

Многоликие сартаны

О.Б.Полосьянец, Е.Г.Силина
ГОУ ВПО МГМСУ

Резюме

Блокаторы рецепторов к ангиотензину АП или сартаны применяются в кардиологии около 20 лет. За это время хорошо изучены особенности их влияния на ренин-ангиотензиновую систему и определено место в современной кардиологии. В статье рассматривается история создания сартанов, особенности фармакокинетики и основные фармакодинамические эффекты. Подчеркивается высокий уровень безопасности БРА, возможность их применения в комбинированной терапии. Анализируются также важные клинические эффекты сартанов, как хорошо известные (гипотензивный, нефропротективный, действие при сердечной недостаточности), так и редко рассматриваемые (нейропротекция, влияние при эректильной дисфункции и синдроме Марфана). Положительное действие БРА аргументируется клиническими исследованиями, в которых они сравниваются с другими группами кардиологических лекарственных средств. Особое внимание уделено первому препарату из группы, получившему применение в практике, – лозартану.

Ключевые слова: блокаторы рецепторов к ангиотензину АП, ренин-ангиотензиновая система, нефропротекция, нейропротекция, эректильная дисфункция, лозартан.

Multifaceted sartans

O.B.Polosyants, E.G.Silina

Moscow State University of Medicine and Dentistry

Summary

Angiotensin II receptor blockers (ARBs) or sartans have been used in cardiology for about 20 years. For this period, their effect on the renin-angiotensin system has been well investigated and their place in modern cardiology defined. The paper considers the history of designing sartans, their pharmacokinetic features and major pharmacodynamic effects. The high level of safety of ARBs and a possibility of their use in combination therapy are underlined. The important clinical effects of sartans are also analyzed as both well-known (antihypertensive, nephroprotective ones in cardiac failure) and rarely considered (neuroprotective one in erectile dysfunction and Marfan's syndrome). Arguments for the positive effect of ARBs are advanced by clinical studies that compare them with other groups of cardiological drugs. Particular emphasis is laid on losartan, the first medication from this group, which has found application.

Keywords: angiotensin II receptor blockers (ARBs), renin-angiotensin system, nephroprotection, neuroprotection, erectile dysfunction, losartan.

Сведения об авторах:

Полосьянец Ольга Борисовна – канд. мед. наук, доцент кафедры клинической фармакологии, фармакотерапии и скорой медицинской помощи ГОУ ВПО МГМСУ (olga.polosyants@gmail.com)

Силина Елена Геннадиевна – канд. мед. наук, доцент кафедры клинической фармакологии, фармакотерапии и скорой медицинской помощи ГОУ ВПО МГМСУ (elena.silina@gmail.com)

В современной кардиологии сложилась ситуация, когда одна и та же группа препаратов может использоваться при различных заболеваниях и состояниях. Так, антагонисты кальция, β-адреноблокаторы используются при артериальной гипертензии (АГ), различных формах ишемической болезни сердца (ИБС). β-Адреноблокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) стали классикой при терапии как АГ, так и сердечной недостаточности (СН). Многоликость современных препаратов в первую очередь связана с открытием механизмов функционирования основных систем гомеостаза человеческого организма и основной тенденцией современной фармакологии – создания новых лекарств на основе знания этих механизмов. В первую очередь это можно отнести к пониманию роли ренин-ангиотензиновой системы (РААС) в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

В настоящее время концепция РААС представлена в следующем виде.

Под воздействием ренина почек, образующегося при снижении артериального давления (АД) и гипоксии, ангиотензиноген – полипептид, не обладающий прессорной активностью, гидролизует, образуя также неактивный декапептид – ангиотензин (АТ) I, который в дальнейшем под действием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) превращается уже в АТ II – октапептид, являющийся высокоактивным соединением, реализующим свои эффекты через специфические АТ-рецепторы. При этом наблюдается сильное сосудосуживающее действие, быстрое повышение АД, повышается общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС). Кроме того, АТ II стимулирует секрецию альдостерона, а в больших концентрациях увеличивает секрецию антидиуретического гормона, вызывающего повышение реабсорбции натрия и воды и симпатическую активацию. Все эти эффекты также способствуют развитию гипертензии [9, 15].

В дальнейшем АТ II с помощью различных аминокислотидаз метаболизируется с образованием активных метаболитов, также участвующих, хотя и в меньшей степени, в различных физиологических процессах.

Помимо компонентов РААС, циркулирующих в системном кровотоке, имеются тканевые, которые обеспечива-

ют долгосрочные эффекты на сосудистый тонус, вызывают изменения во внутренних органах-мишенях, такие как гипертрофия миокарда, гломерулосклероз, пролиферативные изменения сосудистой стенки, стимулируют развитие атеросклероза и активируют факторы роста [9].

Кроме классического пути превращения АТ I в АТ II при помощи АПФ, существует дублирующая система с участием различных протеаз, основными в которой являются химазы. Если в системном кровотоке преобладает путь метаболизма АТ с участием АПФ, то в тканях преобладает химазный путь. Поэтому эффекты РААС, приводящие к развитию патологических процессов (например, в миокарде), не могут быть полностью нивелированы только при применении ИАПФ. Этим также может объясняться феномен «ускользания» эффекта при их длительном применении.

Негативные эффекты АТ II в основном реализуются посредством его воздействия на АТ₁-рецепторы. В первую очередь это – вазоконстрикция, как «прямая», так и за счет стимуляции образования других вазоактивных веществ (вазопрессина, эндотелина, катехоламинов), дальнейшая стимуляция образования ренина за счет спазма почечных артериол, ремоделирование сердца и сосудов вследствие пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, гипертрофия миокарда и др. Эти эффекты лежат в патогенезе таких болезней, как АГ, СН, сосудистые поражения головного мозга, нефроартериолосклероз и др. [0]

В настоящее время для эффективного противодействия негативным влияниям РААС используются три группы препаратов: ИАПФ, блокаторы рецепторов к АТ II и альдостероновые антагонисты, первый из которых – спиронолактон – вследствие своего действия «наверху» патологического процесса и низкой терапевтической активности не нашел широкого применения при лечении АГ и СН.

Вопреки общераспространенному мнению первым был синтезирован вовсе не ИАПФ, а блокатор АТ-рецепторов саралазин (D.Pals и соавт.). Саралазин является веществом, структурно сходным с АТ II, и действует как конкурентный ингибитор АТ-рецепторов. Он не получил особого распространения, так как может вводиться только парентерально, а продолжительность его действия слишком короткая и эффект подчас непредсказуем. Долгие годы его

указывали в учебниках в качестве единственного и экзотического представителя группы блокаторов рецепторов АТ (БРА), демонстрируя достижение экспериментальной фармакологии в ее стремлении «победить» РААС [7].

Первым средством, которое действительно оказывало значимое действие на РААС, был ИАПФ каптоприл, синтезированный в 1975 г. и впервые примененный в клинической практике в 1979 г. Примечательно, что в первую очередь его гипотензивный эффект сравнивали с таковым саралазина [0].

Второй препарат в группе БРА – лозартан – был синтезирован лишь в конце 90-х годов XX в. (D.Carini, J.Duncia). Он является имидазоловым, а не пептидным производным и обладает высокой избирательностью к АТ₁-рецепторам. С этого момента препараты группы БРА, названные впоследствии сартанами, – одни из перспективных и наиболее динамично развивающихся классов лекарственных препаратов.

В настоящее время группа БРА представлена четырьмя подгруппами, различающимися по химической структуре:

- бифениловые производные тетразола (лозартан, ирбесартан, кандесартан);
- небифениловые производные тетразола (телмисартан);
- небифениловые нететразолы (эпросартан);
- негетероциклические соединения (валсартан).

Лозартан и кандесартан являются пролекарствами и действуют через свои активные метаболиты, образующиеся после превращения в печени, остальные препараты являются непосредственно активными формами.

БРА различаются также по характеру связывания с рецепторами. Лозартан, валсартан, ирбесартан, кандесартан, телмисартан действуют на АТ-рецепторы как неконкурентные антагонисты АТ II, а эпросартан, напротив, является конкурентным антагонистом АТ II. Для всех БРА характерна высокая аффинность к АТ-рецептору, превышающая таковую АТ II в тысячи раз. Блокада РААС, достигаемая при помощи сартанов, является максимально полной, поскольку предотвращает воздействие на специфические рецепторы АТ II, продуцируемого не только по основному, но и по дополнительным путям. Селективное воздействие на рецепторы АТ II типа 1 сочетается с сохранением метаболизма энкефалинов, брадикинина и других биологически активных пептидов. Следует отметить, что именно с повышением активности кининовой системы связаны такие нежелательные эффекты ИАПФ, как сухой кашель и ангионевротический отек. Некоторые представители класса обладают дополнительными свойствами: агонизмом к PPAR γ -рецепторам, ответственным за чувствительность периферических тканей к инсулину, урикозурическим эффектом, способностью угнетать симпатическую нервную систему. Возможно, особенности метаболизма и фармакологии объясняют различия в действии препаратов на организм, обуславливая то, что некоторые эффекты какого-либо отдельного препарата нельзя перенести на группу в целом. Однако уже сегодня на основании результатов крупных клинических исследований можно утверждать о наличии у всех сартанов общих, классовых, эффектов, главным из которых является стабильный и длительный контроль АД. Кроме того, в целом ряде исследований были получены дополнительные АД-независимые органопротективные эффекты: кардиопротекция, нефропротекция, нейропротекция и улучшение гликемического контроля [6, 9].

Применение при АГ

Несмотря на постоянные дискуссии в медицинской прессе, результаты крупных клинических исследований показывают, что современные гипотензивные препараты при достижении целевого АД (т.е. применяемые в адекватной дозе) одинаково эффективны для контроля основных конечных точек (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смертность). Приверженцы какой-либо из групп гипотензивных препаратов, как правило, приводят следующие аргументы: плохая переносимость некоторых групп (приводя-

щая к низкой приверженности лечению), особенности протекания самой АГ (систолическая АГ, АГ пожилых), неоднородности генетической популяции гипертоников (АГ у темнокожих и низкая эффективность ИАПФ), наконец, сочетание АГ и других болезней и состояний.

Какие же преимущества по сравнению с другими классами имеются у БРА при лечении АГ? Самое главное их преимущество – это уникальная переносимость. При увеличении дозы не происходит увеличения частоты встречаемости побочных эффектов. Сартаны значительно реже, чем другие классы антигипертензивных препаратов, вызывают гипотензию и коллаптоидные реакции. БРА являются метаболически нейтральными, не влияют на сердечный ритм, бронхиальную проходимость, эректильную функцию по сравнению с такими лидерами в лечении АГ, как β -адреноблокаторы. При соотнесении нежелательных эффектов у основных их конкурентов – ИАПФ – отмечается значительно более частое развитие кашля, гиперкалиемии и ангионевротического отека. Сартаны действуют вне зависимости от возраста, пола, расы, при любом варианте гемодинамики, что также выгодно отличает их от других классов антигипертензивных препаратов [8].

Одним из аргументов меньшей популярности БРА является их как бы менее выраженный гипотензивный эффект. Это легко опровергается результатами клинических исследований. Дело в том, что максимальный гипотензивный эффект сартанов проявляется через достаточно длительное время применения – этот срок колеблется от 2 до 4–5 нед в зависимости от препарата. Зато является стойким, а толерантность или «ускользание» эффекта наблюдается значительно реже, чем при применении ИАПФ или β -адреноблокаторов.

В первую очередь сартаны всегда сравнивают по эффективности со своими конкурентами по действию на РААС – ИАПФ. Результаты множества клинических исследований, увы, неоднозначны. Однако систематический обзор, проведенный D.Matchar и соавт. (2008 г.), показал сопоставимое снижение АД при долгосрочной терапии БРА и ИАПФ, в том числе при монотерапии. Не было выявлено также выраженных различий при развитии основных сердечно-сосудистых событий (инфаркт, инсульт, СН). Также не выявлено достоверной разницы между БРА и ИАПФ во влиянии на качество жизни, уровни липидов, гипертрофию левого желудочка и его систолическую функцию, частоту развития сахарного диабета (СД) и эффективность при нефропатии. Однако при применении ИАПФ была отмечена более высокая частота развития кашля по сравнению с БРА (9,9 и 3,2% соответственно), что, возможно, приводило и к более частому отказу от лечения [12].

СН

Застойная СН всего пару десятилетий назад была приговором для пациента, так как 5-летняя выживаемость была сопоставима с таковой при основных онкологических заболеваниях. В настоящее время ситуация кардинально переменилась. Появились новые препараты и высокоэффективные схемы лечения, помимо традиционных диуретиков и сердечных гликозидов, включающие ИАПФ, β -адреноблокаторы, антагонисты альдостерона и сартаны. Новые тенденции позволили улучшить не только прогноз пациентов, но и, что немаловажно, повысить качество их жизни, вернув многих из них к полноценному существованию.

БРА применяются при СН примерно около 10 лет. Множество прошедших и идущих в настоящее время клинических исследований (Val-ELITE, HeFT, RALES, MERIT-HE, CHARM, VALIANT и др.) продемонстрировало их эффект, а в некоторых ситуациях превосходство над традиционными применяемыми ИАПФ. Нет смысла приводить подробно все эти исследования, так как результаты их хотя и различаются в деталях, все равно однонаправлены [19].

Преимущество применения БРА при СН вытекает из их выраженного и более селективного подавления РААС без воздействия на калликреин-кининовую и другие нейро-

гуморальные системы, играющие роль в ее патогенезе. Практическим аспектом является их лучшая переносимость, заключающаяся в более редком развитии сухого кашля и гипотензии.

Интересным является тот факт, что наилучшие результаты лечения наблюдаются у комбинации сартанов и ИАПФ и еще более оптимистичные – при их сочетании с β -адреноблокаторами и альдостероновыми антагонистами. Сейчас все больше стал использоваться принцип «полной блокады» РААС и симпатoadреналовой системы при лечении СН, который, по-видимому, является наиболее патогенетически оправданным [16, 23].

Нефропротективное действие

«Новое время несет новые болезни» – эта фраза стала расхожим лозунгом популярных и научных статей, посвященных вопросам заболеваемости в развитых странах. Одной из таких болезней, ставшей настоящей проблемой современного цивилизованного общества, стал СД. Существенные изменения питания с увеличением общей калорийности пищи, перевес в сторону легкоусвояемых углеводов, наличие искусственных добавок («улучшителей вкуса», консервантов), возможно, потенциально являющихся токсичными, распространение фаст-фуда и как следствие всего этого – ожирения привели к резкому увеличению заболеваемости СД. Если несколько лет назад об АГ начали говорить как о неинфекционной пандемии, то через несколько лет то же можно будет сказать и СД.

СД и нарушенная толерантность к углеводам являются самостоятельными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и одновременно ухудшают прогноз любой другой кардиологической и некардиологической патологии. Кроме того, осложнения СД сами могут привести пациента к трагическому финалу. Здесь, как не странно, кроме сахароснижающих препаратов, значение приобретают препараты других фармакологических групп [2].

Протеинурия и микроальбуминурия являются прогностически неблагоприятными состояниями, свидетельствующими о прогрессировании поражения почек и развитии хронической почечной недостаточности при СД. У пациентов с нефропатией любой этиологии уменьшение протеинурии является благоприятным и отдалает развитие неблагоприятных исходов, в частности потребность в гемодиализе [4].

В настоящее время нефропротективный эффект ИАПФ считается доказанным. Что касается БРА, однозначного мнения пока нет.

Существует несколько рандомизированных клинических исследований, продемонстрировавших действие БРА у пациентов с АГ в сочетании с диабетической нефропатией. В исследовании RENAAL было показано, что применение лозартана по сравнению с плацебо вызывает снижение протеинурии на 35%, риск удвоения исходного уровня креатинина и риск развития терминальной почечной недостаточности были ниже на 25 и 28% соответственно. Сходные результаты в отношении другого БРА – ирбесартана – получены в исследованиях IDNT и IRMA 2.

Существует два метаанализа, проведенных J.Casas и соавт. и R.Kunz и соавт. и опубликованных в 2005 и 2008 гг. соответственно. В первом исследовании анализировались данные почти 40 тыс. пациентов с АГ и СД типа 2 и без него, включенных в 127 испытаний различного дизайна по оценке влияния антигипертензивных препаратов на почечные конечные точки (появление и прогрессирование протеинурии и микроальбуминурии, сроки возникновения терминальной почечной недостаточности, потребность в гемодиализе и пересадке почки и др.). Было выявлено, что как ИАПФ, так и БРА не имеют особых преимуществ перед другими классами гипотензивных препаратов, а нефропротективный эффект в основном зависит от достижения целевого уровня АД. Авторы заключают, что необходимо более тщательное изучение данной пробле-

мы с проведением крупных исследований, непосредственно посвященных оценке функции почек [4, 10].

Второй метаанализ включал рандомизированные клинические исследования у пациентов с СД и другой почечной патологией, имевших микроальбуминурию или протеинурию и оценивавших эффективность БРА в сравнении с плацебо, ИАПФ и их комбинации с другими антигипертензивными препаратами. Было продемонстрировано, что антипротеинурический эффект БРА и ИАПФ сопоставим и достоверно отличается от такового у плацебо и антагонистов кальция. При этом не имеет значения выраженность гипотензивного эффекта, степень и причины нефропатии. Каких-либо преимуществ при использовании комбинации ИАПФ и БРА не было получено вследствие малого числа наблюдений и особенностей дизайна проанализированных исследований [0].

Таким образом, можно сказать, что в целом БРА оказывают защитное действие на почки при АГ и СД. Истинное их значение может быть оценено только после получения результатов нескольких крупных рандомизированных клинических исследований, которые ожидаются в ближайшие 5 лет.

Нейроцитопротекция

Выявлено, что БРА играют важную роль в обеспечении защиты головного мозга при АГ. Впервые это было показано в исследовании LIFE. Применение лозартана показало более низкую частоту возникновения инсульта по сравнению с β -адреноблокатором атенололом (5 и 6,7% соответственно). Частота регистрации других конечных точек (сердечно-сосудистая и общая смертность, инфаркт миокарда) была одинаковой в обеих группах. Аналогичные результаты получены в исследовании SCOPE (The Study of COgnition and Prognosis in Elderly Hypertensives) при использовании другого БРА – кандесартана. Кроме того, его использование улучшало когнитивные функции у пожилых пациентов с АГ [11].

Как считают некоторые исследователи, положительное влияние сартанов на головной мозг связано не только с их гипотензивным эффектом, но и с прямым воздействием на AT_1 -рецепторы в нейронах и эндотелии мозговых сосудов. Поэтому, по некоторым данным, БРА эффективны и у нормотензивных пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском.

Метаболические эффекты

Тезис о метаболической активности БРА – препаратов, которые а priori признаны метаболически нейтральными, может показаться абсурдным, тем не менее в клинических исследованиях было показано их регуляторное влияние на углеводный и жировой обмен.

Наиболее значимы эффекты БРА у пациентов с СД типа 2. Результаты нескольких завершенных в последнее время экспериментальных исследований свидетельствуют об уменьшении инсулинорезистентности тканей за счет стимуляции ядерных PPAR γ -рецепторов клеток жировой, мышечной тканей и гепатоцитов, причем эффект этот сопоставим с действием пероральных гипогликемических препаратов.

В клинике доказанным является уменьшение заболеваемости СД у пациентов, получающих БРА в качестве антигипертензивного средства или в комплексной терапии СН. Это свойство показано для лозартана (LIFE), валсартана (VALUE) и кандесартана в недавно завершенном исследовании CHARM [5, 21].

Со стимуляцией PPAR γ -рецепторов связаны также гиполипидемические эффекты БРА (снижение уровня общего холестерина, триглицеридов холестерина липопротеинов низкой плотности, повышение содержания антиатерогенных липопротеинов высокой плотности).

Гиперурикемия является одним из компонентов метаболического синдрома и независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний.

В настоящее время показано, что сартаны обладают отчетливым гипоурикемическим эффектом. Лучшим эффектом на уровень мочевой кислоты обладает лозартан (50–100 мг/сут), затем валсартан (80–160 мг/сут), ирбесартан (150–300 мг/сут) и кандесартан (8–16 мг/сут). Урикозурическое действие БРА сопровождается усилением экскреции оксипуринола. Препараты этой группы усиливают выведение уратов с мочой за счет уменьшения их реабсорбции в проксимальных канальцах почек. Урикозурический эффект сохраняется и при их сочетанном применении с мочегонными средствами, благодаря чему предупреждается вызываемое диуретиками повышение уровня мочевой кислоты в крови. Индуцированная АТ II продукция супероксида является результатом прямой стимуляции никотинамидадениннуклеотид-фосфатоксидазой, осуществляемой через AT_1 -рецепторы, и у больных подагрой она блокируется лозартаном [13, 17, 18].

Сартаны и эректильная дисфункция

Повышенное внимание к качеству жизни вообще и такой ее составляющей, как сексуальная функция, характерно для современного подхода к антигипертензивному лечению. Показано, что сартанам присуще снижение частоты эректильной дисфункции (ЭД) и даже некоторое возрастание либидо, что коренным образом отличает эту группу от всех иных базисных классов сердечно-сосудистых препаратов, в том числе и ИАПФ.

Положительное влияние сартанов на ЭД на примере лозартана демонстрирует небольшое контролируемое исследование Listeri и соавт. (2001 г.). В течение 12 нед группе пациентов-мужчин ($n=82$) в возрасте от 30 до 65 лет вместо других гипотензивных препаратов был назначен лозартан в дозе 50–100 мг в сутки. Результаты показали увеличение сексуального удовлетворения с 7,3 до 58,5% ($p<0,001$), повышение сексуальной активности с 40,5 до 62,3%, снижение количества пациентов с низкой или очень низкой частотой сексуальной активности ($p=0,001$). В конце исследования 11,8% пациентов отметили улучшение сексуальной функции, что сопровождалось и улучшением качества жизни в 73,7% случаев. В контрольной группе, не получающей лозартан, существенно изменения сексуальной функции не произошло [11].

Клинические данные в настоящее время стимулировали экспериментальные исследования сартанов, показавшие особую роль РААС в нормальном функционировании кавернозных тел, в том числе и при СД [20].

Влияние на соединительную ткань

Экспериментальные данные, полученные в конце 2006 г., показали, что у мышей с моделью синдрома Марфана применение лозартана приводило к укреплению стенки аорты, предотвращало ее расширение и разрыв. Ученые связывают это со способностью блокировать лозартаном трансформирующий фактор роста- β , мощный стимулятор выработки коллагена. Это открытие позволило назвать одну из первых статей, посвященных применению лозартана при аневризме аорты, ассоциированной с синдромом Марфана, «Старое лекарство, новая надежда для синдрома Марфана» [Medicine. Old drug, new hope for Marfan syndrome. Travis J. Science. 2006 Apr 7; 312 (5770): 36–7.]

В настоящее время зарегистрировано как минимум 10 клинических испытаний лозартана у пациентов с синдромом Марфана, в которых оценивается его активность по возможному предупреждению развития аневризмы аорты и ее осложнений в сравнении и на фоне лечения β -адреноблокаторами [14].

Первое пилотное исследование, результаты которого были опубликованы недавно, включало 18 детей старше 10 лет. Их наблюдали в течение 12–47 мес применения БРА (17 – лозартана и 1 – ирбесартана). Оценивались темпы расширения корня аорты до начала лечения и на фоне лечения БРА. Результаты исследования показали,

что увеличение диаметра корня аорты уменьшилось с $3,54\pm 2,87$ до $0,46\pm 0,62$ мм в год ($p<0,001$) [3].

Результаты этого маленького нерандомизированного открытого исследования, естественно, требуют подтверждения, однако уже понятно, что многоликость сартанов может сыграть свою роль и при такой сложной патологии, как синдром Марфана.

Таким образом, наряду с ИАПФ, диуретиками, β -адреноблокаторами и антагонистами кальция сартаны зарекомендовали себя как незаменимые препараты при лечении не только АГ, при которой они могут являться как препаратом первого выбора, так и компонентом комбинированной терапии, но и таких социально значимых проблем, как СН, метаболический синдром, СД, и многих других. Размеры журнальной статьи не позволяют остановиться на всех аспектах применения сартанов, так как их действие многогранно и определяется нормализацией функционирования РААС в целом и влиянием ее на множество других, не изученных до конца структур организма.

В совместных рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества по диагностике и лечению АГ (2007 г.) отмечены ситуации, в которых назначение сартанов особенно целесообразно [1]:

- СН;
- период после инфаркта миокарда;
- микроальбуминурия/протеинурия;
- диабетическая нефропатия;
- гипертрофия левого желудочка;
- фибрилляция предсердий;
- метаболический синдром;
- непереносимость ИАПФ.

Из всей группы БРА наиболее изученным в эксперименте и клинике является лозартан. Именно для него показан весь спектр положительных эффектов при различных патологических состояниях и именно он является эталонным препаратом, когда мы говорим о группе в целом.

Одним из немаловажных факторов применения лекарства является его стоимость. Оптимизировать лечение при этом возможно при использовании генериков соответствующего качества. Для лозартана таким оптимальным решением является препарат компании «КРКА» Лориста. Препарат выпускается в различных дозировках (12,5, 25, 50 и 100 мг), что позволяет легко титровать дозу при различных клинических ситуациях [22]. Помимо этих дозировок успешно применяются две фиксированные комбинации – Лориста Н (50 мг лозартана и 12,5 мг гидрохлоротиазида) и Лориста НД (100 мг лозартана и 25 мг гидрохлоротиазида), которые четко контролируют АД у пациентов, нуждающихся в комбинированной терапии. Немаловажным является тот факт, что Лориста успешно прошла исследование на биоэквивалентность с оригинальным лозартаном. Также эффективность и безопасность Лористы были подтверждены в ходе международных европейских клинических исследований. Поэтому все показания для оригинального препарата могут быть с тем же успехом перенесены и на его качественный генерик Лористу.

Литература

1. Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1105–87.
2. Baker KM, Johns DW, Vaughan Jr ED et al. Antihypertensive effects of angiotensin blockade: saralasin versus captopril. Clinical & Experimental Hypertension, 1980.
3. Brooke BS, Habashi JP, Judge DP et al. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. N Engl J Med 2008; 358 (26): 2787–95.
4. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. Lancet 2005; 366: 2026–33.
5. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995–1003.
6. European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. 2003 European Society of Hypertension/Guidelines Committee, J Hypertens 2003; 21: 1011–53.
7. Ferreira SH. History of the development of inhibitors of angiotensin I conversion. Drugs 1985; 30: 1–5.

8. Flack JM. Maximising antihypertensive effects of angiotensin II receptor blockers with thiazide diuretic combination therapy: focus on irbesartan/hydrochlorothiazide. *Int J Clin Pract* 2007; 61 (12): 2093–102.
9. Kobori H, Nangaku M, Navar LG, Nishiyama A. The Intrarenal Renin-Angiotensin System: From Physiology to the Pathobiology of Hypertension and Kidney Disease. *Pharmacol Rev* 2007; 59 (3): 251–87.
10. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JFE. Meta-analysis: Effect of Monotherapy and Combination Therapy with Inhibitors of the Renin–Angiotensin System on Proteinuria in Renal Disease. *Ann Intern Med* 2008; 148: 30–48.
11. Llisterrri JL, Lozano Vidal JV, Aznar Vicente J et al. Sexual dysfunction in hypertensive patients treated with losartan. *Am J Med Sci* 2001; 321 (5): 336–41.
12. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers for Treating Essential Hypertension. *Ann Intern Med* 2008; 148: 16–29.
13. Perlstein TS, Gumieniak O, Hopkins PN et al. Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans. *Kidney Int* 2004; 66: 1465–70.
14. Radonic T, de Witte P, Baars MJ et al. Losartan therapy in adults with Marfan syndrome: study protocol of the multi-center randomized controlled COMPARE trial. *Trials* 2010; 11 (1): 3.
15. Sica DA. Angiotensin receptor blockers: new considerations in their mechanism of action. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006; 8 (5): 381–5.
16. Smithies O. Theodore Cooper Memorial Lecture: A mouse view of hypertension. *Hypertension* 1997; 30: 1318–24.
17. Takabashi S, Moriuchi Y, Yamamoto T et al. Effects of combination treatment using anti-hyperuricaemic agents with fenofibrate and/or losartan on uric acid metabolism. *Ann Rheum Dis* 2003; 572–5.
18. Taylor W. Management of hypertension and dyslipidaemia in patients presenting with hyperuricaemia. *Clin Med* 2002; 80 (2): 77–8.
19. Verdecchia P, Angeli F, Repaci S et al. Comparative assessment of angiotensin receptor blockers in different clinical settings. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 939–48.
20. Yang R, Yang B, Wen Y et al. Losartan, an Angiotensin type I receptor, restores erectile function by downregulation of cavernous renin-angiotensin system in streptozocin-induced diabetic rats. *J Sex Med* 2009; 6 (3): 696–707.
21. Yusuf S, Ostergren JB, Gerstein HC et al. Effects of Candesartan on the Development of a New Diagnosis of Diabetes Mellitus in Patients With Heart Failure. *Circulation* 2005; 112: 48–53.
22. Барышников Г.А. Роль блокаторов рецепторов ангиотензина в лечении артериальной гипертензии: фокус на лозартан. *Систем. гипертен.* 2009; 1: 26–32.
23. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). *Сердеч. недостат.* 2007; 8: 2.