



Голубев С.А.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

## Место лозартана в современном арсенале практикующего врача

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Подана: 02.11.2025

Принята: 08.12.2025

Контакты: golubev2000@yahoo.com

### Резюме

Лозартан является первым препаратом в классе антагонистов (блокаторов) рецепторов ангиотензина II 1-го типа. За 30 лет накоплен богатый опыт научного изучения и клинического применения данного лекарственного средства. В настоящем практико-ориентированном обзоре представлена и проанализирована актуальная информация, важная для оптимальной реализации полезных эффектов препарата в обычной клинической практике. Лозартан обладает уникальным профилем фармакологического действия, в который вносит вклад исходное фармакологическое вещество и его метаболиты. Препарат имеет одну из самых мощных доказательных баз в своем классе по влиянию на исходы при артериальной гипертензии, хронической недостаточности кровообращения и диабетической нефропатии. Эти данные приобретают особую значимость в контексте кардиометаболической пандемии и необходимости профилактики и коррекции прогрессирования сердечно-сосудисто-почечно-метаболического синдрома. Очерчен круг клинических состояний, при которых лозартан является препаратом выбора или альтернативным средством фармакотерапии. Учет метаболизма препарата, связанного с особенностями генотипа пациента, позволяет внедрить персонифицированный подход к стратегии и тактике применения лозартана. Возможность использования генерических препаратов лозартана обеспечивает высокую доступность фармакотерапии, при этом практически важным фактором является степень изученности терапевтических эффектов лозартана конкретного производителя.

**Ключевые слова:** антагонисты рецепторов ангиотензина, лозартан, артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда левого желудочка, хроническая сердечная недостаточность, диабетическая нефропатия, сердечно-сосудисто-почечно-метаболический синдром, генетический полиморфизм, данные реальной клинической практики

Golubev S.  
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

## Place of Losartan in the Modern Arsenal of a Practicing Physician

**Conflict of interest:** nothing to declare.

Submitted: 02.11.2025

Accepted: 08.12.2025

Contacts: golubev2000@yahoo.com

### Abstract

---

Losartan is the first drug in the class of angiotensin II type 1 receptor antagonists (blockers). Over thirty years of clinical use, extensive experience has been accumulated in the scientific study and clinical application of this drug. This practice-oriented review presents and analyzes relevant information important for optimal implementation of the drug's beneficial effects in routine clinical practice. Losartan has a unique pharmacological action profile, which is contributed by the parent drug and its metabolites. The drug has one of the most powerful evidence bases in the class for its impact on outcomes in arterial hypertension, heart failure, and diabetic nephropathy. These data are particularly significant in the context of the cardiometabolic pandemic and the need to prevent and correct the progression of cardiovascular-renal-metabolic syndrome. A range of clinical conditions for which losartan is the drug of choice or an alternative pharmacotherapy is outlined. Taking into account drug metabolism associated with the patient's genotype allows for a personalized approach to losartan use strategy and tactics. The availability of generic losartan formulations ensures high accessibility to pharmacotherapy; however, the degree of study of the therapeutic effects of losartan from a specific manufacturer is a crucial factor.

**Keywords:** angiotensin receptor antagonists, losartan, arterial hypertension, left ventricular myocardial hypertrophy, chronic heart failure, diabetic nephropathy, cardiovascular-kidney-metabolic syndrome, genetic polymorphism, real-world data

---

### ■ ВВЕДЕНИЕ

Блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС) является ключевой стратегией в лечении артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической болезни почек (ХБП). Лозартан – первый селективный антагонист (блокатор) рецепторов ангиотензина II (АРА) 1-го типа ( $AT_1$ ), доступный для клинического применения с 1995 года, – открыл новую эру в фармакотерапии сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. В отличие от ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), которые блокируют превращение ангиотензина I в ангиотензин II, АРА действуют на рецепторном уровне, обеспечивая более селективную блокаду РАС. Важным преимуществом такого подхода является сохранение компенсаторной стимуляции  $AT_2$ -рецепторов, которые опосредуют вазодилатацию,

антипролиферативные и антифибротические эффекты. За прошедшие три десятилетия лозартан нашел широкое применение в клинической практике. В Республике Беларусь препарат включен в Республиканский формуляр и перечень основных лекарственных средств, что отражает и предопределяет его активное применение в стационарных и амбулаторных условиях. Препараты лозартана занимают значительную долю рынка всех антигипертензивных средств и лидируют в сегменте препаратов АРА, что выявляет их доступность и признание медицинским сообществом. Настоящий обзор систематизирует современные представления о клинико-фармакологических возможностях лозартана при различных клинических ситуациях, в том числе в контексте сравнения с другими АРА и иАПФ, посредством анализа и синтеза фармакологических данных и результатов клинических исследований при примате последних.

## ■ ХАРАКТЕРИСТИКА

### Базовые фармакологические данные

Лозартан является уникальным представителем класса АРА, чья фармакологическая активность реализуется через метаболическую трансформацию и множественные плеiotропные эффекты (рис. 1).

После приема внутрь лозартан быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, достигая максимальной концентрации в плазме крови через 1 час после приема. Биодоступность препарата составляет около 33% вследствие эффекта первого прохождения через печень. Прием пищи не оказывает клинически значимого влияния на всасывание препарата, что позволяет назначать его независимо от режима питания. После перорального приема лозартан подвергается окислительному метаболизму в печени с участием фермента CYP2C9 (основной путь, 75–85%) и в меньшей степени CYP3A4 (15–25%). Это приводит к образованию активного



Рис. 1. Метаболизм и фармакологические эффекты лозартана

Fig. 1. Metabolism and pharmacological effects of losartan

метаболита EXP-3174, который обладает в 20–30 раз большим сродством к  $AT_1$ -рецепторам и в 2–3 раза более длительным периодом полувыведения по сравнению с исходным препаратом [1]. Процесс биоактивации происходит через альдегидный метаболит EXP-3179, который, хоть и является промежуточным продуктом, достаточно стабилен в организме и обладает собственными фармакологическими свойствами, включая противовоспалительные эффекты и слабую активацию рецепторов PPAR- $\gamma$ , играющих важную роль в углеводном обмене [2, 3]. В отличие от большинства БРА, лозартан характеризуется частично обратимой (зависящей от концентрации) блокадой  $AT_1$ -рецепторов в первые 2–4 часа после приема, когда преобладает концентрация исходного препарата. Напротив, метаболит EXP-3174 формирует практически необратимый комплекс с рецептором, обеспечивая стабильный антигипертензивный эффект в течение 24 часов и демонстрируя инверсный агонизм (подавление конститутивной (фоновой) активности  $AT_1$ -рецепторов на 60–80%) [4, 5]. EXP-3174 обладает значительно более высокой фармакологической активностью в отношении  $AT_1$ -рецепторов, превосходящей активность исходного соединения в 10–40 раз.

Локальные, или тканевые, PAC играют ключевую роль в развитии поражения органов-мишеней при АГ, сахарном диабете (СД) и ХБП. Современные данные свидетельствуют о том, что экспрессия всех компонентов PAC в сердечной мышце, сосудистой стенке, почках и других тканях способствует локальной продукции ангиотензина II, не зависящей от системной циркуляции [6]. Лозартан эффективно подавляет как системную, так и тканевую активность PAC, обеспечивая органопротективные эффекты, которые частично не зависят от снижения артериального давления (АД) [7, 8].

Важно отметить, что степень образования активного метаболита EXP-3174 критически зависит от функциональной активности изофермента CYP2C9. У носителей полиморфных вариантов CYP2C9\*2 и особенно CYP2C9\*3 количество образующегося активного метаболита снижается на 50–90%, что приводит к существенному ослаблению антигипертензивного и антипротеинурического эффекта [9, 10]. Распространенность данного генетического полиморфизма в белорусской популяции не изучалась, однако имеется возможность экстраполяции данных, полученных на славянской и европейских популяциях. Несмотря на то что доля носителей хотя бы одной «дефектной» аллели может составлять 35–40%, клинически значимое снижение активности фермента (генотипы 3/3, 2/3) встречается у 4–5% пациентов [11, 12].

Концентрация EXP-3179 также зависит от генотипа CYP2C9, но в несколько меньшей степени. Это связано с тем, что EXP-3179 – первый продукт метаболизма лозартана, и вследствие повышения концентрации исходного препарата у «медленных метаболизаторов», а также участия CYP3A4 некоторое количество EXP-3179 образуется и может проявлять свое влияние (см. рис. 1).

### **Плейотропные эффекты лозартана и его метаболитов**

Лозартан обладает уникальным среди всех блокаторов PAC урикозурическим свойством, которое реализуется исходным фармакологическим веществом путем конкурентного ингибирования мембранного транспортера URAT1 в проксимальных канальцах почек [13]. Этот механизм, не зависящий от  $AT_1$ -блокады, способствует усиленному выведению мочевой кислоты с мочой. Анализ опубликованных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) продемонстрировал,

что, в отличие от других АРА, лозартан в дозе 50–100 мг в сутки снижает концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови на 10–20% [14]. Метаанализ Zhou и соавт., сопоставлявший влияние различных АРА на уровень мочевой кислоты в крови, показал, что лозартан статистически значимо превосходит валсартан и телмисартан по способности снижать этот показатель, причем этот эффект носит дозозависимый характер [15]. В многоцентровом популяционном исследовании Choi и соавт. длительное применение лозартана у пациентов с АГ ассоциировалось с уменьшением риска впервые возникшей подагры по сравнению как с отсутствием терапии, так и с применением большинства других антигипертензивных классов (диуретики,  $\beta$ -блокаторы, иАПФ и другие АРА), что согласуется с данными о его урикозурическом действии [16]. Таким образом, лозартан рассматривается как предпочтительный АРА у пациентов с гиперурикемией или подагрой, поскольку сочетает антигипертензивный и уратснижающий эффекты, в отличие от других представителей класса.

Важным клинико-фармакологическим преимуществом лозартана является также его способность предотвращать или минимизировать повышение уровня мочевой кислоты, связанное с терапией тиазидными диуретиками [17, 18]. Другие АРА, не обладающие урикозурическим эффектом, не способны в полной мере компенсировать гиперурикемическое действие тиазидов. Переход на фиксированную комбинацию лозартан/гидрохлортиазид снижает уровень мочевой кислоты у пациентов, ранее получавших другие АРА с диуретиком [19].

Несколько дополнительных эффектов обусловлены метаболитом EXP-3179 и в связи с этим также не зависят от взаимодействия с  $AT_1$ -рецепторами. Молекула EXP-3179 гомологична индометацину, подавляет экспрессию фермента ЦОГ-2 и уменьшает образование тромбосана  $A_2$  и простагландина  $F_{2\alpha}$ , оказывая противовоспалительное и антиагрегантное действие [20]. При дозе лозартана 100 мг в сутки концентрация EXP-3179 достаточна для подавления агрегации тромбоцитов [3]. Недавнее экспериментальное исследование продемонстрировало также, что лозартан и его метаболит EXP-3179 подавляют продукцию провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-8) через инактивацию NF- $\kappa$ B и снижение внутриклеточного оксидативного стресса независимо от  $AT_1$ -блокады [21].

EXP-3179 является также слабым агонистом ядерных рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом PPAR- $\gamma$  [3]. Подобные эффекты среди АРА документированы также для телмисартана и ирбесартана. Способность активировать PPAR- $\gamma$  связывают с повышением чувствительности тканей к инсулину (снижение инсулинорезистентности), снижением уровня триглицеридов и глюкозы, противовоспалительным воздействием на сосудистую стенку. Индекс инсулинорезистентности HOMA-IR демонстрирует лучшую динамику под влиянием лозартана по сравнению с иАПФ беназеприлом, наряду с более выраженным снижением уровня глюкозы натощак, что свидетельствует о потенциальном противодиабетическом действии [22]. Кроме того, экспериментальные и клинические данные об улучшении функции эндотелия под действием лозартана предоставляют базис для предотвращения сосудистых осложнений при метаболическом синдроме и СД [23].

Лозартан демонстрирует в эксперименте выраженные антифибротические свойства, которые реализуются через подавление экспрессии трансформирующего фактора роста  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), снижение синтеза коллагена I и III типов, а также уменьшение активности лизилоксидазы – фермента, ответственного за формирование

поперечных швов между молекулами коллагена [24]. Последние исследования подтверждают антифибротическое действие лозартана не только в тканях сердца и почек, но также при фиброзе печени и легких [25, 26]. Следует, однако, отметить, что результаты клинических исследований антифибротического действия лозартана, в частности при синдроме Марфана, оказались неоднозначными. Крупный метаанализ индивидуальных данных пациентов продемонстрировал значимое снижение скорости дилатации корня аорты при синдроме Марфана примерно вдвое [27], но в отдельных РКИ эффект был менее выраженным или отсутствовал. Это может быть связано с недостаточностью использованных доз (50 мг вместо 100 мг), недостаточной продолжительностью наблюдения (менее 3 лет) или поздними сроками начала вмешательства у пациентов с уже выраженными структурными изменениями аорты [28].

## ■ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Эффективность лозартана при АГ была детально изучена в РКИ и их систематических обзорах. По данным Кокрейновского обзора (Heran et al., 2008), обобщенная оценка снижения офисного АД для лозартана в дозах 50–150 мг в сутки составляет в среднем  $-6,64$  мм рт. ст. (95% доверительный интервал (ДИ)  $-7,59$ ;  $-5,68$ ) для систолического АД и  $-3,59$  мм рт. ст. (95% ДИ  $-4,17$ ;  $-3,00$ ) для диастолического АД по сравнению с плацебо [29]. При этом отмечено, что дозы 25 мг в сутки и меньше не являются эффективными. По степени влияния на офисное АД лозартан сопоставим с иАПФ, тиазидными диуретиками и бета-блокаторами.

В метаанализе Makani et al. (2014) была проанализирована эффективность различных АРА по данным суточного мониторирования АД. Установлено, что кривая доза – ответ для монотерапии всеми АРА, включая лозартан, является пологой: увеличение суточной дозы с 50% до максимальной приводило к усилению эффекта менее чем на 2 мм рт. ст. Лозартан в виде монотерапии в этом отношении уступал, по данным этого анализа, другим АРА [30].

Более продуктивным подходом к стратегии применения АРА, включая лозартан, является раннее комбинирование с тиазидным (тиазидоподобным) диуретиком. Ключевое преимущество комбинированной терапии лозартаном с гидрохлортиазидом заключается в достижении аддитивного синергического эффекта. В классическом исследовании MacKay и соавт., которое включало 703 пациента с первичной АГ,

**Таблица 1**  
**Эффективность комбинации лозартан + гидрохлортиазид [30]**  
**Table 1**  
**Efficacy of the combination of losartan + hydrochlorothiazide [30]**

Параметр	Лозартан 50 мг + ГХТ 12,5 мг	Лозартан 50 мг (монотерапия)	ГХТ 12,5 мг (монотерапия)
Снижение САД (сидя), мм рт. ст.	-17,2	-9... -12	-6... -10
Снижение ДАД (сидя), мм рт. ст.	-13,2	-6... -8	-4... -6
Отношение trough/peak, %	62-85	~60	~55
Достижение целевого АД, %	~75	~45-50	~40-45

Примечания: trough/peak – отношение антигипертензивного эффекта в конце интервала дозирования к эффекту на максимуме действия препарата (через 24 часа); САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ГХТ – гидрохлортиазид.

фиксированная комбинация лозартана 50 мг и гидрохлортиазида 12,5 мг обеспечивала выраженное снижение офисного АД при плацебо-корректированном коэффициенте остаточный эффект / максимальный эффект (trough/peak) 62–85%, что указывает на устойчивый контроль АД на протяжении суток без выраженного «прорыва» в конце дозового интервала (табл. 1) [31]. Более того, комбинированная терапия лозартаном 50 мг + гидрохлортиазидом 12,5 мг более эффективна для контроля утреннего АД и снижения альбумина в моче, чем монотерапия лозартаном 100 мг в сутки [32].

## ■ ЗНАКОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛОЗАРТАНА ПРИ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

### Исследование LIFE: снижение сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка

Исследование LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) представляло собой рандомизированное двойное слепое исследование с активным контролем, в которое были включены 9193 пациента с АГ и гипертрофией левого желудочка, верифицированной методом электрокардиографии (ЭКГ) [33]. Критериями включения служили возраст от 55 до 80 лет и уровень систолического АД от 160 до 200 мм рт. ст. в сочетании с диастолическим АД от 95 до 115 мм рт. ст. Пациенты были рандомизированы в группы терапии лозартаном или ателололом в дозах от 50 до 100 мг 1 раз в сутки с возможностью добавления гидрохлортиазида и других антигипертензивных препаратов для достижения целевых значений АД. Медиана длительности наблюдения составила 4,8 года.

Первичная комбинированная конечная точка, включавшая сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт, была зарегистрирована у 508 пациентов (11,0%) в группе лозартана и у 588 пациентов (12,8%) в группе ателолола (табл. 2). Это соответствовало снижению относительного риска на 13% при применении лозартана по сравнению с ателололом ( $p=0,021$ ). Следует подчеркнуть, что это преимущество было достигнуто при сопоставимом снижении АД в обеих группах, что свидетельствует о наличии дополнительных, клинически значимых и не связанных со снижением АД механизмов кардиопротективного действия лозартана. Так, было показано, что снижение уровня мочевой кислоты на фоне

**Таблица 2**  
**Основные конечные точки клинического исследования LIFE [33]**

**Table 2**  
**Primary endpoints of the LIFE clinical trial [33]**

Конечная точка	Лозартан (n=4605)	Ателолол (n=4588)	Снижение относительного риска	p
Первичная (смерть от ССЗ/ИМ/инсульт)	508 (11,0%)	588 (12,8%)	13%	0,021
Инсульт (фатальный и нефатальный)	232 (5,0%)	309 (6,7%)	25%	0,001
Смерть от ССЗ	204 (4,4%)	234 (5,1%)	11%	0,206
ИМ (фатальный и нефатальный)	198 (4,3%)	188 (4,1%)	Нет	0,491
Впервые выявленный СД	241 (6,0%)	319 (8,0%)	25%	0,001

Примечания: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИМ – инфаркт миокарда; СД – сахарный диабет.

терапии лозартаном объясняло примерно 29% преимущества препарата в снижении риска сердечно-сосудистых событий по сравнению с ателололом [34].

Наиболее впечатляющим результатом исследования LIFE стало снижение риска инсульта на 25% в группе лозартана по сравнению с группой ателолола. Это преимущество сохранялось для всех типов инсульта и имело особенно большое клиническое значение с учетом широкой распространенности цереброваскулярных осложнений у пациентов с гипертрофией левого желудочка. Исследование LIFE продемонстрировало, что терапия лозартаном приводит к более выраженной регрессии гипертрофии левого желудочка по сравнению с ателололом. Снижение произведения Cornell, используемого для количественной оценки гипертрофии левого желудочка по данным ЭКГ, составило 290 мм·мс в группе лозартана против 124 мм·мс в группе ателолола. Что касается других компонентов первичной конечной точки, статистически значимых различий между группами выявлено не было.

Важным дополнительным результатом исследования LIFE стало снижение частоты впервые выявленного СД на 25% в группе лозартана по сравнению с группой ателолола. Субанализ данных 1195 пациентов с СД, включенных в исследование LIFE, выявил еще более выраженные преимущества терапии лозартаном [35]. В этой субпопуляции терапия лозартаном ассоциировалась со снижением общей смертности на 39% ( $p=0,002$ ) и сердечно-сосудистой смертности на 37% ( $p=0,028$ ) по сравнению с ателололом. Эти результаты подчеркивают особую значимость блокады РАС у пациентов с сочетанием АГ, гипертрофии левого желудочка и СД.

### **Исследование RENAAL: нефропротективный эффект при диабетической нефропатии**

Исследование RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) представляло собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в которое были включены 1513 пациентов с СД 2-го типа и нефропатией [36]. Критериями включения служили альбуминурия не менее 300 мг на грамм креатинина и уровень креатинина сыворотки от 1,3

**Таблица 3**  
**Основные конечные точки клинического исследования RENAAL [36]**

**Table 3**  
**Primary endpoints of the RENAAL clinical trial [36]**

Конечная точка	Лозартан (n=751)	Плацебо (n=762)	Снижение относительного риска	p
Первичная конечная точка (удвоение уровня креатинина, ТПН, смерть)	327 (43,5%)	359 (47,1%)	16%	0,02
Удвоение уровня креатинина	162 (21,6%)	198 (26,0%)	25%	0,006
ТПН	147 (19,6%)	194 (25,5%)	28%	0,002
Смерть от любых причин	158 (21,0%)	155 (20,3%)	Нет	0,88
ТПН или смерть	255 (34,0%)	300 (39,4%)	20%	0,01
Снижение протеинурии	-35%	Тенденция к росту	-	<0,001

Примечание: ТПН – терминальная почечная недостаточность.

до 3,0 мг/дл у мужчин или от 1,2 до 3,0 мг/дл у женщин. Пациенты были рандомизированы в группы терапии лозартаном в дозе от 50 до 100 мг 1 раз в сутки или плацебо на фоне стандартной антигипертензивной терапии, за исключением иАПФ и других АРА. Средняя продолжительность наблюдения составила 3,4 года.

Первичная комбинированная конечная точка, включавшая удвоение уровня креатинина сыворотки, развитие терминальной почечной недостаточности, требующей диализа или трансплантации почки, и смерть от любой причины, была зарегистрирована у 327 пациентов (43,5%) в группе лозартана и у 359 пациентов (47,1%) в группе плацебо. Это соответствовало снижению относительного риска на 16% при применении лозартана ( $p=0,02$ ) (табл. 3). Важно отметить, что это преимущество было достигнуто при минимальной разнице в уровне АД между группами, что свидетельствует о наличии специфических нефропротективных механизмов действия лозартана, частично не зависящих от снижения системного АД. Анализ отдельных компонентов первичной конечной точки выявил статистически значимое снижение риска удвоения уровня креатинина на 25% и развития терминальной почечной недостаточности на 28% в группе лозартана по сравнению с группой плацебо. В то же время различия в общей смертности между группами не достигли статистической значимости.

Важным дополнительным результатом исследования RENAAL стало выраженное антипротеинурическое действие лозартана. К 6 месяцам терапии протеинурия снизилась на 35% от исходного уровня в группе лозартана, в то время как в группе плацебо отмечалась тенденция к ее увеличению ( $p<0,001$ ). Этот эффект сохранялся на протяжении всего периода наблюдения и рассматривается как важный суррогатный маркер нефропротекции.

Исследование RENAAL впервые продемонстрировало, что терапия АРА лозартаном приводит к клинически значимому замедлению прогрессирования ХБП у пациентов с диабетической нефропатией. Темп снижения скорости клубочковой фильтрации составил 4,4 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год в группе лозартана по сравнению с 5,2 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год в группе плацебо, что соответствует замедлению прогрессирования на 15,2%. Статистический анализ показал, что этот эффект лишь частично объяснялся различиями в уровне АД между группами, и это подтверждает наличие специфических нефропротективных механизмов действия лозартана на уровне почечной ткани. В последующем другие АРА также продемонстрировали свои нефропротективные свойства, в основном по степени снижения протеинурии; лишь ирбесартан в клиническом исследовании IDNT показал схожее с лозартаном влияние на почечные клинические исходы [36].

## ■ БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ

### Общий профиль безопасности

Профиль безопасности лозартана хорошо изучен и характеризуется отличной переносимостью, сопоставимой с плацебо [37]. Частота отмены лозартана из-за нежелательных явлений не превышает таковую при применении плацебо и достоверно ниже, чем при приеме иАПФ [38]. Сравнения с другими АРА также подтверждают благоприятный профиль безопасности препарата, где наиболее распространенными побочными эффектами являются головокружение и головная боль, не требующие отмены лечения [39]. Важным преимуществом лозартана по сравнению с иАПФ является существенно более низкая частота сухого кашля, которая сопоставима

с частотой этого симптома в группе плацебо (2,5%), в то время как при терапии иАПФ кашель развивается у 10–20% пациентов. Ангионевротический отек при терапии лозартаном регистрируется крайне редко – менее чем у 0,1% пациентов, что значительно ниже частоты этого осложнения при применении иАПФ, где оно встречается у 0,1–0,7% пациентов. Такое различие объясняется тем, что механизм развития ангионевротического отека при терапии иАПФ, вероятно, связан с накоплением брадикинина, в то время как АРА не влияют на метаболизм этого медиатора. Артериальная гипотония, требующая прекращения терапии, развивается у 1–2% получающих лозартан. Факторами риска развития гипотонии являются пожилой возраст, исходная гиповолемия, одновременный прием больших доз диуретиков и наличие тяжелой сердечной недостаточности.

Гиперкалиемия с уровнем калия выше 5,5 ммоль/л и повышение уровня креатинина сыворотки крови представляют собой потенциально серьезное осложнение терапии всеми блокаторами РАС, включая лозартан. Риск развития гиперкалиемии особенно высок у пациентов с ХБП, СД, а также при одновременном применении калийсберегающих диуретиков, нестероидных противовоспалительных препаратов. Поэтому всем пациентам, получающим лозартан, особенно при наличии факторов риска, необходим регулярный мониторинг уровня калия сыворотки. Важно отметить, что транзиторное повышение уровня креатинина на 20–30% от исходного в течение первых 2–4 недель терапии лозартаном не является основанием для отмены препарата, если в дальнейшем происходит стабилизация или снижение этого показателя. Однако при повышении креатинина более чем на 30% от исходного или при развитии гиперкалиемии, не поддающейся коррекции, следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы или отмене препарата.

### **Лекарственные взаимодействия**

Поскольку лозартан подвергается активному метаболизму в печени, он демонстрирует чувствительность к лекарственным взаимодействиям через систему цитохрома P450. Ингибиторы CYP2C9, такие как амиодарон и флуконазол, подавляют биотрансформацию лозартана в его активную форму. Клинические данные показывают, что флуконазол значительно снижает экспозицию (AUC) активного метаболита EXP-3174, что обуславливает уменьшение антигипертензивного эффекта препарата [40]. Амиодарон, являясь мощным ингибитором CYP2C9 и CYP3A4, может производить аналогичный эффект, снижая образование активного метаболита и эффективность контроля за АД, что требует осторожности при их совместном назначении у кардиологических пациентов [41]. С другой стороны, рифампицин, являющийся мощным индуктором ферментов CYP2C9 и CYP3A4, ускоряет метаболизм и выведение как самого лозартана, так и его метаболита. Установлено, что рифампицин снижает концентрацию активного метаболита EXP-3174 в плазме крови примерно на 40–50%, что также может клинически проявляться в недостаточной эффективности терапии. Другие взаимодействия, такие как комбинация с ингибиторами CYP3A4 (например, эритромицином, кетоконазолом), не оказывают клинически значимого влияния на концентрацию активного метаболита, поскольку основной путь метаболизма лозартана опосредован CYP2C9 [7]. Клиницистам следует учитывать эти фармакокинетические особенности при выборе комбинированной терапии, особенно у сердечно-сосудистых пациентов, требующих противогрибковой или антиаритмической фармакотерапии.

Нестероидные противовоспалительные препараты могут ослаблять антигипертензивное действие лозартана (как и других АРА) и повышать риск развития острого повреждения почек, особенно у пациентов пожилого возраста и при наличии дегидратации. Комбинация лозартана с иАПФ или прямым ингибитором ренина алискиреном (не зарегистрирован в Республике Беларусь) категорически не рекомендуется в рутинной клинической практике. В частности, исследование ONTARGET продемонстрировало, что такая комбинация (телмисартан + рамиприл) не приводит к дополнительному снижению сердечно-сосудистого риска, но значительно повышает частоту развития гиперкалиемии, острого повреждения почек и других серьезных нежелательных явлений [42].

### **Применение в особых популяциях пациентов**

Безопасность применения лозартана не зависит от возраста пациента. Субанализ данных исследования LIFE показал, что преимущества терапии лозартаном в отношении снижения риска сердечно-сосудистых событий были более выраженными у пациентов старше 67 лет по сравнению с более молодыми пациентами. Тем не менее у пожилых пациентов следует проявлять осторожность в связи с повышенным риском развития артериальной гипотонии, особенно при наличии исходной гиповолемии или одновременном приеме диуретиков.

АРА и иАПФ относятся к препаратам с документированным риском развития дефектов плода у человека. Применение лозартана при беременности абсолютно противопоказано в связи с риском развития фетотоксических эффектов, включая нарушение функции почек плода, олигогидрамнион и гипоплазию костей черепа. Данные о проникновении лозартана в грудное молоко ограничены, поэтому препарат не рекомендуется к применению в период лактации.

## **■ ПОКАЗАНИЯ, МЕСТО В СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ И АЛГОРИТМ ВЫБОРА**

Лозартан имеет широкий спектр официально зарегистрированных показаний, основанных на результатах крупных РКИ, которые проводились практически на всем протяжении сердечно-сосудистого и почечного континуума событий (рис. 2, табл. 4). Согласно рекомендациям Европейского агентства лекарственных средств (EMA), Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) и национальных регуляторных органов, включая Республику Беларусь, основными показаниями к назначению лозартана являются: АГ – в качестве монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными препаратами в дозе 50–100 мг 1 раз в сутки; нефропротекция у пациентов с СД 2-го типа и протеинурией не менее 0,5 г в сутки – в дозе 50–100 мг 1 раз в сутки; ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка II–IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации при непереносимости иАПФ – начальная доза 12,5 мг и последующая титрация до 150 мг 1 раз в сутки; снижение риска инсульта у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка – в дозе 50–100 мг в комбинации с диуретиком на основании данных исследования LIFE.

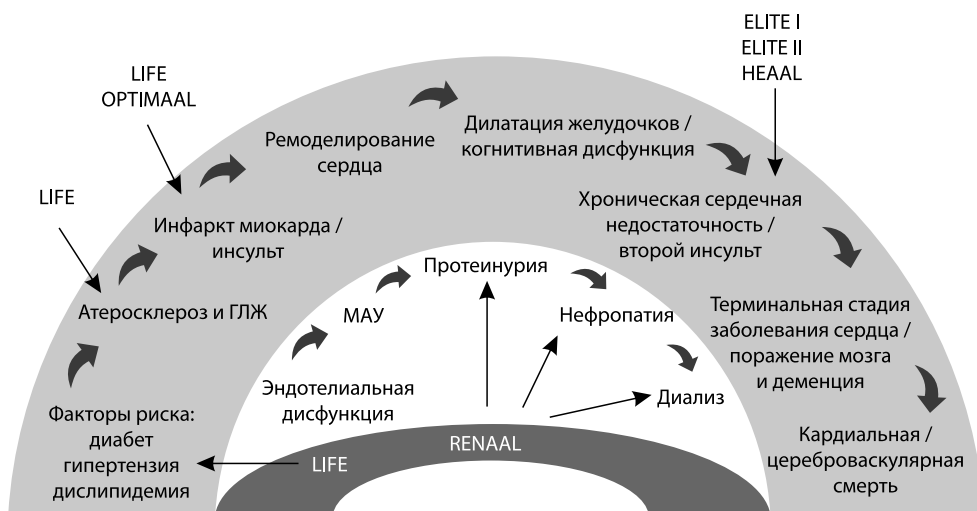
В общем плане АРА рассматриваются как альтернативные группе иАПФ препараты в ситуациях, когда необходимо оказать терапевтическое воздействие на активность РАС – как правило, это АГ, ХСН, ХБП, прежде всего диабетического

происхождения, и сам СД 2-го типа при наличии вышеупомянутых сердечно-сосудистых и почечных нарушений. Основным преимуществом АРА (и лозартана в частности) по сравнению с иАПФ является существенно лучшая переносимость, обусловленная отсутствием риска возникновения кашля и намного более низкой частотой развития ангионевротического отека.

При выборе конкретного АРА следует в первоочередном порядке учитывать регуляторный статус препарата и одобренные показания к применению, которые свидетельствуют о наличии убедительных данных по позитивному соотношению польза/риск в этих ситуациях (см. табл. 4). Так, вероятно, все АРА могут оказывать нефропротективное действие, однако наиболее убедительная доказательная база в этом отношении имеется у лозартана и ирбесартана.

Кроме того, лозартан является препаратом выбора в следующих клинических ситуациях: у пациентов с АГ в сочетании с гиперурикемией или подагрой благодаря уникальному урикозурическому эффекту препарата; у пациентов, получающих тиазидные диуретики, для профилактики или коррекции диуретик-индуцированной гиперурикемии; у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка для снижения риска инсульта на основании результатов исследования LIFE.

В то же время другие представители класса АРА могут иметь преимущества в определенных клинических ситуациях. Телмисартан предпочтителен у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском на основании результатов исследования ONTARGET, а также при необходимости обеспечения максимально продолжительного



**Рис. 2. Основные клинические исследования лозартана на различных этапах сердечно-сосудистого и кардиоренального континуума**

**Fig. 2. Key clinical studies of losartan at different stages of the cardiovascular and cardiorenal continuum**

Примечание: приведены акронимы основных исследований программы клинического изучения лозартана. Адаптировано из: Dzau, Braunwald. *Am Heart J.* 1991;121(4 Pt 1):1244–63. ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; МАУ – микроальбуминурия.

**Таблица 4**  
**Одобрённые клинические показания для медицинского применения различных антагонистов рецепторов ангиотензина**  
**Table 4**

**Approved clinical indications for medical use of various angiotensin receptor antagonists**

Препарат	Артериальная гипертензия	Диабетическая нефропатия	Профилактика инсульта	Вторичная профилактика ССЗ	Хроническая сердечная недостаточность	Недавний инфаркт миокарда
Лозартан	●	●	●		●	
Валсартан	●				●	●
Кандесартан	●				●	
Ирбесартан	●	●				
Телмисартан	●			●		
Эпросартан	●					
Олмесартан	●					
Азилсартан	●					

Примечание: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

24-часового контроля АД благодаря длительному периоду полувыведения. Кандесартан и валсартан, наряду с лозартаном, изучены и могут применяться у пациентов с ХСН как альтернатива иАПФ. Азилсартан может быть предпочтительным при резистентной АГ благодаря более выраженному антигипертензивному эффекту по данным суточного мониторинга АД. В табл. 5 приведены основные ориентиры по обоснованному применению лозартана в качестве препарата выбора или альтернативного средства при назначении АРА в различных клинических состояниях.

Наличие на фармацевтическом рынке качественных генерических препаратов лозартана обеспечивает экономическую доступность длительной терапии для широких слоев населения. В настоящее время оригинальный препарат лозартана в Республике Беларусь не зарегистрирован, что делает необходимым оптимальный выбор конкретного генерического препарата для медицинского применения. Не все факторы дифференцированной объективной оценки того или иного генерика доступны для практикующего врача, но вполне логично отдавать предпочтение препаратам, положительно зарекомендовавшим себя в отношении риска нежелательных реакций и имеющим научные данные, обобщающие опыт клинического применения в реальных условиях локальной клинической практики. Наиболее изученным в этом отношении в Республике Беларусь является лозартан производства ОАО «Гедеон Рихтер» (торговые наименования Сентор, Ко-Сентор). Доказательная база клинико-фармакологических и наблюдательных исследований включает данные о том, что применение препаратов Сентор/Ко-Сентор в стандартных дозах 1 раз в сутки приводит к клинически и статистически значимому снижению показателей суточного АД до целевых значений [43]; обеспечивает выраженную защиту органов-мишеней [44]; положительно влияет на процессы ремоделирования миокарда при фибрилляции предсердий и гипертрофической кардиомиопатии [45, 46]. Имеет место клинически значимая коррекция основных патогенетических звеньев метаболического синдрома и альбуминурии при диабетической нефропатии [47, 48].

**Таблица 5**  
**Дифференцированный выбор антагониста рецепторов ангиотензина при различных клинических состояниях**  
**Table 5**  
**Differentiated choice of angiotensin receptor antagonist in various clinical conditions**

Клиническая ситуация	Препарат(-ы) выбора	Альтернативные препараты / комментарии
СД 2-го типа + нефропатия с протеинурией	Лозартан Ирбесартан	Валсартан, телмисартан, кандесартан – возможны, но для них нет столь же убедительных данных по снижению риска ТПН (есть данные по альбуминурии). Ингибиторы АПФ остаются стандартом там, где переносимы
АГ + гипертрофия левого желудочка	Лозартан	Другие АРА – в основном данные по суррогатным точкам (масса миокарда левого желудочка, АД). Исследование LIFE показало преимущество лозартана над атенололом, но прямых сравнений АРА нет
АГ + метаболический синдром с гиперурикемией	Лозартан	Только лозартан обладает доказанным урикозурическим эффектом; при его замене гиперурикемию нужно контролировать отдельно. Кандесартан, олмесартан, валсартан могут повышать уровень мочевой кислоты в крови
АГ + метаболический синдром с выраженной инсулинорезистентностью	Телмисартан	Лозартан (менее выраженный и более переменный метаболический эффект, особенно при полиморфизмах CYP2C9); ирбесартан, валсартан, кандесартан – как нейтральные варианты
Резистентная АГ	Азилсартан	Кандесартан Телмисартан
ХСН со сниженной фракцией выброса, непереносимость иАПФ (кашель, ангионевротический отек)	Лозартан (с титрацией до 100–150 мг/сут)	Валсартан, кандесартан
АГ у пациента с подагрой	Лозартан	АРА без урикозурического компонента (как у лозартана) – риск подагрических атак остается повышенным, особенно на фоне тиазидов и других диуретиков
АГ у пожилого пациента со множественной полипрагмазией, высоким риском лекарственных взаимодействий по CYP2C9	Валсартан, кандесартан, телмисартан	Лозартан – с осторожностью, особенно при сопутствующем приеме сильных ингибиторов CYP2C9 (флуконазола, амиодарона, котримоксазола): возможна потеря эффективности за счет нарушения превращения в EXP-3174
Пациент с АГ и высоким риском инсульта (гипертрофия миокарда левого желудочка, высокое АД и др.)	Лозартан в комбинации с тиазидным диуретиком – при условии эффективного контроля АД	Любой другой АРА в комбинации – при условии эффективного контроля АД

Примечания: АД – артериальное давление; АГ – артериальная гипертензия; АРА – антагонист рецепторов ангиотензина; иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; ТПН – терминальная почечная недостаточность; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Документированы положительные влияния на когнитивную функцию при лечении АГ [49]. В целом результаты отечественных исследований генерического лозартана (Сентор) и его фиксированной комбинации с гидрохлортиазидом (Ко-Сентор) подтверждают терапевтическую эквивалентность этих препаратов оригинальному и воспроизводимость в реальной клинической практике выявленных в основополагающих регистрационных РКИ полезных эффектов лозартана. Динамика показателей безопасности (частота нежелательных явлений, лабораторные параметры) не выявила каких-либо новых сигналов и соответствовала известному профилю безопасности класса АРА. Совокупность накопленных данных позволяет рассматривать Сентор и Ко-Сентор как клинически эффективные и безопасные генерические варианты лозартана и его фиксированной комбинации с гидрохлортиазидом, пригодные для широкого применения в реальной амбулаторной практике.

## ■ ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

### **Начальные дозы и схемы титрации**

Выбор начальной дозы лозартана и схемы ее титрации зависят от клинической ситуации и характеристик пациента (табл. 6). При АГ рекомендуемая начальная доза составляет 50 мг 1 раз в сутки утром независимо от приема пищи. При недостаточном антигипертензивном эффекте примерно через месяц доза может быть увеличена до 100 мг 1 раз в сутки или (оптимально) добавлен второй базовый антигипертензивный препарат, предпочтительно в виде фиксированной комбинации с гидрохлортиазидом, или блокатор кальциевых каналов в средних дозах.

У пациентов с диабетической нефропатией и протеинурией начальная доза лозартана также составляет 50 мг 1 раз в сутки с возможностью увеличения до 100 мг примерно через месяц лечения. Целью терапии является достижение снижения протеинурии не менее чем на 30% от исходного уровня при одновременном контроле АД.

При ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка, когда лозартан назначается в качестве альтернативы иАПФ при их непереносимости, начальная доза должна быть меньшей и составлять 12,5–25 мг 1 раз в сутки. Титрация дозы должна проводиться медленно, с увеличением до 50 мг, затем до 100 мг в течение нескольких недель под тщательным контролем за АД, функцией почек и уровнем калия в крови. При хорошей переносимости дозу целесообразно увеличить до 150 мг в сутки, что обеспечивает максимальную пользу применения данного АРА при ХСН.

У пациентов с нарушением функции почек, как правило, коррекции дозы не требуется, что отражает удобство и надежность применения препарата в амбулаторной практике. Также необходим динамический контроль за АД, функцией почек и уровнем калия в крови каждые 1–2 недели в начале терапии и при изменении дозы. Лозартан не удаляется при гемодиализе, поэтому дополнительное введение препарата после сеанса диализа не требуется.

У пациентов с легкими нарушениями функции печени коррекции дозы лозартана обычно не требуется. Однако печень активно участвует в метаболических превращениях лозартана, и при ее патологии следует соблюдать осторожность в дозировании препарата (начинать терапию с малой дозы 25 мг 1 раз в сутки с последующей титрацией под контролем переносимости и эффективности). При тяжелых поражениях печени применение лозартана противопоказано.

**Таблица 6**  
**Схемы дозирования лозартана в зависимости от клинической ситуации**  
**Table 6**  
**Losartan dosing regimens based on clinical situation**

Клиническая ситуация	Начальная доза, мг	Поддерживающая доза, мг	Максимальная доза, мг
Артериальная гипертензия	50	50–100	100
Диабетическая нефропатия	50	100	100
ХСН	12,5–25	50–100	150
Легкое и умеренное нарушение функции печени	25	25–50	50

### Комбинированная фармакотерапия

Рациональная комбинированная терапия с использованием лозартана базируется на общем клинико-фармакологическом принципе сочетания препаратов с различными взаимодополняющими механизмами действия. Как уже отмечалось, наиболее распространенной и патофизиологически обоснованной является комбинация лозартана с тиазидными и тиазидоподобными диуретиками, такими как гидрохлортиазид, индапамид, хлорталидон. Диуретики активируют РАС, что приводит к повышению уровня ангиотензина II, в то время как лозартан блокирует эту компенсаторную реакцию, обеспечивая синергическое снижение АД при нивелировании побочных эффектов диуретической терапии гипокалиемии и гиперурикемии. Доступность фиксированных комбинаций лозартана с гидрохлортиазидом в диапазоне доз 50/12,5 мг, 100/12,5 мг и 100/25 мг (например, Ко-Сентор) существенно упрощает режим терапии и улучшает приверженность пациентов лечению.

Комбинация лозартана с блокаторами кальциевых каналов, такими как амлодипин или лерканидипин, также является высокоэффективной и хорошо переносимой. Лозартан способствует уменьшению периферических отеков, которые являются частым побочным эффектом дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов, а комбинация обеспечивает выраженное и стабильное снижение АД при оптимальном влиянии на метаболические показатели, включая уровень мочевой кислоты. При резистентной АГ возможно назначение тройной комбинации, включающей лозартан, блокатор кальциевых каналов и тиазидный диуретик.

Комбинация лозартана с  $\beta$ -адреноблокаторами может быть рассмотрена у пациентов с АГ в сочетании с ишемической болезнью сердца или перенесенным инфарктом миокарда. Однако следует помнить, что такая комбинация не имеет доказанных преимуществ перед комбинацией иАПФ с  $\beta$ -адреноблокаторами в этих клинических ситуациях.

### Мониторинг эффективности и безопасности лечения

Адекватный мониторинг является ключевым компонентом успешной терапии лозартаном. До начала лечения необходимо оценить исходный уровень АД, креатинина и калия сыворотки крови, а у пациентов с СД также уровень гликированного гемоглобина и альбуминурию. Через 2 недели после начала терапии или изменения дозы следует повторно оценить уровень креатинина и калия в крови для своевременного выявления возможного избыточного повышения этих показателей.

В дальнейшем при стабильном состоянии пациента такой контроль проводится каждые 3–6 месяцев.

АД следует измерять регулярно, при этом целевые значения составляют менее 140/90 мм рт. ст. для большинства пациентов, а согласно последним международным рекомендациям, для лиц с СД 2-го типа целевой уровень должен составлять 130/80 мм рт. ст., для пациентов с ХБП – 120/70 мм рт. ст. [50, 51]. Использование точного мониторинга АД или его домашнего самоконтроля может существенно повысить качество оценки эффективности терапии и выявить феномен «белого халата» или маскированную АГ.

У пациентов с диабетической нефропатией необходим регулярный контроль за альбуминурией или протеинурией каждые 3–6 месяцев с целью оценки эффективности нефропротективной терапии. Снижение альбуминурии на 30% и более от исходного уровня рассматривается как достижение терапевтической цели и ассоциируется с благоприятным долгосрочным прогнозом.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лозартан занимает прочные позиции в современном арсенале средств для лечения АГ и ассоциированных с ней метаболических нарушений, сердечно-сосудистых и почечных осложнений благодаря доказанной эффективности в крупных клинических исследованиях, благоприятному профилю безопасности и уникальным плейотропным эффектам, выходящим за рамки блокады РАС. Почти тридцатилетний опыт клинического применения, основанный на результатах крупных РКИ (LIFE, RENAAL и др.), убедительно продемонстрировал способность препарата не только эффективно снижать АД, но и обеспечивать органопroteкцию, включая снижение риска инсульта у пациентов с гипертрофией левого желудочка и замедление прогрессирования диабетической нефропатии.

Уникальный урикозурический эффект лозартана выделяет его среди всех других блокаторов РАС и делает препаратом выбора у пациентов с сочетанием АГ и гиперурикемии или подагры. Благоприятный профиль безопасности, характеризующийся низкой частотой сухого кашля и ангионевротического отека по сравнению с иАПФ, обеспечивает лучшую приверженность пациентов длительной терапии. Ее безопасность может быть обеспечена соблюдением рекомендаций по мониторингу функции почек и уровня калия в процессе лечения.

Хотя по собственно антигипертензивной эффективности лозартан несколько уступает более новым представителям класса АРА, комбинирование с тиазидными диуретиками и другими базисными средствами лечения АГ позволяет при необходимости существенно усилить антигипертензивный эффект. При этом может быть целесообразным более активное применение дозы лозартана 100 мг в сутки, а в случае ХСН – 150 мг в сутки. В то же время следует помнить о генетическом полиморфизме фермента CYP2C9, который нужно предположить при нетипично низком ответе АД на применение лозартана, и в таких случаях переводить пациента на другие препараты класса АРА.

В эпоху пандемии ожирения и связанных с ней кардиометаболических нарушений клинико-фармакологический профиль лозартана имеет особую ценность. Лозартан является препаратом выбора при АГ в сочетании с гипертрофией левого

желудочка, гиперурикемией, подагрой, сахарным диабетом 2-го типа с протеинурией благодаря наличию обширной доказательной базы и изученному фармакологическому профилю. Таким образом, рациональное применение лозартана должно основываться на тщательной оценке всех индивидуальных характеристик пациента, а не только профиля АД, на наличии и степени выраженности сопутствующих заболеваний/состояний при первоочередном учете современных принципов и данных доказательной медицины. При правильном определении показаний, адекватном выборе генерического препарата и схемы дозирования, качественном мониторинге эффективности и безопасности лозартан остается ценным инструментом в руках практикующего врача для улучшения прогноза и качества жизни пациентов с АГ и ее осложнениями.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lo MW, Goldberg MR, McCrea JB, et al. Pharmacokinetics of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, and its active metabolite EXP-3174 in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 1995;58(6):641–649.
- Stearns RA, et al. Biotransformation of losartan to its active carboxylic acid metabolite in humans. *J Clin Invest.* 1995;95(4):1782–1789.
- Kappert K, Tsuprykov O, Kaufmann J, et al. Chronic treatment with losartan results in sufficient plasma serum levels for the metabolite EXP3179 for PPAR gamma activation. *Hypertension.* 2009;54(4):738–743.
- Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II type-1 receptor antagonists. *Circulation.* 2000;103(20):2449–2454.
- Takezako T, Unal H, Karnik SS, et al. Structure-function basis of attenuated inverse agonism of angiotensin II type 1 receptor blockers for active-state angiotensin II type 1 receptor. *Mol Pharmacol.* 2015;88(3):488–501.
- Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev.* 2006;86(3):747–803.
- Sica DA, Gehr TW, Ghosh S. Clinical pharmacokinetics of losartan. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(8):797–814.
- Burnier M, Wuerzner G. Pharmacokinetic evaluation of losartan. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011;7(5):643–649.
- Park YA, et al. Influence of CYP2C9 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite EXP-3174. *Pharmaceutics.* 2021;13(9):1383.
- Joy MS, Dornbrook-Lavender K, Blaisdell J, et al. CYP2C9 genotype and pharmacodynamic responses to losartan in patients with primary and secondary kidney diseases. *European Journal of Clinical Pharmacology.* 2009;65(9):947–953.
- Zhou Y, et al. Global distribution of functionally important CYP2C9 alleles: a systematic review. *Pharmacogenomics J.* 2023;23(1):5–15.
- Sconce EA, et al. The frequency of cytochrome P450 2C9 genetic variants in a Caucasian population. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78(3):309–315.
- Hamada T, Ichida K, Hosoyamada M, et al. Uricosuric action of losartan via the inhibition of urate transporter 1 (URAT1) in the kidney. *Am J Hypertens.* 2008;21(10):1157–1162.
- Wolff ML, Cruz JL, Vanderman AJ, et al. The effect of angiotensin II receptor blockers on hyperuricemia. *Ther Adv Chronic Dis.* 2015;6(6):339–346.
- Zhou J, Zhang Y, Cheng L. Meta-analysis of the effect of losartan relative to other angiotensin receptor antagonists on serum uric acid level. *Tropical J Pharm Res.* 2023;22(9):1999–2008.
- Choi HK, Li L, Curhan G. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population-based case-control study. *BMJ.* 2012;344:d8190.
- Soffer BA, Wright JT Jr, Prattet JH, et al. Effects of losartan on a background of hydrochlorothiazide. *Hypertension.* 1995;26(1):112–117.
- Ueda T, et al. Losartan/hydrochlorothiazide combination vs. high-dose losartan for morning hypertension. *Hypertens Res.* 2012;35(4):433–439.
- Matsumura K, Arima H, Tominaga M, et al; COMFORT Investigators. Effect of losartan on serum uric acid in hypertension treated with a diuretic: the COMFORT study. *Clin Exp Hypertens.* 2015;37(3):192–196.
- Krämer C, Sunkomat J, Schultheiss HP, et al. Angiotensin II receptor-independent antiinflammatory and antiaggregatory properties of losartan: role of the active metabolite EXP-3179. *Circulation Research.* 2002;90(7):770–776.
- Sripratak K, et al. Losartan as a repropounding therapeutic agent in acute respiratory distress syndrome: modulating inflammatory responses and cytokine production. *Int J Mol Cell Med.* 2024;13(2):120–132.
- Chaudhary A, Sehar S, Iqbal S, et al. Efficacy of losartan potassium and benazepril in hypertensive patients with insulin resistance: impact on blood pressure, insulin sensitivity, and diabetes risk. *Cureus.* 2025;17(3):e80833.
- Cheetham C, Collis J, O'Driscoll G, et al. Losartan, an angiotensin receptor antagonist, improves endothelial function in non-insulin dependent diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1461–1466.
- González A, Zalba G, Fortuño A, et al. Mechanisms underlying the cardiac antifibrotic effects of losartan metabolites. *Sci Rep.* 2017;7:41865.
- Amirkhosravi A, Mahmoodi M, Roohbakhsh A, et al. Combination of losartan with pirfenidone: a protective anti-fibrotic treatment against bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Sci Rep.* 2024;14(1):8995.
- Salama ZA, Sadek A, Abdelhady AM, et al. Losartan may inhibit the progression of liver fibrosis in chronic HCV patients. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2016;5(3):249–255.
- Pitcher A, Spata E, Emberson J, et al; Marfan Treatment Trialists. Angiotensin receptor blockers and aortic root dilation in Marfan's syndrome: an individual patient data meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2022;400(10358):1093–1103.
- van Andel MM, Indrakusuma R, Jalalzadeh H, et al. Long-term clinical outcomes of losartan in patients with Marfan syndrome: follow-up of the multicentre randomized controlled COMPARE trial. *Eur Heart J.* 2020;41(43):4181–4187.
- Heran BS, Wong MM, Heran IK, et al. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Oct 8;2008(4):CD003822.

30. Makani H, Bangalore S, Supariwalaet A, et al. Antihypertensive efficacy of angiotensin receptor blockers as monotherapy as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014;35(26):1732–1742.
31. MacKay JH, Arcuri KE, Goldberg AI, et al. Losartan and low-dose hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. *Arch Intern Med.* 1996;156(3):278–85.
32. Ueda T, Kai H, Imaizumi T; MAPPY Study Investigators. Losartan/hydrochlorothiazide combination vs. high-dose losartan in patients with morning hypertension – a prospective, randomized, open-labeled, parallel-group, multicenter trial. *Hypertens Res.* 2012;35(4):708–714.
33. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359(9311):995–1003.
34. Hiegggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int.* 2004;65(3):1041–1049.
35. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, et al. On behalf of the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359(9311):1004–1010.
36. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345(12):851–860.
37. Weber M. Clinical safety and tolerability of losartan. *Clin Ther.* 1997;19(4):604–616.
38. Siragy HM. A current evaluation of the safety of angiotensin receptor blockers and direct renin inhibitors. *Adv Ther.* 2011;28(5):257–284.
39. Zheng Z, et al. A systematic review and meta-analysis of candesartan and losartan in the management of essential hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2011;12(3):365–374.
40. Wu S, et al. Drug-drug interactions in the management of patients with cardiovascular disease. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(14):e025384.
41. Lynch T, Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug interactions. *Am Fam Physician.* 2007;76(3):391–396.
42. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al.; ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *New England Journal of Medicine.* 2008;358(15):1547–1559.
43. Liventseva M.M., Nechesova T.A., Chernyak S.V. New indicators of daily blood pressure monitoring and their changes in patients with arterial hypertension under the influence of Centor (losartan). *Medical news.* 2012; 3.
44. Ersh I.R., Zaitsev V.I., Luchko V.S., et al. Hemodynamic and organoprotective effects of losartan and its combination with hydrochlorothiazide during long-term therapy in patients with arterial hypertension. *Cardiology in Belarus.* 2012;4:118–130.
45. Pristrom A.M., Rachok S.M., Kazakov S.A., et al. Atrial fibrillation: atrial remodeling as a therapeutic target and a marker for predicting treatment efficacy. *Cardiology in Belarus.* 2014;4:128–140.
46. Komissarova S.M., Melnikova O.P., Sevruk T.V., et al. Effect of losartan on diastolic function and neurohumoral activity in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Medical news.* 2015;3:28–31.
47. Sudzhaeva O.A., et al. Potential of Sentor (losartan) in correcting the main pathogenetic links of metabolic syndrome. *Medical news.* 2011;10:36–43.
48. Zabarovskaya Z.V., Cherenkevich S.A. Correction of albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Medical news.* 2012;4:67–70.
49. Trisvetova E.L. Losartan in the treatment of vascular dementia in arterial hypertension. *Medical news.* 2013;1:71–74.
50. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2023;41(12):1874–2071.
51. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4S):S1–S164.