

Потенційно захисна дія лозартану в запобіганні розвитку ураження легень, асоційованого з COVID-19

Стрімке поширення коронавірусної хвороби (COVID-19) призвело до великої кількості негативних соціально-економічних наслідків. На сьогодні у світі зареєстровано вже мільйони інфікованих і сотні тисяч смертей від цієї хвороби. COVID-19 зумовлює новий варіант коронавірусу під назвою SARS-CoV-2, який є схожим на SARS-CoV – вірус, що спровокував спалах атипової пневмонії у 2002-2003 рр. у Китаї. За своєю структурою SARS-CoV-2 є бетакоронавірусом і належить до родини одноланцюгових РНК-вірусів.

Після проникнення в організм людини коронавіруси зливаються з клітинною мембраною хазяїна та транспортують свій генетичний матеріал до уражених клітин. Механізм злиття опосередковується взаємодією між мембраними рецепторами клітини-хазяїна та гліказильованими білками поверхні віріона – так званими шипами. Згідно з результатами досліджень було виявлено важливу роль ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2) як рецептора, з яким специфічно зв'язуються шипоподібні білки деяких коронавірусів, проникаючи в клітини людини (Wevers B., 2010).

АПФ-2 є життєво необхідним білком, який широко експресується на клітинних мембрах судинного ендотелю (переважно в легеневій тканині) та відіграє значну роль у функціонуванні ренін-ангіотензинової системи (РАС). Одним з основних регуляторів активності цієї системи є ренін, який секретується клітинами юкстагломеруллярного апарату нирок. Його головною функцією вважається розщеплення білка ангіотензиногену, в результаті чого утворюється неактивний пептид ангіотензин I. Своєю чергою, АПФ-2 забезпечує перетворення ангіотензину I на ангіотензин II – головний ефектор РАС. Шляхом безпосередньої взаємодії ангіотензину II з рецептором до ангіотензину II 1 типу (AT1), сполученого з G-білком, потенціюються фізіологічні процеси РАС у нирках, печінці, центральній нервовій системі, легенях та/або серцево-судинній системі. Стимуляція рецепторів AT1 дає змогу регулювати рівень артеріального тиску (АТ), баланс натрію й води, процеси фіброзу органів і тканин, а також ріст і міграцію клітин.

У деяких дослідженнях повідомляється, що експресія AT1 зумовлює посилення запальних реакцій. A. Abdul-Hafez і співавт. (2018) виявили, що гіперактивація AT1, яка виникає на тлі певних патологічних станів, призводить до стимуляції процесів фіброзу печінки та легень унаслідок імовірного збільшення рівня експресії трансформувального фактора росту-В (TGF-В). Okрім того, встановлено захисну роль АПФ-2 в регуляції процесів фіброгенезу та запалення тканин різних органів, особливо печінки й легень (Chappell M. et al., 2017). Отже, надмірна активація осі АПФ-2 – ангіотензин II – AT1 у РАС відіграє провідну роль у розвитку фіброзу тканин.

Варто зазначити, що АПФ-2 має регуляторний вплив на вроджений імунітет і склад мікробіоти кишечнику. Встановлено також антифібротичну роль цього білка в профілактиці розвитку ураження легень, асоційованого із сепсисом, аспірацією шлункового вмісту, гострою респіраторною вірусною інфекцією та вірусом грипу H5N1 (Yang P. et al., 2014).

Своєю чергою, однією з основних причин смерті, зумовленої COVID-19, є розвиток дихальної недостатності на тлі пришвидшеного легеневого фіброгенезу, досить специфічного для цих хворих. Тобто, імовірно, виявлення інфільтративних змін легеневої тканини на рентгенограмі грудної клітки може вважатися раннім діагностичним критерієм за підозри на COVID-19. З іншого боку, для розвитку цитопатичних ефектів SARS-CoV-2, пов’язаних із масивною реплікацією віrusу в інфікованих клітинах, може знадобитися значно більший проміжок часу, ніж той, який потрібний для маніфестації COVID-19. Можливо, швидке прогресування легеневого фіброзу, асоційованого з COVID-19, зумовлене надмірною активацією осі АПФ-2 – ангіотензин II – AT1 унаслідок впливу SARS-CoV-2. Задля вирішення цієї проблеми вченими було запропоновано гіпотезу щодо імовірної ефективності блокаторів рецепторів ангіотензину II, зокрема лозартану, в профілактиці інфікування вірусом SARS-CoV-2. Таке припущення пояснюється властивістю лозартану селективно блокувати рецептори AT1 – основну мішень для проникнення віrusу.

Лозартан належить до групи блокаторів рецептору ангіотензину II, що знайшов своє широке застосування в лікуванні хворих на артеріальну гіpertenzію (АГ) зі схильністю до діабетичного ураження нирок. Механізм його дії полягає в блокаді фізіологічних ефектів ангіотензину II шляхом блокади рецепторів AT1. Як наслідок, пригнічується біохімічні шляхи перетворення ангіотензиногену на ангіотензин I, ангіотензин I на ангіотензин II. Така дія дає змогу гальмувати низхідний вплив реніну й ангіотензину II, що в результаті призводить до зниження рівня АТ.

Окрім антігіпертензивного потенціалу лозартан має низку інших позитивних терапевтических ефектів. За даними деяких обмежених досліджень, його застосування запобігає прогресуванню фіброзу печінки та сприяє регресії стадії фіброзу у хворих на хронічний вірусний гепатит С (Salama Z. et al., 2016). Цікавими є й результати дослідження J. Choi та співавт. (2019), у ході якого було виявлено здатність препарату пригнічувати експресію TGF-В₁ і молекул фібриногену в клітинах трабекулярної сітки людини, уражених цитомегаловірусною інфекцією.

Нещодавно вчені запропонували використання лозартану для лікування хворих на синдром Марфана завдяки його властивості знижувати рівень TGF-В та, як наслідок, пригнічувати розвиток фіброзу органів і тканин (Sellers S. et al., 2018). Варто підкреслити також ефективність лозартану стосовно профілактики розвитку фіброзу легень у разі отруєнь гербіцидами, зокрема параквatom (Guo F. et al., 2015).

Отже, надмірна активація осі АПФ-2 – ангіотензин II – AT1, яка розвивається на тлі коронавірусної інфекції, є патогенетичною основою для формування фіброзу органів-мішней. Натомість селективний антагоніст рецепторів AT1 лозартан має властивість пригнічувати розвиток зазначених патологічних процесів. Це дає змогу запропонувати його застосування в ролі потенційного терапевтичного агента, що здатен захищати тканину легень від уражень, асоційованих із COVID-19. Утім, відсутність достовірних даних, які могли б підтвердити цю гіпотезу, зумовлює потребу в проведенні нових досліджень *in vitro* та *in vivo*.

[Zeinalian M. et al. A potential protective role of losartan against coronavirus-induced lung damage. Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 2020 Mar 17.](#)

Лозартан змінює кишковий мікробіом, що сприяє потенціюванню гіпотензивного ефекту препарату

Відомо, що розвиток АГ асоціюється з порушеннями кишкової мікробіоти. У цьому дослідженні вивчався вплив лозартану на склад мікробіому кишечнику в щурів зі спонтанною АГ (САГ). Оцінювалася роль зміненого кишкового мікробіому в посиленні гіпотензивної дії лозартану.

Методи. Лозартан застосовували протягом 5 тиж у 20-тижневих щурів Вістар-Кіото та щурів із САГ. Далі проводили трансплантацію фекальної мікробіоти. Реципієнтами фекального матеріалу були щурі із САГ, які не отримували лікування, донорами – щурі із САГ, у яких застосовували лозартан. Рівень АТ вимірювали за допомогою плетизмографії манжети хвоста. Склад мікробіоти кишечнику оцінювали методом ампліфікації ділянок V3-V4 гену 16S pРНК. Кількісний аналіз Т-клітин у кишечнику/аорті визначали шляхом проточної цитометрії.

Результати. Бактеріологічне дослідження фекальної мікрофлори щурів із САГ виявило наявність дисбактеріозу кишечнику, що характеризувався вищим співвідношенням *Firmicutes/Bacteroidetes*, нижчою кількістю ацетат- і вищою – лактатпродукуючих бактерій, а також меншою кількістю облігатних анаеробних бактерій. У результаті терапія лозартаном сприяла відновленню складу та функції кишкової мікробіоти. Варто наголосити, що нормалізація складу мікрофлори шлунково-кишкового тракту асоціювалася з відновленням цілісності слизової товстої кишки та зниженням тонусу симпатичної іннервації кишечнику. Трансплантація щуром із САГ зміненої під дією лозартану фекальної мікробіоти сприяла зниженню рівня АТ, покращенню ендотелійзалежної вазодилатації аорти у відповідь на ацетилхолін і зменшенню активності НАДФН-оксидази. До того ж указані зміни супроводжувалися зростанням кількості регуляторних Т-клітин (TREG) і зниженням умісту Т-хелперів-17 (Th17) у стінці судин.

Висновки. Застосування лозартану в щурів із САГ сприяло нормалізації складу й функції мікрофлори кишечнику та зниженню тонусу симпатичного відділу вегетативної нервової системи шлунково-кишкового тракту та, як наслідок, відновленню цілісності кишкової стінки. До того ж такі зміни кишкового мікробіому забезпечували захист кровоносних судин і зниження рівня АТ. Отримані результати автори пояснюють імовірно стимулювальним впливом лозартану на імунну систему кишечнику.

[Robles-Vera I. et al. Changes to the gut microbiota induced by losartan contributes to its antihypertensive effects. Br. J. Pharmacol. 2019 Dec 27.](#)

Застосування лозартану у хворих на АГ: результати однорічного спостережного дослідження

Метою цього дослідження було оцінити ефективність і безпеку використання лозартану в пацієнтів з АГ 1-2 ступенів.

Методи. У дослідження було залучено 199 осіб (100 чоловіків і 99 жінок) з АГ 1-2 ступенів, середній вік яких становив 60,9±10,5 років. Усім учасникам було призначено терапію лозартаном у разовій дозі 50 мг рег ос; за недостатнього антігіпертензивного ефекту дозу підвищували до 100 мг. Пацієнти перебували під спостереженням протягом 1 року. На початку дослідження всім хворим вимірювали рівень АТ осцилометричним методом. Okрім того, моніторили показники гемодинаміки за допомогою торакального біоелектричного імпедансу, а також виконували амбулаторний моніторинг АТ із використанням осцилометричної техніки (SpaceLabs 90202). Для перевірки різниці між початковими показниками та показниками після терапії лозартаном використовували парний t-критерій Стьюдента.

Результати. На початку дослідження середній рівень систолічного АТ становив 163,8 мм рт. ст., діастолічного – 101,8 мм рт. ст., середня частота серцевих скорочень дорівнювала 74 уд./хв. Після лікування відзначалися достовірне зниження середніх показників систолічного та діастолічного АТ до 137,1 та 88,9 мм рт. ст. відповідно ($p<0,001$), а також зменшення середньої частоти серцевих скорочень

Продовження на стор. 4.

Продовження. Початок на стор. 3.

до 72 уд/хв. Виявлено також, що до лікування середній індекс вазоконстрикції (%) становив 75 ± 15 серед чоловіків і 62 ± 13 серед жінок. Натомість після застосування лозартану протягом 1 міс середнє значення індексу вазоконстрикції виявилося нижчим і становило 38 ± 11 у чоловіків і 34 ± 12 у жінок. Іще приголомшивіші результати було отримано наприкінці дослідження: після завершення терапії лозартаном середній індекс вазоконстрикції дорівнював 10 ± 9 у чоловіків і 9 ± 9 у жінок. Усі отримані результати є достовірними при рівні статистичної значущості $p<0,001$. У підсумку 71% учасників не підвищували разову дозу лозартану (50 мг), і лише 29% пацієнтів збільшували дозу до 100 мг.

Висновки. Застосування лозартану протягом 1 року виявилося високоектичним стосовно нормалізації показників АТ і зменшення рівня вазоконстрикції у хворих на АГ 1-2 ступенів.

Stojanov V. et al. One-year follow-up study of patients with arterial hypertension treated with losartan. Journal of Hypertension. 2019 June; vol. 37: e-Supplement 1.

Лозартан чи амлодипін: порівняння ефективності препаратів щодо зниження мікроальбумінурії у хворих на первинну АГ

АГ є провідним фактором ризику серцево-судинних і ниркових захворювань. Розвиток первинної (есенціальної, ідіопатичної) АГ зазвичай зумовлений спадковою схильністю, а частота цього захворювання зростає з віком. Підтверджено безпосередній корелятивний зв'язок між мікроальбумінурією та ураженням мікросудин у хворих на АГ. Так, авторами цього дослідження було висловлено припущення щодо істотних відмінностей впливу терапії блокаторів рецепторів до ангіотензину II та блокаторів кальціевих каналів на рівень мікроальбумінурії у хворих на есенціальну АГ.

У цьому крос-секційному відкритому дослідженні в паралельних групах порівнювали ефективність лозартану й амлодипіну стосовно зниження рівня мікроальбумінурії в пацієнтів із первинною АГ. Випробування проводилося на базі кафедри загальної медицини медичного коледжу та лікарні Шрі Баладжі (Індія) в період із березня по грудень 2015 р.

Після 6-місячного застосування лозартану спостерігалося статистично значуще зниження екскреції альбуміну із сечею порівняно з вихідними показниками ($71,17\pm66,04$ проти $101,95\pm94,70$; $p<0,01$). Натомість показники екскреції альбуміну із сечею після 6-місячної терапії амлодипіном і до лікування не мали статистично значущих відмінностей ($99,85\pm96,35$ проти $101,11\pm95,28$; $p>0,05$). Порівняння ефективності лозартану й амлодипіну в зниженні рівнів екскреції альбуміну із сечею представлено на рисунку.

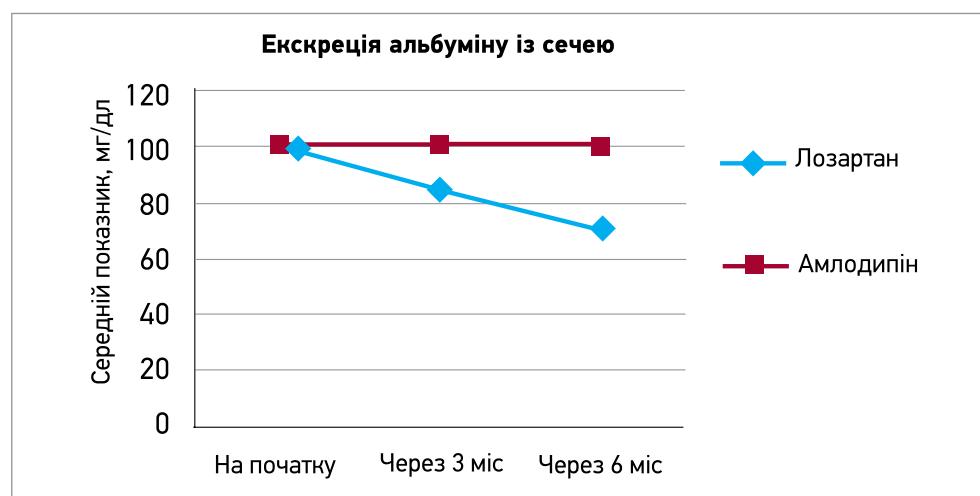


Рис. Ефективність лозартану й амлодипіну в зниженні рівнів екскреції альбуміну із сечею

Отже, можна зробити висновок, що застосування лозартану протягом 6 міс має переваги над терапією амлодипіном. Про це свідчать значущі відмінності досліджуваних препаратів щодо здатності знижувати рівні екскреції альбуміну із сечею у хворих на первинну АГ.

Sowmya P. et al. Comparative study on the efficacy of losartan and amlodipine in reducing microalbuminuria in patients with primary hypertension, a randomized open label parallel group study. Biomed. Pharmacol. J. 2019 Dec.

Підготувала Лілія Нестеровська

ДОВІДКА «ЗУ»

Лозартан є одним із перших блокаторів рецепторів ангіотензину II, що знайшов своє широке застосування в лікуванні хворих на АГ починаючи з 1989 р. Висока ефективність, відмінна переносимість і низька частота побічних ефектів роблять його привабливим лікарським засобом для застосування в повсякденній клінічній практиці.

Відомо, що позитивні клінічні ефекти лозартану пов'язані з його здатністю впливати на активність РАС і сигнальні шляхи TGF-β. Це дає змогу використовувати препарат для лікування як АГ, так і супутніх станів і захворювань: новоутворень, гіперурикемії, хронічної обструктивної хвороби легень і дифузних хвороб печінки.

ПРЕСРЕЛІЗ

Компанія «Санофі» включила в гуманітарну програму 12-річну українку з рідкісною хворобою

«Санофі», провідна міжнародна фармацевтична компанія, включила її одну пацієнту з рідкісним захворюванням у гуманітарну програму «Санофі Джэнзайм» в Україні. Нова пацієнта – 12-річна дівчинка з Миколаєва, котра страждає на мукополісахаридоз 1 типу підтипу Шейс.

Діагноз пацієнти остаточно встановили 2019 року в Центрі орфанних захворювань Національної дитячої спеціалізованої лікарні (НДСЛ) «Охматдит» через 9 років від появи перших симптомів хвороби. Розпізнати рідкісне захворювання лікарям вдалося лише після проведення аналізу на визначення активності специфічних лізосомних ферментів. На запит лікаря розглянути дівчинку як пацієнту, котра потребує невідкладної терапії, Медична комісія гуманітарної програми «Санофі Джэнзайм» у Бостоні (США) проаналізувала клінічний стан пацієнтки та підтвердила його тяжкість. Наступним кроком стало прийняття рішення компанією «Санофі» включити дівчинку до своєї гуманітарної програми.

Алла Гонтар, директор департаменту з медичних питань «Санофі» в Україні, так прокоментувала рішення компанії: «Ми усвідомлювали, що ця дитина ризикує втратити життя, якщо не отримає належної ферментозамісної терапії вже зараз. Зважаючи на такий довгий шлях дівчинки до встановлення діагнозу, ми просто не могли залишатися осторонь. Адже для нас у «Санофі» одним із ключових пріоритетів є постійна підтримка пацієнтів, їхнього здоров'я. Попри складні обставини сьогодення, коли у світі панують пандемія та нестабільність, ми як соціально відповідальна компанія продовжуємо безперервно виконувати свої зобов'язання та допомагати пацієнтам, які потребують життєво необхідного лікування. Цим рішенням ми також прагнемо підтримати державу, зменшивши фінансове навантаження, пов'язане з лікуванням орфанних пацієнтів згідно з державною програмою».

Першу інфузію маленька пацієнта отримає вже найближчими тижнями, після того, як Київська міська державна адміністрація затвердить увезення ліків до Києва. Завдяки ферментозамісній терапії, котру пацієнту почне отримувати в рамках гуманітарної програми «Санофі Джэнзайм», мукополісахаридоз 1 типу в цій дівчинки перестане прогресувати й захворювання вдастся стабілізувати. Лікування має покращити частину показників здоров'я пацієнтки та якість її життя загалом, що дасть дівчинці змогу почуватися значно краще.

Наталія Самоненко, лікарка Центру орфанних захворювань НДСЛ «Охматдит», зазначила: «Мукополісахаридоз здатний дуже швидко прогресувати. Захворювання вражає сполучну тканину, кістки, суглоби, печінку, серце. У пацієнтів погіршується слух, знижується гострота зору, розвиваються тугорухливість і сколіоз. Якщо вчасно не розпочати лікування, хвороба призведе до розумової відсталості, дихальної та серцевої недостатності, а надалі – до смерті. Як лікар зауважу, що рішення компанії «Санофі» про включення дівчинки в гуманітарну програму дало їй шанс на життя та можливість відчути дитинство так само, як її однолітки, надію на подальше гідне життя. Адже через відсутність належного та вчасного лікування на цьому етапі наслідки погіршення стану могли бути катастрофічно негативними. В Україні період очікування від старту терапії до початку лікування за рахунок державної програми в пацієнтів із метаболічними захворюваннями може сягати від 1,5 до декількох років. Це згаяний час, коли прогресує захворювання, наслідки якого неможливо зупинити».

Про програму «Санофі Джэнзайм»

Гуманітарна програма «Санофі Джэнзайм» була започаткована в Україні 2002 року та тривалий час була єдиною можливістю для українських пацієнтів із рідкісними захворюваннями одержати життєво необхідне лікування. В усьому світі програма є тимчасовим рішенням для забезпечення пацієнтів життєво необхідними лікарськими засобами з моменту встановлення діагнозу до початку лікування за рахунок державної програми.

За період дії гуманітарної програми компанії в Україні її обсяг за всіма нозологіями сягнув 1,5 млрд грн. Станом на сьогодні в Україні 20 пацієнтів отримують лікування в межах гуманітарної програми, 14 лікуються завдяки програмі вже понад 10 років. Переїдуваючи на лікування в рамках гуманітарної програми «Санофі Джэнзайм», 6 пацієнток стали мамами 9 здорових малюків.

Окрім гуманітарної програми, «Санофі Джэнзайм» надає підтримку в діагностиці орфанних захворювань і навчанні лікарів. Завдяки гуманітарній програмі «Санофі Джэнзайм» багато лікарів отримали перший досвід у лікуванні пацієнта з рідкісною хворобою.

Про компанію «Санофі»

Зобов'язання «Санофі» – надавати підтримку людям, які мають проблеми зі здоров'ям. «Санофі» є глобальною біофармацевтичною компанією, для якої здоров'я людей – ключовий пріоритет. «Санофі» запобігає хворобам за допомогою вакцин, пропонує інноваційні рішення для боротьби з болем і полегшення страждань. Компанія «Санофі» завжди поруч із пацієнтами, котрі мають рідкісні захворювання, та з мільйонами тих, хто живе з хронічними недугами.

Завдяки зусиллям 100 тис. співробітників у 100 країнах «Санофі» перетворює наукові інновації на терапевтичні рішення в усьому світі.

**Артеріальна гіпертензія та гіпертрофія міокарда
лівого шлуночку:
вибір препарату від артеріального тиску
має значення^{2,4}**



- + Нормалізація АТ^{1,3}
- + Регрес ГМЛШ^{4,5,6}
- + Зниження ризику фібриляції
передсердь, інсульту^{5,6,7}

ЛОЗАП® 100 ПЛЮС***Клінічні характеристики:**

Склад: 1 таблетка містить лозартану калію 100 мг, гідрохлоротіазид 25 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фізико-хімічні властивості:** жовті таблетки овальної форми, вкриті плівковою оболонкою, з рискою з обох боків. **Фармакотерапевтична група:** Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Антагоністи ангіотензину II і діуретики. Код АТС C09D A01. **Показання.** Артеріальна гіпертензія у пацієнтів, у яких монотерапія лозартаном або одноважно застосовувати з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом та пацієнтам з нирковою недостатністю. Підвищення ризику гіпотензії при одноважному застосуванні з гіпотензивними засобами, трицикличними антидепресантами, антипсихотиками, баклофеном, аміфостином, етанолом, барбітуратами, наркотичними засобами. Контроль концентрації калію в сироватці крові (наприклад, глікозиди наперстянки та антиаритмічні засоби). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до лозартану або до будь-яких компонентів препарату. Підвищена чутливість до похідних сульфаниламідів (таких як гідрохлоротіазид). Резистентні до терапії гіпокаліємія або гіперкаліємія. Анурія. Тяжке порушення функції печінки: холестаз та розлади, пов'язані з обструкцією жовчних шляхів. Рефрактерна гіпонатріемія. Симптоматична гіперурикемія/подагра. Тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хвилину). Вагітність або планування вагітності. **Побічні реакції.** З боку нервової системи. Частота невідома: дисгевзія. З боку серцево-судинної системи. Частота невідома: дозозалежні ортостатичні ефекти. Гепатобіліарні розлади. Рідко: гепатит. З боку шкіри та імунної системи. Частота невідома: шкірний червоний вовчак. Результати досліджень. Рідко: гіперкаліємія, збільшення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ). **Вагітність.** Застосування протипоказане. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату дітям (віком до 18 років) не встановлені, тому не слід застосовувати дітям. **Упаковка.** № 10 (10x1), № 30 (10x3), № 90 (10x9); по 10 таблеток у блістері; по 1, 3 або 9 блістерів у картонній коробці. № 15 (15x1), № 30 (15x2), № 90 (15x6); по 15 таблеток у бліsterі; по 1, 2 або 6 блістерів у картонній коробці.

АТ – артеріальний тиск; ГМЛШ – гіпертрофія міокарду лівого шлуночка

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛОЗАП® 100 ПЛЮС, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, затверджена Наказом МОЗ України від 02.01.2019 № 6; РП № UA/15308/01/01 [Наказ МОЗ від 19.07.2016 № 730].
2. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстренної та вторинної [спеціалізованої] медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія».
3. Затверджено Наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012
4. Alan H. Gradian et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week trial of the efficacy and tolerability of once-daily losartan 100 mg/hydrochlorothiazide 25 mg and losartan 50 mg/hydrochlorothiazide 12.5 mg in the treatment of moderate-to-severe essential hypertension. Clin. Ther. 2002 Jul;24(7):1049-61
5. Ruilope LM, Schmieder RE. Left ventricular hypertrophy and clinical outcomes in hypertensive patients. Am J Hypertens. 2008 May;21(5):500-8.
6. Devereux RB et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. JAMA, 2004; 292: 2350-2356
7. Devereux RB et al. Potential mechanisms of stroke benefit favoring losartan in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. Curr Med Res Opin. 2007 Feb;23(2):443-57
8. Dahlöf B 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

Скорочена інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників для розміщення у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, науково-практичних конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інформацією про препарат в інструкції для медичного застосування препарату¹.

SAUA.GLOSZ.20.05.0474

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна»: 01033, м. Київ, вул. Жилянська, 48-50А, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01