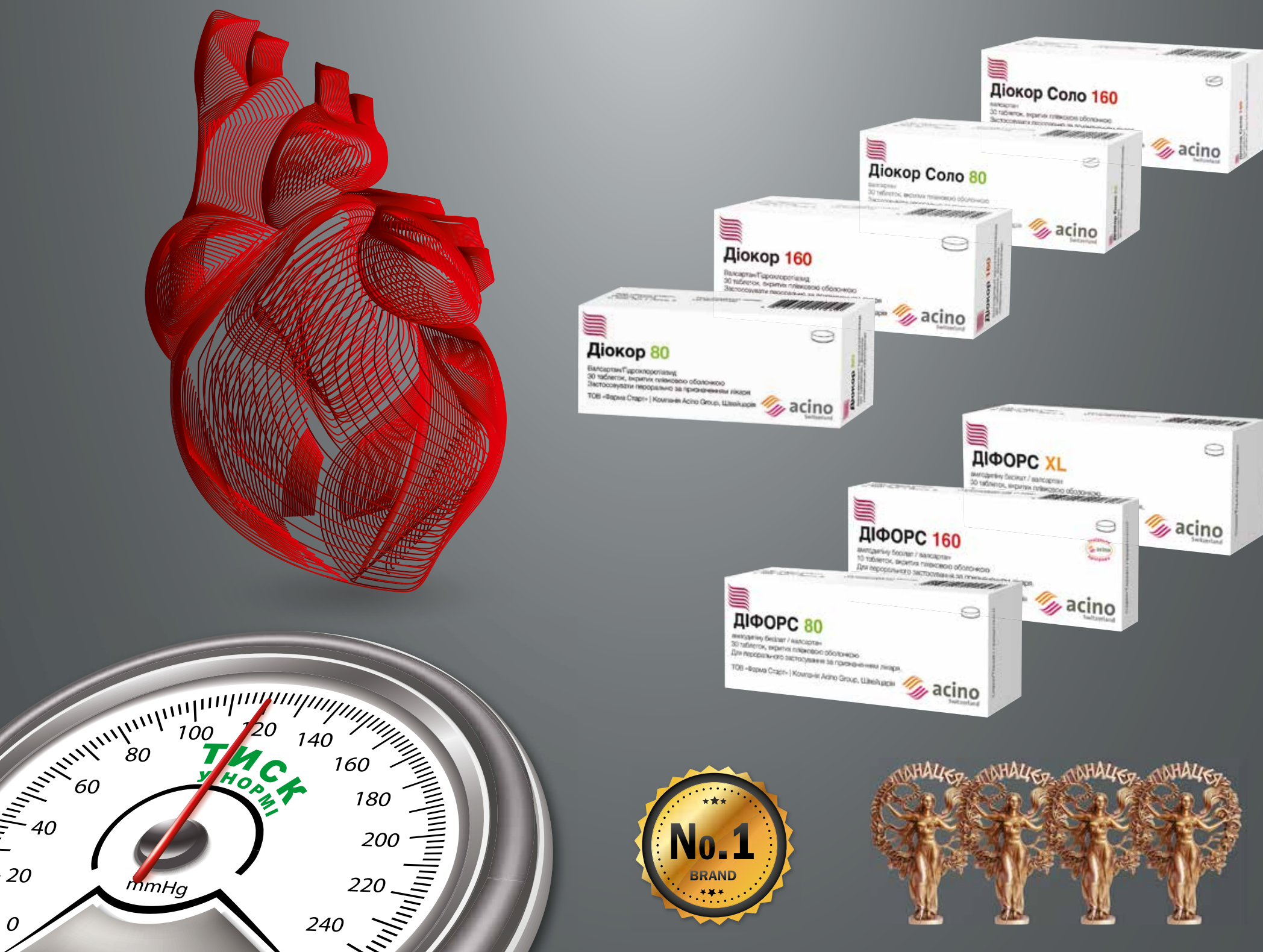


ДІОКОР ДІФОРС

НАДІЙНА ПРОТИДІЯ ТИСКУ



БРЕНДИ №1 В УКРАЇНІ^{1,2}

1. PharmExplorer, Ukraine Q3 2008 – Q2 2019. Продажі в упаковках за даними Proxima Research, у конкурентній групі - INN: Valsartanum+Hydrochlorothiazidum, період - Q1 2008 – Q1 2020
2. PharmExplorer, Ukraine Q12013- Q1 2020. Продажі в упаковках по даним Proxima Research, в конкурентній групі - INN: Valsartanum + Amlodipine Q1 2013 – Q1 2020

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ДІФОРС 80, ДІФОРС 160, ДІФОРС XL (DIFORS 80, DIFORS 160, DIFORS XL).

Діючі речовини: амлодіпіну бесілат та валсартан; 1 таблетка містить амлодіпіну бесілату 6,94 мг у перерахуванні на амлодіпін 5 мг та 80 мг валсартану або амлодіпіну бесілату 6,94 мг у перерахуванні на амлодіпін 5 мг та 160 мг валсартану, або амлодіпіну бесілату 13,88 мг у перерахуванні на амлодіпін 10 мг та 160 мг валсартану. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Код АТХ C09D B01. Фармакологічні властивості. Діфурс містить два антигіпертензивні компоненти з додатковими механізмами контролю артеріального тиску у пацієнтів з есенціальною гіпертензією: амлодіпін належить до класу антагоністів кальцію, а валсартан – до класу антагоністів ангіотензину II. Комбінація цих інгредієнтів проявляє адитивний антигіпертензивний ефект, знижуючи артеріальний тиск більшою мірою, ніж кожен із компонентів окремо. Показання. Есенціальна гіпертензія у пацієнтів, артеріальний тиск яких не регулюється за допомогою монотерапії амлодіпіном або валсартаном. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної субстанції, похідних дігідропіридину або до будь-якого з компонентів препарату. Тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз печінки або холестаза. Тяжкі порушення функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв/1,73 м²). Протипоказано пацієнтам, які перебувають на діалізі. Протипоказане одночасне застосування антагоністів рецептора ангіотензину (АРА), включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м²). Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Тяжка гіпотензія. Шок (включаючи кардіогенний шок). Обструкція вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія і стеноз аорти тяжкого ступеня). Гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда. Побічні реакції. Назофарингіт, грип, гіпокаліємія, головний біль, набряки, набряк м'яких тканин, набряк обличчя, периферичний набряк, підвищена втомлюваність, почервоніння обличчя, приливи, астенія, гіперемія, блювання, сонливість, запаморочення, відчуття серцебиття, абдомінальний біль, нудота, припухлість щиколотки (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Затверджено Наказ Міністерства охорони здоров'я України 30.06.2017 № 732 Реєстраційне посвідчення № UA/12365/01/01, №UA/12365/01/02, № UA/12365/01/03. Виробник ТОВ «Фарма Старт».

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ДІОКОР 80, ДІОКОР 160, ДІОКОР XL (DIOCOR 80, DIOCOR 160). Склад: діючі речовини: валсартан, гідрохлоротіазид; 1 таблетка, вкриті плівковою оболонкою, містить: 80 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду (Діокор 80) або 160 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду (Діокор 160); Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Основні фізико-хімічні властивості: Діокор 80 – таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою білого кольору. Діокор 160 – таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою коричнево-оранжевого кольору. Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Валсартан та діуретики. Код АТХ C09D A03. Фармакологічні властивості. Діокор – антигіпертензивний препарат, до складу якого входять антагоніст рецепторів ангіотензину II і тiazидний діуретик. Валсартан – активний та специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину II, призначений для внутрішнього застосування. У пацієнтів із гіпертензією препарат спричиняє зниження артеріального тиску, не впливаючи при цьому на частоту пульсу. В комбінації з гідрохлоротіазидом спостерігається ефективніше зниження ртеріального тиску. Внаслідок діуретичної дії спостерігається зменшення об'єму циркулюючої крові, у результаті чого підвищується активність реніну, секреція альдостерону, виведення з сечею калію і, отже, зниження концентрації калію у сироватці крові. Взаємозв'язок між реніном і альдостероном опосередковується ангіотензином II, тому застосування антагоніста рецепторів ангіотензину II зменшить втрату калію, пов'язану із застосуванням тiazидного діуретика. Немеланомний рак шкіри: відомо, що на підставі даних епідеміологічних досліджень було виявлено кумулятивний дозозалежний взаємозв'язок між прийомом гідрохлоротіазиду і розвитком немеланомного раку шкіри. Показання. Есенціальна артеріальна гіпертензія у пацієнтів, тиск крові яких відповідно не регулюється монотерапією. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого із компонентів препарату та до інших лікарських засобів, що є похідними сульфамідів. Тяжкі порушення функції печінки, цироз печінки і холестаза. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), анурія. Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, симптоматична гіперурікемія. Вагітні та жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину (АРА), включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м²). Побічні реакції. Головний біль, втома, кашель, нежить, фарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, біль у спині, артралгія, гіпотатріємія, втрата апетиту; збільшення рівня ліпідів крові, гіпоманіємія, гіперурікемія; постуральна гіпотензія, яка може посилюватися при застосуванні алкоголю, анестетиків, застосування засобів для наркозу або седативних препаратів; втрата апетиту, помірно виражена нудота і блювання; кропив'янка та інші види висипу; імпотенція (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Затверджено Наказ Міністерства охорони здоров'я України 26.04.2019 № 978 № UA/8318/01/02, № UA/8318/01/01. Виробник ТОВ «Фарма Старт», Україна.

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Порівняльна ефективність сартанів та інгібіторів АПФ у пацієнтів із перенесеним інфарктом міокарда

Для лікування пацієнтів з інфарктом міокарда (ІМ) зазвичай рекомендовані препарати, що пригнічують ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, такі як інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) та блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА). Однак чи однаково ефективні ці ліки для широкого кола пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), досі є предметом дискусій. Метою D. Ko et al. було порівняти клінічну ефективність іАПФ та БРА в осіб із перенесеним ІМ. Пропонуємо до вашої уваги огляд цього дослідження, результати якого опубліковані у виданні Open Heart (2019; 6: e001010).

Однією із проблем при порівнянні ефективності й безпеки іАПФ та БРА є недостатня кількість проведених клінічних випробувань. Насправді, лише у трьох великих дослідженнях напряму зіставляли іАПФ та БРА у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (Dickstein, Kjekshus, 2002; Pfeffer et al., 2003; Yusuf et al., 2008). D. Ko et al. (2019) порівняли реальну ефективність іАПФ та БРА у великій когорті хворих, які перенесли ІМ, для заповнення цієї прогалини у наявних даних.

Матеріали й методи Вибірка пацієнтів і досліджувані препарати

У ретроспективне когортне дослідження, проведене з використанням основних популяційних баз даних Онтаріо (Канада), увійшли мешканці віком ≥ 65 років, які були госпіталізовані з приводу ІМ за 10 років до індексної дати (1 квітня 2012 року) згідно з Міжнародною класифікацією хвороб, 10-ю версією (МКХ-10) та мали медичну страховку. Пацієнти, яким за 100 днів до індексної дати було призначено іАПФ або БРА, розглядалися для включення. До остаточної когорти відповідно до всіх критеріїв включення було залучено 59 353 пацієнти: 71% отримували іАПФ, 29% – БРА.

Інгібітори АПФ включали беназеприл, каптоприл, цилазаприл, еналаприл, фозиноприл, лізиноприл, периндоприл, квінаприл, раміприл та трандолаприл. До групи БРА входили кандесартан, епросартан, ірбесартан, лозартан, олмесартан, телмісартан та валсартан. Внутрішньовенні препарати були виключені. Комбіновані засоби розглядалися як іАПФ чи БРА залежно від компонентів. Найчастіше призначуваними іАПФ були раміприл (67,2%), периндоприл (21,8%), лізиноприл (3,1%), еналаприл (2,9%) та квінаприл (1,9%), тоді як БРА – кандесартан (25,6%), валсартан (23,2%), ірбесартан (18,9%), телмісартан (17,3%) і лозартан (12,4%).

Клінічні наслідки та статистичний аналіз

Первинна комбінована кінцева точка включала СС-смерть, госпіталізацію із приводу ІМ та нестабільну стенокардію через три роки. Цей сукупний результат дослідники також розглядали через один рік. Вторинні кінцеві точки включали госпіталізацію із приводу ІМ або стенокардії, а також серцевої недостатності (СН) через 1 та 3 роки.

Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів, яким призначали іАПФ і БРА, порівнювали з використанням критерію χ^2 -квадрат для категоріальних змінних та критерію Уїлкоксона для безперервних змінних (Austin, 2011; Cole, Hernán, 2004). Показник схильності оцінювали за допомогою моделі логістичної регресії як імовірність отримати лікування відповідно до характеристик, пов'язаних із можливістю призначення одного з препаратів, як-от демографічні дані, тривалість ІМ від індексної дати, фактори ризику ССЗ та супутніх захворювань, процедури на серці та попереднє лікування.

Окрім того, вчені порівнювали вплив іАПФ та БРА у заздалегідь визначених підгрупах, таких як: вік (<75 чи ≥ 75 років), стать, раніше виявлені цукровий діабет (ЦД) або СН для первинної комбінованої кінцевої точки. Статистичний аналіз проводили за допомогою пакета програм SAS версії 9.3 (Інститут SAS, Кері, Північна Кароліна, США). Двостороннє значення $p < 0,05$ вважалося статистично значущим.

Результати Характеристики учасників до та після зведення даних

Пацієнти, яким призначали БРА порівняно з іАПФ, були дещо старшого віку (77,4 vs 76,9 років), мали вищі показники СС-факторів ризику, включно із ЦД (49,2 vs 43,9%), артеріальною гіпертензією (94,7 vs 88,6%), дисліпідемією (58,6 vs 55,3%), захворюваннями нирок (11,3 vs 8,3%), та більшу оцінку за індексом коморбідності Чарльсона. Після зведення даних досліджувані групи були добре збалансовані за всіма характеристиками. У зваженій вибірці середній вік хворих становив 77 років, серед яких 59,5% – чоловіки, ЦД мали 45,6%, артеріальною гіпертензією – 90,4%, дисліпідемією – 56,3%, патологію нирок – 9,3% і СН в анамнезі – 26,2%. Більшості пацієнтів з ІМ призначали статини (84,1%) та β -блокатори (70,3%).

Порівняльні результати іАПФ/БРА й аналіз підгруп хворих

Через один рік первинна комбінована кінцева точка (СС-смерть, госпіталізація із приводу ІМ, нестабільна стенокардія) сталася у 6,5% пацієнтів на тлі іАПФ та 5,7% – БРА ($p < 0,001$) (таблиця). При цьому така тенденція зберігалася впродовж трьох років. Рівень летальності через ССЗ був значно вищим у групі іАПФ порівняно із групою БРА. Через один рік частота СС-смерті становила 3,7% і 2,8% при лікуванні іАПФ та БРА відповідно ($p < 0,001$), а через три роки – у 9,9% та 8,6% відповідно ($p < 0,001$).

Окрім того, при застосуванні БРА спостерігалася нижча смертність від усіх причин через один (на 6,6%) та три роки (20%) порівняно з іАПФ (на 8,2% і 22,4% відповідно). Не було виявлено істотної різниці між групами щодо госпіталізації з приводу ІМ, стенокардії чи СН через 1 або 3 роки.

Аналіз підгруп пацієнтів залежно від віку, статусу ЦД та СН не виявив жодної значної взаємодії між характеристиками та групами лікування. Однак спостерігалася значна різниця залежно від статі. Несприятливі клінічні наслідки достовірно частіше спостерігалися серед жінок, що приймали іАПФ, порівняно із групою БРА (18,0 vs 15,6%; $p < 0,001$). У чоловіків даної залежності виявлено не було. Додатковий аналіз показав крашу прихильність жінок до лікування БРА, ніж іАПФ.

Обговорення Чи мають БРА переваги перед іАПФ: пошук відповідей

D. Ko et al. (2019) виконали комплексну оцінку даних з використанням великої когорти пацієнтів на популяційному рівні, порівнявши лікування іАПФ та БРА у пацієнтів із перенесеним ІМ. Незважаючи на занепокоєння стосовно того, що ці препарати можуть бути неефективними при ішемічній хворобі серця, було виявлено, що БРА насправді асоційовані з нижчим рівнем смертності через ССЗ порівняно з іАПФ. Отримані результати підтвердили, що занепокоєння із приводу потенційних несприятливих подій на тлі застосування БРА є необґрунтованим.

Також поширеною є думка, що іАПФ ефективніші за БРА у широкого кола пацієнтів із ССЗ (Strauss, Hall, 2017; Erstein, Gums, 2005). Відповідно до настанов, БРА рекомендовані лише тоді, коли у пацієнтів спостерігається

непереносимість іАПФ через пов'язані з ними побічні ефекти (O'Gara et al., 2013; Amsterdam et al., 2014).

Нешодавно науковці кинули виклик цьому положенню, відзначивши, що відносно ефективності іАПФ та БРА переважно було виявлено у порівняльних дослідженнях, в яких вивчали іАПФ vs плацебо та БРА vs плацебо (Messerli, Bangalore, 2017). Враховуючи той факт, що випробування іАПФ проводили майже за десятиліття до вивчення БРА, включені пацієнти рідко отримували лікування статинами або іншу оптимальну фармакотерапію і мали майже вдвічі вищу частоту подій, ніж ті, хто брали участь у дослідженнях БРА. Тому цілком можливо, що саме через часову розбіжність у випробуваннях іАПФ раніше мали більші переваги порівняно із БРА (Bangalore et al., 2016).

Попередні дослідження іАПФ порівняно із БРА при ІМ

У трьох знакових дослідженнях, в яких проводили пряме порівняння іАПФ та БРА – VALIANT, OPTIMAAL та ONTARGET, не було суттєвої різниці в результатах між пацієнтами, що отримували іАПФ чи БРА (Dickstein, Kjekshus, 2002; Pfeffer et al., 2003; Yusuf et al., 2008). Хоча може здатися, що дані D. Ko et al. (2019) суперечать отриманим у цих випробуваннях, залучені до поточного дослідження пацієнти істотно відрізнялися за характеристиками від популяцій, включених у попередні роботи.

По-перше, когорта пацієнтів у поточному випробуванні була на >10 років старшою та включала більшу частку жінок – 40% (у зазначених вище випробуваннях – 27-32%). По-друге, були залучені хворі, які перенесли ІМ протягом останніх 10 років, тоді як у VALIANT та OPTIMAAL брали участь особи із гострим ІМ та СН. На додаток, використання статинів значно зросло: спостерігалася 84% призначень цих препаратів (тоді як в OPTIMAAL – близько 30%) (Dickstein, Kjekshus, 2002).

За даними обсерваційних досліджень, доказова база яких продовжує зростати, лікування БРА може асоціюватися із кращими клінічними наслідками для хворих, ніж іАПФ (Lee et al., 2016; Padwal et al., 2016; Potier et al., 2017). Potier et al. (2017), оцінивши 40 625 пацієнтів із високим СС-ризиком, продемонстрували зниження ризику смерті з приводу ССЗ, ІМ, інсульту або госпіталізації на 10% на тлі лікування БРА порівняно з іАПФ через чотири роки. Також R. Padwal et al. (2016) проаналізували 87 772 хворих на ЦД без перенесеного ІМ і виявили, що застосування БРА було пов'язане зі зниженням рівня смертності та госпіталізації з усіх причин. У менш масштабному дослідженні було показано, що БРА можуть сприяти поліпшенню клінічних результатів у пацієнтів з ІМ без СН або шлуночкової дисфункції (Lee et al., 2016).

У дослідженні D. Ko et al. (2019) увагу було зосереджено на пацієнтах із перенесеним ІМ, завдяки чому сучасна наукова література поповнилася доказами щодо потенційних переваг, пов'язаних із БРА порівняно з іАПФ, у цій популяції хворих.

Висновки

У дослідженні за участю близько 60 тис. літніх пацієнтів з ІМ було продемонстровано, що пацієнти, які приймали БРА, мали достовірно нижчий рівень несприятливих наслідків, а саме смерті від СС-подій, госпіталізацій із приводу ІМ чи стенокардії, порівняно із групою іАПФ. Також у жінок спостерігався нижчий ризик несприятливих клінічних наслідків на тлі терапії БРА, ніж у чоловіків. Необхідні додаткові дослідження для оцінки потенційної користі БРА порівняно з іАПФ залежно від статі.

Таблиця. Клінічні результати лікування іАПФ порівняно із БРА					
Результати	Частота у групі іАПФ (%)	Частота у групі БРА (%)	ВР (95% ДІ)	Форест-діаграма	Значення р
Подальше спостереження, 1 рік					
СС-смерть	3,7	2,8	1,31 (1,18-1,45)		<0,001
СС-смерть / госпіталізація із приводу ІМ чи стенокардії	6,5	5,7	1,14 (1,05-1,23)		<0,001
Госпіталізація із приводу ІМ чи стенокардії	3,4	3,4	1,01 (0,92-1,12)		0,791
Госпіталізація із приводу СН	3,3	3,2	1,03 (0,93-1,14)		0,541
Подальше спостереження, 3 роки					
СС-смерть	9,9	8,6	1,16 (1,09-1,23)		<0,001
СС-смерть / госпіталізація із приводу ІМ чи стенокардії	16,0	15,1	1,07 (1,02-1,12)		0,008
Госпіталізація із приводу ІМ чи стенокардії	8,1	8,3	0,98 (0,92-1,05)		0,552
Госпіталізація із приводу СН	8,2	8,2	1,00 (0,94-1,07)		0,984

0,5 1 ВР 1,5
Переваги іАПФ Переваги БРА

Довідка «ЗУ»

На українському фармацевтичному ринку доступні препарати Діокор Соло, Діокор та Діфорс із виразними антигіпертензивними властивостями.

Діокор Соло (діюча речовина – валсартан) застосовують для лікування АГ у дорослих та дітей віком 6-18 років, клінічно стабільних дорослих пацієнтів із симптоматичною СН або безсимптомною систолічною дисфункцією ЛШ після нещодавно перенесеного ІМ.

Діокор, до складу якого входять валсартан і тiazидний діуретик, призначений для лікування пацієнтів з есенціальною АГ, у котрих АТ не регулюється монотерапією, не впливаючи при цьому на частоту пульсу.

Діфорс містить 2 компоненти – валсартан та амлодипін, які разом виявляють адитивний антигіпертензивний ефект, знижуючи АТ більшою мірою, ніж кожен із них окремо. При цьому застосування препарату не супроводжується суттєвими змінами ЧСС.

Підготувала **Олена Коробка**
UA-DIOC-PUB-102021-045