
23. *Guo, Z.X.* Losartan downregulates the expression of transforming growth factor beta type I and type II receptors in kidney of diabetic rat / Z.X. Guo, M.C. Qui // Zhonghua Nei Ke Za Zhi. – 2003. – Vol. 42, N 6. – P. 403–408.
24. Losartan, an AT₁ antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome / J.P. Habashi [et al.] // Science. – 2006. – Vol. 312, N 5770. – P. 117–121.
25. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial / M.A. Konstam [et al.] // Lancet. – 2009. – Vol. 374, N 9704. – P. 1840–1848.
26. *Li, P.* Nonpeptide angiotensin II antagonist losartan inhibits thromboxane A₂-induced contractions in canine coronary arteries / P. Li, C.M. Ferrario, K.B. Brosnihan // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1997. – Vol. 281, N 3. – P. 1065–1070.
27. Pharmacokinetics of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, and its active metabolite EXP3174 in humans / M.-W. Lo [et al.] // Clin. Pharmacol. & Therapeutics. – 1995. – N 58. – P. 641–649.
28. *Murphey, L.* Contribution of bradykinin to cardioprotective effects of ACE inhibitors / L. Murphey, D. Vaughan, N. Brown // Eur. Heart J. – 2003. – N 5, Suppl. A. – P. A37–A41.
29. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial / N. Nakao [et al.] // Lancet. – 2003. – N 361. – P. 117–124.
30. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II / B. Pitt [et al.] // Lancet. – 2000. – Vol. 356. – P. 1582–1587.
31. Pourdjabbar, A. Angiotensin receptor blockers: Powerful evidence with cardiovascular outcomes? / A. Pourdjabbar, N. Lapointe, J.-L. Rouleau // Can. J. Cardiol. – 2002. – N 18 (Suppl A). – P. 7A–14A.
32. A 52-week prospective, cohort study of the effects of losartan with or without hydrochlorothiazide (HCTZ) in hypertensive patients with metabolic syndrome / A. Racine [et al.] // Journal of Human Hypertension. – 2010. – N 24. – P. 739–748.
33. *Sica, D.A.* Angiotensin receptor blockers: new considerations in their mechanism of action / D.A. Sica // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). – 2006. – N 5. – P. 381–385.
34. *Sica, D.A.* Clinical pharmacokinetics of losartan / D.A. Sica, T.W. Gehr, S. Ghosh // Clin. Pharmacokinet. – 2005. – Vol. 44, N 8. – P. 797–814.
35. Discovery of losartan, the first angiotensin II receptor antagonist / P.B. Timmermans [et al.] // J. Hum. Hypertens. – 1995. – Vol. 9, Suppl. 5. – P. S3–S18.
36. *Yamada, K.* Antiplatelet effect of losartan and telmisartan in patients with ischemic stroke / K. Yamada, T. Hirayama, Y. Hasegawa // J. Stroke and Cerebrovas. Dis. – 2007. – Vol. 16. – P. 225–231.