

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛОЗАРТАНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ РЕСТЕНОЗИРОВАНИЯ ПИЩЕВОДА У ДЕТЕЙ С ДИСТРОФИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ ВРОЖДЕННОГО БУЛЛЕЗНОГО ЭПИДЕРМОЛИЗА

Олдаковский В.И., Лохматов М.М., Мурашкин Н.Н., Дьяконова Е.Ю.,
Тупыленко А.В., Будкина Т.Н., Королев Г.А., Хватова Е.И.

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, Москва, 119991, Россия)

Олдаковский Владислав Игоревич, врач-эндоскопист

Лохматов Максим Михайлович, д.м.н., доцент, заведующий отделением эндоскопических исследований

Мурашкин Николай Николаевич, профессор, д.м.н., заместитель директора по научной работе, врач-дерматовенеролог

Дьяконова Елена Юрьевна, д.м.н., доцент, руководитель НИИ детской хирургии, врач-детский хирург

Тупыленко Артем Викторович, к.м.н., старший научный сотрудник, врач-эндоскопист

Будкина Татьяна Николаевна, к.м.н., старший научный сотрудник, врач-эндоскопист

Королев Григорий Алексеевич, к.м.н., врач-эндоскопист

Хватова Елизавета Игоревна, врач-эндоскопист

Для переписки:

Олдаковский
Владислав Игоревич

e-mail:

violdakovsky@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Дистрофический буллезный эпидермолиз (ДБЭ) – одна из наиболее тяжелых форм врожденного буллезного эпидермолиза, характеризующаяся формированием множества хирургических осложнений, в частности, стеноза пищевода. Базовой терапевтической методикой признана баллонная дилатация (БД) под рентгеновским контролем, однако для профилактики рецидивов требуется консервативное лечение. Перспективным признано использование лозартана за счет его антифибротического действия, обусловленного подавлением активности трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ (TGF- β).

Цель исследования. Оценить эффективность лозартана в профилактике рестенозирования после БД пищевода у детей с ДБЭ.

Материалы и методы. В исследование включены 19 детей с ДБЭ в возрасте 2–16 лет (средний возраст $9,2 \pm 3,58$ года): 6 мальчиков (31,6%) и 13 девочек (68,4%). Стеноз пищевода был подтвержден рентгенологически. Всем пациентам выполнена БД пищевода. В основной группе (n=9) после БД дети получали лозартан в сочетании со стандартной местной терапией; в контрольной группе (n=10) проводилась только стандартная терапия. Длительность наблюдения составила 12 месяцев. Оценивались частота рестенозирования пищевода, выраженность нутритивной недостаточности (по шкале THINC) и тяжесть заболевания (по индексу EBDASI).

Результаты. В основной группе повторная дилатация потребовалась 1 ребенку (11,1%), в контрольной – 4 детям (40%). Показатели нутритивной недостаточности и индекс тяжести болезни также оказались достоверно ниже в группе детей, получавших лозартан. Нежелательных действий препарата за время наблюдения не зарегистрировано.

Выводы. В настоящем исследовании лозартан продемонстрировал свою безопасность, способствовал снижению частоты рестенозирования пищевода и улучшению нутритивного статуса детей с ДБЭ после БД. Однако требуются дальнейшие исследования для подтверждения его эффективности.

Ключевые слова: дистрофический буллезный эпидермолиз, стеноз пищевода, баллонная дилатация, рестенозирование, лозартан

Информация о конфликте интересов: конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве: данная работа не финансировалась.

Для цитирования: Олдаковский В.И., Лохматов М.М., Мурашкин Н.Н., Дьяконова Е.Ю., Тупыленко А.В., Будкина Т.Н., Королев Г.А., Хватова Е.И. Опыт применения лозартана для профилактики рестенозирования пищевода у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза. Клиническая эндоскопия. 2026;68(2):30-35. doi: 10.31146/2415-7813-endo-68-2-30-35.



EDN: I1OLZS

EXPERIENCE OF USING LOSARTAN FOR PREVENTION OF ESOPHAGEAL RESTENOSIS IN CHILDREN WITH DYSTROPHIC CONGENITAL EPIDERMOLYSIS BULLOSA

V.I. Oldakovskiy, M.M. Lokhmatov, N.N. Murashkin, E.Yu. Dyakonova, A.V. Tupylenko, T.N. Budkina, G.A. Korolev, E.I. Khvatova
National Medical Research Center for Children's Health, (2, building 1, Lomonosovsky Prospect, Moscow, 119991, Russia)

Vladislav I. Oldakovskiy, endoscopist; ORCID: 0000-0002-8805-8164, Researcher ID: AAA-9073-2022, Scopus Author ID: 57221741509

Maksim M. Lokhmatov, DSc (Medicine), Associate Professor, Head of the Endoscopy Department, endoscopist, ORCID: 0000-0002-8305-7592; Researcher ID: V-2349-2017; Scopus Author ID: 57195261536

Nikolay N. Murashkin, Professor, DSc (Medicine), Deputy Director for Research, dermatovenereologist; ORCID: 0000-0003-2252-8570; Researcher ID: AAG-5198-2021; Scopus Author ID: 56535423300

Elena Yu. Dyakonova, DSc (Medicine), Associate Professor, Head of the Research Institute of Pediatric Surgery, pediatric surgeon; ORCID: 0000-0002-8563-6002

Artem V. Tupylenko, PhD (Medicine), Senior Researcher, Endoscopist; ORCID: 0000-0003-4299-3269; Researcher ID: AAA-7853-2022; Scopus Author ID: 57202800439

Tatiana N. Budkina, PhD (Medicine), Senior Researcher, Endoscopist; ORCID: 0000-0002-7379-7298; Researcher ID: AAA-9087-2022; Scopus Author ID: 57195266142

Grigoriy A. Korolev, PhD (Medicine), Endoscopist; ORCID: 0000-0001-5730-3684; Scopus Author ID: 57210634560

Elizaveta I. Khvatova, endoscopist; ORCID: 0009-0009-4397-997X

Corresponding author:

Vladislav I. Oldakovskiy

e-mail:

violdakovsky@yandex.ru

SUMMARY

Introduction: Dystrophic epidermolysis bullosa (DEB), one of the most severe forms of congenital epidermolysis bullosa, is characterized by the development of multiple surgical complications, including esophageal stenosis/stricture. Fluoroscopy-guided balloon dilation (BD) is the main therapeutic approach; however conservative treatment is required to prevent recurrence. Losartan has been proposed as a promising option because of its antifibrotic effects, potentially mediated by suppression of transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) signaling. **Purpose:** To evaluate the effectiveness of losartan for preventing restenosis after esophageal BD in children with DEB.

Materials and Methods: The study included 19 children with DEB (age 2–16 years; mean age 9.2 ± 3.58 years), 6 boys (31.6%) and 13 girls (68.4%), with X-ray confirmed esophageal stenosis. All patients underwent esophageal BD. In the treatment group (n=9), children received losartan and standard topical therapy; in the control group (n=10), only standard therapy was administered. The observation period was 12 months. Outcomes included the rate of esophageal restenosis, nutritional compromise (THINC tool), and disease severity assessed (EBDASI index).

Results: Repeat dilation was required in 1 child (11.1%) in the treatment group and in 4 children (40.0%) in the control group. Nutritional compromise scores and disease severity (EBDASI) were also significantly lower in the group of children treated with losartan. No adverse drug reactions were observed.

Conclusions: In this study, losartan demonstrated its safety, was associated with a lower rate of esophageal restenosis, and improved nutritional status in children with DEB after BD. Further studies are required to confirm its efficacy.

Keywords: dystrophic epidermolysis bullosa, esophageal stenosis, balloon dilatation, restenosis, losartan

Information on conflicts of interest: there is no conflict of interest.

Sponsorship Information: This work was not funded.

For citation: Oldakovskiy V.I., Lokhmatov M.M., Murashkin N.N., Dyakonova E.Yu., Tupylenko A.V., Budkina T.N., Korolev G.A., Khvatova E.I. Experience of using losartan for prevention of esophageal restenosis in children with dystrophic congenital epidermolysis bullosa. *Filin's Clinical endoscopy*. 2026;68(2):30-35. (in Russ.) doi: 10.31146/2415-7813-endo-68-2-30-35.

ВВЕДЕНИЕ

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) – обобщающий термин для группы редких, клинически и генетически гетерогенных наследственных механобуллезных дерматозов, основным проявлением которых является повышенная ранимость кожи и слизистых оболочек с образованием пузырей и эрозий в ответ на минимальную травматизацию вследствие нарушения межклеточных связей интраэпидермально или в зоне дермо-эпидермального соединения [1, 2].

ВБЭ относится к орфанным заболеваниям и в зависимости от типа и подтипа может наследоваться как по аутосомно-доминантному, так и аутосомно-рецессивному типу. Кроме того, возможны случаи, обусловленные спорадическими мутациями. Частота его не зависит от расы, пола и этнической принадлежности [2, 32, 33].

Дистрофический буллезный эпидермолиз (ДБЭ) – один из наиболее тяжёлых типов ВБЭ – является следствием мутаций гена коллагена VII типа (COL7A1) и характеризуется генерализованным поражением кожи (с интрадермальным формированием пузырей), а также её придатков, зубов, слизистых оболочек полости рта и внутренних органов, выраженной нутритивной недостаточностью и формированием множества хирургических осложнений [1, 2, 3].

Стеноз пищевода, являющийся следствием хронического воспаления на фоне циклического повреждения и заживления слизистой оболочки, встречается практически в 80% случаев у детей с ДБЭ [4, 5]. Клинически он проявляется дисфагией, что утяжеляет течение заболевания, усугубляет нутритивный дефицит и ухудшает качество жизни детей [6, 7]. Основным инструментальным методом диагностики является рентгеновское исследование пищевода

с контрастным веществом, позволяющее оценить локализацию, количество и протяжённость участков стеноза [5].

В настоящее время баллонная дилатация (БД) под рентгеновским контролем признана основной лечебной методикой при стенозах пищевода у детей с ВБЭ [8, 9]. Также перспективной является техника БД под комплексным эндоскопическим и рентгеновским контролем, которую мы выполняем в нашей клинике ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Несмотря на доказанную эффективность БД, частота рецидивов остаётся очень вариабельной (от 15 дней до 8 лет) [8]. Это определяет необходимость консервативного лечения для профилактики рестенозирования.

По современным данным, одним из ведущих патогенетических механизмов формирования рубцовой ткани при ДБЭ является активация сигнального пути трансформирующего фактора роста-β1 (TGF-β1) [10, 11, 12]. Лекарственный препарат лозартан обладает доказанным антифибротическим действием за счет снижения экспрессии активаторов TGF-β, таких как тромбоспондин 1 (TSP-1). Поэтому с 2019 года лозартану присвоен статус орфанного препарата для лечения ВБЭ, однако его использование у детей остается “off label” [31]. Тем не менее, лозартан уже продемонстрировал эффективность в улучшении заживления кожи и улучшении качества жизни детей с ДБЭ, согласно опубликованным данным крупных европейских исследований [30]. Следовательно, его включение в лечение детей после БД является перспективным для профилактики рестенозирования пищевода.

Цель исследования: оценить эффективность лозартана в профилактике рестенозирования после БД пищевода у детей с ДБЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ проведено одноцентровое сравнительное наблюдательное исследование, которое было предварительно одобрено локальным этическим комитетом. В исследование включены 19 детей с ДБЭ в возрасте 2-16 лет (средний возраст $9,2 \pm 3,58$ года): 6 мальчиков (31,6%) и 13 девочек (68,4%). Диагноз ДБЭ был подтверждён

у всех пациентов генетическим тестированием, стеноз пищевода – рентгеновским исследованием на аппарате Siemens X-ray Luminos aRF Max (OPTITOR 150/40/80HC-10) с использованием водорастворимого йодсодержащего контрастного вещества. Всем выполнена БД пищевода под эндоскопическим и рентгенологическим контролем. Операцию проводили



Рис. 1. Вид ребенка с ДБЭ-1

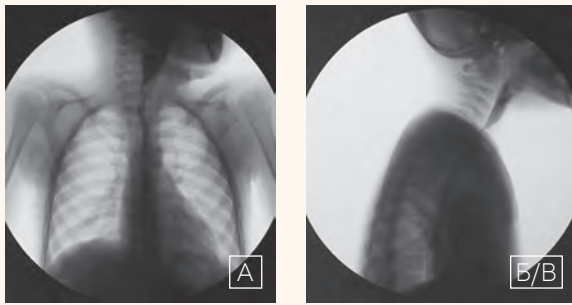


Рис. 2.

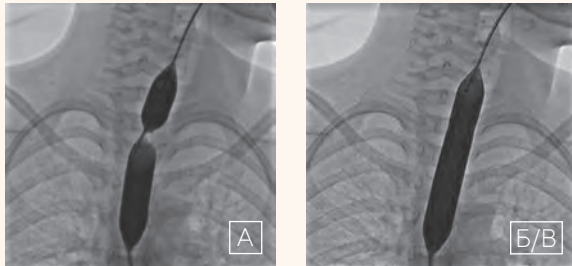
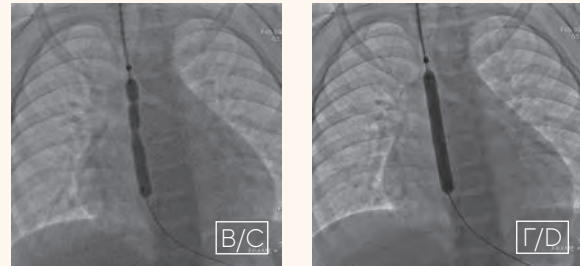


Рис. 3.



под общей анестезией. Эндоскопический контроль осуществлялся с использованием ультратонкого эндоскопа Olympus GIF-N180 (видеосистема Olympus Evis Exera II CV-180).

После БД распределение по группам проводили на основании согласия родителей/законных представителей ребёнка на назначение лозартана. При наличии согласия назначение препарата утверждалось врачебной комиссией, поскольку применение лозартана у детей возможно только "off-label". В основной группе (n=9) после БД пациенты получали лозартан и стандартную терапию; в контрольной группе (n=10) проводилась только стандартная терапия. Длительность наблюдения составила 12 месяцев. Изучались частота

рестенозирования пищевода, выраженность дисфагии, нутритивная недостаточность и общая тяжесть заболевания. Дисфагия определялась по шкале Voww [13]. Нутритивный статус, в соответствии с клиническими рекомендациями по нутритивной поддержке младенцев и детей с БЭ, оценивался по шкале THINC (Tool to Help Identify Nutritional Compromise in EB) [14]. Тяжесть заболевания – по индексу EBDASI (Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index) [15].

Статистическая обработка данных была выполнена в программе Jamovi (версия 1.6) [Computer Software]. Для статистического анализа использовались непараметрические методы: U-критерий Манна-Уитни и критерий Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все дети хорошо перенесли БД-хирургических и иных осложнений отмечено не было. В течение периода наблюдения в основной группе повторная дилатация в связи с рестенозированием пищевода потребовалась 1 ребёнку (11,1%); в контрольной группе – 4 детям (40,0%).

Выраженность дисфагии уменьшилась в обеих группах. Показатели нутритивной недостаточности (по шкале THINC) и индекс тяжести заболевания (EBDASI) были достоверно ниже в группе детей, получавших лозартан, как при сравнении показателей до и после лечения лозартаном, так и при сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$).

Нежелательных реакций на фоне терапии лозартаном в течение периода наблюдения не зарегистрировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

ДБЭ включает в себя два основных подтипа болезни в зависимости от типа наследования: доминантный ДБЭ и рецессивный ДБЭ [2, 33]. Все формы ДБЭ являются результатом мутаций гена коллагена VII типа (COL7A1), который в норме выступает основным компонентом якорных фибрилл, выполняющих

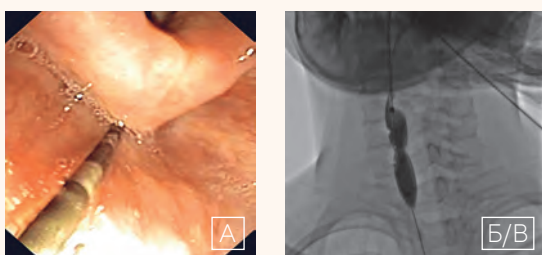
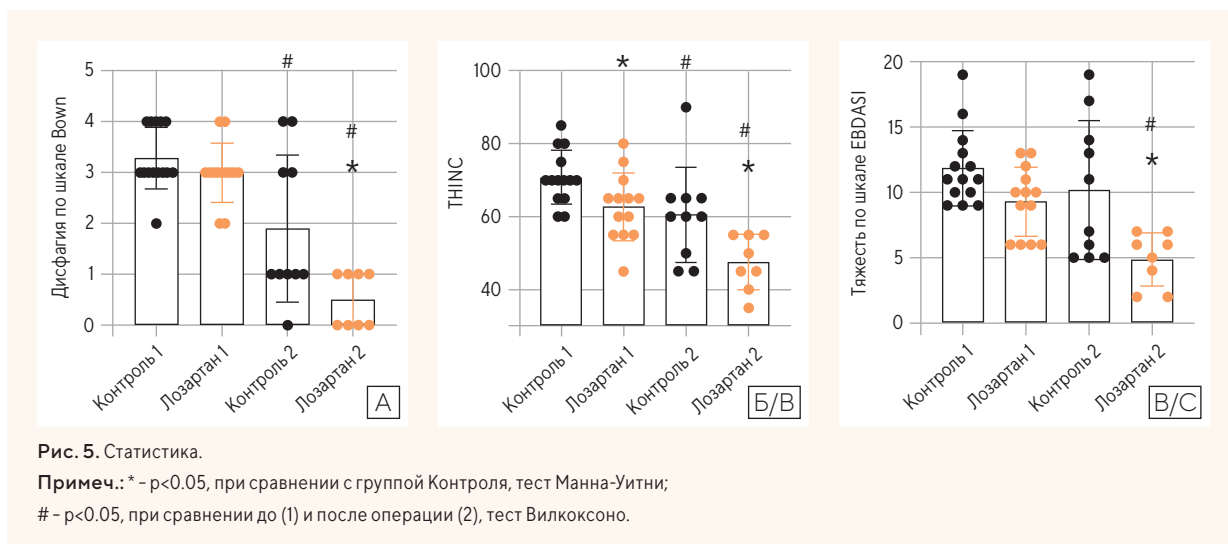


Рис. 4.



роль фиксирующих структур зоны эпителиально-мезенхимального соединения во многих эпителиальных тканях [2, 32]. Важность коллагена VII типа для поддержания дермального гомеостаза и регенерации подтверждена во многих исследованиях [16, 17]. Также убедительно продемонстрировано повышение активности трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) в клетках повреждённой кожи при дефиците коллагена VII типа. Избыточная активность TGF- β в повреждённой коже при ДБЭ обусловлена многими факторами, но до недавнего времени истинные механизмы повышенной экспрессии TGF- β при утрате коллагена VII типа оставались не до конца изученными [10, 11, 16, 18]. В 2019 году впервые была описана связь между коллагеном VII типа и тромбоспондином 1 (TSP1), известным активатором TGF- β . В ходе эксперимента было установлено, что в здоровой коже коллаген VII типа связывает TSP1, предотвращая активацию TGF- β . В коже пациентов с ДБЭ отсутствие коллагена VII типа приводит к высвобождению TSP1 и активации TGF- β . Повышенная активность TGF- β способствует трансформации дермальных фибробластов в миофибробласты, которые синтезируют избыточное количество внеклеточного матрикса, что в конечном итоге приводит к агрессивному рубцеванию и фиброзу. Таким образом, ингибирование TSP1 в фибробластах пациентов с ДБЭ напрямую снижает активность TGF- β и приводит к значимому уменьшению [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании лозартан продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и ассоциировался со снижением частоты рестенозирования пищевода и тяжести заболевания, а также

Антифибротический эффект лозартана обусловлен подавлением TGF- β за счёт опосредованного рецепторами ангиотензина II 1-го типа снижения экспрессии TSP1 [12, 20]. Лозартан уже доказал свою эффективность в лечении многих заболеваний, сопровождающихся вторичным фиброзом [21-29].

В 2019 году лозартан был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и Европейским агентством лекарственных средств (EMA) в качестве орфанного препарата для лечения БЭ у взрослых, однако его применение у детей всё ещё остаётся off-label [31]. Поэтому требуются дополнительные исследования для доказательства его безопасности и эффективности у детей с ДБЭ. Недавно опубликованы данные крупного европейского исследования REFLECT, продолжавшегося с 2017 по 2021 год в Германии. В него были включены 29 детей в возрасте от 3 до 16 лет с ДБЭ, которые получали лозартан в течение 10 месяцев. Авторы сообщили о хорошей переносимости лекарственного препарата, улучшении заживления кожи и улучшении качества жизни детей [30]. Результаты нашего исследования не противоречат этим данным и позволяют предположить, что благодаря системному антифибротическому эффекту лозартан также способствует лучшему заживлению слизистых оболочек, в частности слизистой оболочки пищевода.

с улучшением нутритивного статуса у детей с ДБЭ после БД. Однако для подтверждения его эффективности необходимы дальнейшие исследования на более крупных выборках.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Fine J.D., Bruckner-Tuderman L., Eady R.A. et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jun;70(6):1103-26. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.903.
2. Has C., Bauer J.W., Bodemer C. et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol*. 2020 Oct;183(4):614-627. doi: 10.1111/bjd.18921.
3. Horn H.M., Tidman M.J. The clinical spectrum of dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*. 2002 Feb;146(2):267-74. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04607.x.
4. Travis S.P., McGrath J.A., Turnbull A.J. et al. Oral and gastrointestinal manifestations of epidermolysis bullosa. *Lancet*. 1992 Dec 19-26;340(8834-8835):1505-6. doi: 10.1016/0140-6736(92)92759-9.
5. Guerra-Leal J.D., Meester I., Cantu-Gonzalez J.R., Ornelas-Cortinas G., Montemayor-Martinez A., Salas-Alanis J.C. The Importance of Esophagography in Patients With Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *AJR Am J Roentgenol*. 2016 Oct;207(4):778-781. doi: 10.2214/AJR.16.16115.
6. Malagelada J.R., Bazzoli F., Boeckstaens G. et al. World gastroenterology organisation global guidelines: dysphagia - global guidelines and cascades update September 2014. *J Clin Gastroenterol*. 2015 May-Jun;49(5):370-8. doi: 10.1097/MCG.0000000000000307.
7. Morales-Olvera D., Gris-Calvo J.I., Garcia-Romero M.T. Nutritional status of pediatric patients with epidermolysis bullosa. A cross-sectional study. *Nutricion Clinica y Dietetica Hospitalaria*. 2022;42(1):146-51. doi: 10.12873/421garcia-romero.
8. De Angelis P., Caldaro T., Torroni F. et al. Esophageal stenosis in epidermolysis bullosa: a challenge for the endoscopist. *J Pediatr Surg*. 2011 May;46(5):842-7. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2011.02.017.
9. Mortell A.E., Azizkhan R.G. Epidermolysis bullosa: Management of esophageal strictures and enteric access by gastrostomy. *Dermatologic Clinics*. 2010;28(2):311-8. doi: 10.1016/j.det.2010.01.012.
10. Nyström A., Thriene K., Mittapalli V., Kern J.S., Kiritsi D., Dengjel J., Bruckner-Tuderman L. Losartan ameliorates dystrophic epidermolysis bullosa and uncovers new disease mechanisms. *EMBO Mol Med*. 2015 Sep;7(9):1211-28. doi: 10.15252/emmm.201505061.
11. Nyström A., Bruckner-Tuderman L. Injury- and inflammation-driven skin fibrosis: The paradigm of epidermolysis bullosa. *Matrix Biol*. 2018 Aug;68-69:547-560. doi: 10.1016/j.matbio.2018.01.016.
12. Kiritsi D., Nyström A. Recent advances in understanding and managing epidermolysis bullosa. *F1000Res*. 2018 Jul 17;7: F1000 Faculty Rev-1097. doi: 10.12688/f1000research.14974.1.
13. Bown S.G., Hawes R., Matthewson K. et al. Endoscopic laser palliation for advanced malignant dysphagia. *Gut*. 1987 Jul;28(7):799-807. doi: 10.1136/gut.28.7.799.
14. Haynes L. Clinical practice guidelines for nutrition support in Infants and Children with Epidermolysis Bullosa (EB) including THINC (Tool to Help Identify Nutritional Compromise in EB). 2007.
15. Jain S.V., Harris A.G., Su J.C., Orchard D., Warren L.J., McManus H., Murrell D.F. The Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index (EBDASI): grading disease severity and assessing responsiveness to clinical change in epidermolysis bullosa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Apr;31(4):692-698. doi: 10.1111/jdv.13953.
16. Has C., Nyström A., Saeidian A.H., Bruckner-Tuderman L., Uitto J. Epidermolysis bullosa: Molecular pathology of connective tissue components in the cutaneous basement membrane zone. *Matrix Biol*. 2018 Oct;71-72:313-329. doi: 10.1016/j.matbio.2018.04.001.
17. Watanabe M., Natsuga K., Shinkuma S., Shimizu H. Epidermal aspects of type VII collagen: Implications for dystrophic epidermolysis bullosa and epidermolysis bullosa acquisita. *J Dermatol*. 2018 May;45(5):515-521. doi: 10.1111/1346-8138.14222.
18. Kiritsi D., Nyström A. The role of TGFβ in wound healing pathologies. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2018;172:51-8. doi: 10.1016/j.mad.2017.11.004.
19. Atanasova V.S., Russell R.J., Webster T.G. et al. Thrombospondin-1 Is a Major Activator of TGF-β Signaling in Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa Fibroblasts. *J Invest Dermatol*. 2019 Jul;139(7):1497-1505.e5. doi: 10.1016/j.jid.2019.01.011.
20. Rashidghamat E., McGrath J.A. Novel and emerging therapies in the treatment of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Intractable Rare Dis Res*. 2017 Feb;6(1):6-20. doi: 10.5582/iridr.2017.01005.
21. Couluris M., Kinder B.W., Xu P., Gross-King M., Krischer J., Panos R.J. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with losartan: a pilot project. *Lung*. 2012 Oct;190(5):523-7. doi: 10.1007/s00408-012-9410-z.
22. Gay-Jordi G., Guash E., Benito B., Brugada J., Nattel S., Mont L., Serrano-Mollar A. Losartan prevents heart fibrosis induced by long-term intensive exercise in an animal model. *PLoS One*. 2013;8(2): e55427. doi: 10.1371/journal.pone.0055427.
23. MacDonald E.M., Cohn R.D. TGFβ signaling: its role in fibrosis formation and myopathies. *Curr Opin Rheumatol*. 2012 Nov;24(6):628-34. doi: 10.1097/BOR.0b013e328358df34.
24. Shimada Y.J., Passeri J.J., Baggish A.L. et al. Effects of losartan on left ventricular hypertrophy and fibrosis in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail*. 2013 Dec;1(6):480-7. doi: 10.1016/j.jchf.2013.09.001.
25. Salama Z.A., Sadek A., Abdelhady A.M., Darweesh S.K., Morsy S.A., Esmat G. Losartan may inhibit the progression of liver fibrosis in chronic HCV patients. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2016 Jun;5(3):249-55. doi: 10.21037/hbsn.2016.02.06.
26. Geirsson A., Singh M., Ali R. et al. Modulation of transforming growth factor-β signaling and extracellular matrix production in myxomatous mitral valves by angiotensin II receptor blockers. *Circulation*. 2012 Sep 11;126(11 Suppl 1):S189-97. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.082610.
27. Kim M.D., Baumlin N., Yoshida M. et al. Losartan Rescues Inflammation-related Mucociliary Dysfunction in Relevant Models of Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Feb 1;201(3):313-324. doi: 10.1164/rccm.201905-0990OC.
28. Koszegi S., Molnar A., Lenart L. et al. RAAS inhibitors directly reduce diabetes-induced renal fibrosis via growth factor inhibition. *J Physiol*. 2019 Jan;597(1):193-209. doi: 10.1113/JP277002.
29. Nafar M., Samavat S., Shahraki E. TRANSPLANTATION Downregulation of Profibrotic Gene Expression by Angiotensin Receptor Blockers [Internet]. Vol. 12, Original Paper Iranian Journal of Kidney Diseases. 2018. Available from: www.ijkd.org Accessed: 05.12.2025.
30. Kiritsi D., Schauer F., Gewert S. et al. Safety and tolerability of losartan to treat recessive dystrophic epidermolysis bullosa in children (REFLECT): an open-label, single-arm, phase 1/2 trial. *EClinicalMedicine*. 2024;77:102900. Published 2024 Oct 30. doi:10.1016/j.eclinm.2024.102900
31. Orphanet. Losartan [Internet]. [cited 2026 Jan 29]. Available from: <https://www.orpha.net/en/drug/substance/137194>
32. Orphanet. Inherited epidermolysis bullosa (ORPHA:79361) [Internet]. [cited 2026 Jan 29]. Available from: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/79361>
33. DEBRA International. Genetics of EB [Internet]. Vienna (Austria): DEBRA International; [cited 2026 Jan 29]. Available from: <https://www.debra-international.org/genetics-of-eb>