

Берліприл®

еналаприлу малеат / гідрохлортіазид

ПЛЮС
10/25

Раціональна фіксована комбінація іАПФ та діуретика¹

Скорочена ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу БЕРЛІПРИЛ® ПЛЮС 10/25²

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить еналаприлу малеату 10 мг та гідрохлортіазиду 25 мг;

Лікарська форма. Таблетки.

Показання. Есенціальна гіпертензія.

Берліприл® плюс 10/25 показаний тоді, коли зниження артеріального тиску недостатнє при застосуванні монотерапії еналаприлом малеатом.



Протипоказання.

- підвищена чутливість до еналаприлу або до інших інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), діуретичних засобів групи тіазидів, засобів групи сульфонамідів/препаратів сульфонілсечовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини лікарського засобу;
- ангіоневротичний набряк в анамнезі, спричинений застосуванням інгібітору АПФ;
- тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв) та лікування методом гемодіалізу, анурія;
- стеноз ниркових артерій та інші;

Спосіб застосування та дози.

Стандартна добова доза препарату становить 1 таблетка на добу. Таблетку приймають незалежно від вживання їжі.

Побічні реакції.

Анемія, у тому числі апластична та гемолітична, астенія, діарея, біль у животі, гіперкаліємія, підвищення рівня креатиніну у сироватці крові, головний біль, запаморочення, артеріальна гіпотензія, кашель та інші.

¹Bryan Williams et al. 2018 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal 2018, 39. 3021-3104.

²Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІПРИЛ® ПЛЮС 10/25 №134 від 26.01.2021.



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Німеччина.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Адреса Представництва «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ»

м.Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів у галузі охорони здоров'я. За повною інформацією (повний перелік протипоказів, побічних реакцій та особливостей застосування) звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Берліприл®плюс 10/25 №134 від 26.01.2021. Р. П. МОЗ України № UA/5853/01/01.



**раціональна фіксована
комбінація іАПФ
та діуретика¹**

Хлорталідон і гідрохлортіазид: порівняння серцево-судинних результатів і безпеки при лікуванні артеріальної гіпертензії

Сьогодні наявні переконливі докази того, що тiazидні та тiazидоподібні діуретики у складі комплексної антигіпертензивної терапії знижують ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ). Провідні кардіологічні товариства, як-от Європейське товариство кардіологів (ESC) спільно з Європейським товариством гіпертензії (ESH), Американська колегія кардіології (ACC) й Американська асоціація серця (AHA), у своїх настановах рекомендують застосування тiazидних і тiazидоподібних діуретиків як один із варіантів лікування першої лінії. Утім, питання щодо вибору конкретного препарату залишається дискусійним. Нещодавно G. Hripcsak і співавт. оприлюднили результати великого дослідження, в якому мали на меті неупереджено порівняти ефективність і безпеку двох найпопулярніших представників цієї групи – гідрохлортіазиду (ГХТЗ) і хлорталідону (ХТД).

ГХТЗ є найчастіше призначуваним тiazидним діуретиком, але в настанові ACC/AHA перевага віддається ХТД через триваліший період напіввиведення та наявність доказів щодо зменшення частоти розвитку серцево-судинних захворювань. Однак, як зазначає дослідницька група, немає великих завершених рандомізованих клінічних досліджень, які порівнювали би ці ліки, хоча одне з них триває (Lederle F.A. et al.). Непрямі мережеві метааналізи (Olde Engberink R.H. et al., 2015; Roush G.C. et al., 2012) показали вищу ефективність ХТД, але у великому спостережному дослідженні I.A. Dhalla та співавт. (2013) було продемонстровано приблизно однакову ефективність цих двох молекул. Короткострокові невеликі рандомізовані клінічні дослідження (Ernst M.E. et al., 2006; Bakris G.L. et al., 2012) засвідчили лише номінальні відмінності в аспектах безпеки, зокрема гіпокаліємію. Натомість обсерваційне дослідження I.A. Dhalla та співавт. (2013) показало гірший профіль безпеки для ХТД із вищими показниками гіпокаліємії та гіпонатріємії.

Крім того, як непрямий мережевий метааналіз, так і традиційні обсерваційні дослідження вразливі до упередженості. Проте новітні аналітичні методи надають кращі можливості, щоби зменшити такий ризик. Ці стратегії включають балансування великої кількості коваріатів вихідних даних пацієнтів, щоби зробити групи порівняння більш еквівалентними (Tian Y. et al., 2018), із використанням багатьох негативних контролів для виявлення та виправлення залишкової упередженості (Schuemie M.J. et al., 2018; Lipsitch M. et al., 2010) і тестування узгодженості серед гетерогенних джерел даних (Schuemie M.J. et al., 2018). Дослідники використовували ці методи для порівняння ХТД і ГХТЗ на 55 результатах у трьох великих базах даних пацієнтів зі США.

Методи

Це багатоцентрове контрольоване когортне дослідження було частиною ініціативи Observational Health Data Sciences and Informatics – OHDSI (Hripcsak G. et al., 2015) із генерування й оцінки великомасштабних доказів у мережі баз даних із лікування АГ (Suchard M.A. et al., 2019).

Джерела даних

У дослідження було включено відомості про пацієнтів із трьох баз даних OHDSI: MarketScan Commercial Claims and Encounters – CCAE (IBM Watson Health; 2001-2018); Clinformatics Data Mart – Optum (OptumInsight; 2001-2017); PanTher (Optum; 2007-2017).

Дизайн

Це дослідження проводилося за ретроспективним обсерваційним порівняльним когортним дизайном (Hernán M.A. et al., 2016). Критеріями включення були: наявність супутнього або попереднього діагнозу АГ, застосування ХТД або ГХТЗ (із визначенням індексного часу до першого спостережуваного впливу будь-якого препарату). Необхідною умовою включення було безперервне спостереження пацієнта в базі даних протягом щонайменше 365 днів до початку лікування. Із дослідження виключали пацієнтів, які протягом 7 днів після початку прийому ХТД або ГХТЗ розпочинали інше лікування АГ; проте учасники залишалися в когорті, якщо починали іншу антигіпертензивну терапію через тиждень.

Дослідники використали для аналізу понад 60 тис. характеристик пацієнтів, зокрема демографічні дані (вік, стать, рік і місяць початку досліджуваної терапії – індексна

дата), застосування всіх інших препаратів і встановлення всіх діагнозів за 365 днів до індексної дати, оцінку індексу коморбідності Чарльсона (Charlson M. et al., 1994) як базових коваріатів для балансувальних когорт.

Основними кінцевими точками ефективності було визначено госпіталізацію з приводу гострого інфаркту міокарда, серцевої недостатності, ішемічного або геморагічного інсульту та комбінований результат серцево-судинного захворювання, включаючи перші три кінцеві точки та раптову серцеву смерть. Результати безпеки включали порушення електролітного балансу (гіпокаліємія й гіпонатріємія), гостре та хронічне захворювання нирок і подагру.

Результати

Когорти учасників

Із бази CCAE було відібрано 14 104 особи, які отримували ХТД, і 287 390 осіб, які отримували ГХТЗ; із бази Optum – 7696 і 189 834 пацієнти відповідно; з PanTher – 15 118 і 216 113. Пацієнти отримували ХТД у дозі 12,5 мг або ГХТЗ у дозі 25 мг.

Ефективність

За результатами дослідження не було виявлено статистично значущих відмінностей щодо ризику розвитку гострого інфаркту міокарда чи інсульту, госпіталізації з приводу серцевої недостатності або комбінованого серцево-судинного результату між особами, які отримували ХТД і ГХТЗ.

Коригований і некоригований показники відношення ризиків (ВР) були дуже близькими, і ця подібність вказувала на те, що 76 негативних контролів і синтетичний позитивний контроль виявили мало доказів залишкової плутанини (у вигляді хибнопозитивних або спотворених результатів у контролях).

Безпека

Відповідно до результатів аналізу даних, прийом ХТД був пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку гіпокаліємії, гіпонатріємії, гострої ниркової недостатності, хронічної хвороби нирок і цукрового діабету 2 типу. Водночас застосування ХТД асоціювалося зі зниженням ризику аномального збільшення ваги. Некоригований показник ВР для гіпокаліємії становив 2,99 (95% довірчий інтервал (ДІ) 2,58-3,46), коригований – 2,72 (95% ДІ 2,38-3,12). Некоригований і коригований показники ВР для гіпонатріємії становили 1,36 (95% ДІ 1,20-1,53) та 1,31 (95% ДІ 1,16-1,47) відповідно; для гострої ниркової недостатності – 1,42 (95% ДІ 1,18-1,72) та 1,37 (95% ДІ 1,15-1,63); для аномального збільшення ваги – 0,72 (95% ДІ 0,60-0,87) та 0,73 (95% ДІ 0,61-0,86). Окрім того, в когорті ХТД пацієнти мали підвищений ризик блювання, синкопе, подагри, імпотенції й анафілактоїдної реакції. Водночас у цій групі спостерігалось зниження ризику анемії, депресії, деменції та тривоги.

Слід зазначити, що різниця в групах ХТД і ГХТЗ щодо розвитку гіпокаліємії була значною: серед хворих із бази даних CCAE цей показник становив 6,3% для ХТД та 1,9% для ГХТЗ.

Обговорення

Аналіз спостережень, здійснений G. Hripcsak і співавт., за участю 36 918 осіб у групі ХТД та 693 337 пацієнтів у групі ГХТЗ із трьох великих баз даних не показав істотної різниці в ефективності ХТД порівняно з ГХТЗ щодо

низки серцево-судинних наслідків, але ХТД мав гірший профіль безпеки.

Зокрема, застосування ХТД асоціювалося з вищою частотою електролітних і ниркових розладів, що включали збільшення ризику гіпокаліємії, гіпонатріємії, гострої ниркової недостатності та хронічної хвороби нирок. Зважаючи на показники електролітного балансу, асоціація застосування ХТД зі збільшенням захворюваності на цукровий діабет 2 типу може бути пов'язана з виснаженням рівнів калію або зневодненням. Нижчий ризик аномального збільшення ваги в групі ХТД може бути пов'язаний з ефективнішим діурезом.

На сьогодні не було завершених великих прямих рандомізованих клінічних досліджень, у яких порівнювали б ефективність ХТД і ГХТЗ щодо серцево-судинних результатів. У непрямому метааналізі Thomopoulos і співавт. (2015) вивчали вплив застосування низьких доз діуретиків порівняно з плацебо на ризик кардіоваскулярних подій. Виявлені відмінності були номінальні, тож у настанові ESC/ESH (Williams B. et al., 2018) ці результати були інтерпретовані як приблизно еквівалентні для обох препаратів.

Непрямий метааналіз, проведений Roush і співавт. (2012), показав покращений відносний ризик комбінованих серцево-судинних подій для ХТД порівняно з ГХТЗ – 0,79 (95% ДІ 0,72-0,88).

У дослідженні ефективності вказаних діуретиків в умовах реальної клінічної практики Dhalla та співавт. (2013) оцінили ВР для ХТД проти ГХТЗ на рівні 0,93 (95% ДІ 0,81-1,06). В обсерваційному дослідженні когорти MRFIT, проведеному Dorsch і співавт. (2011), показник ВР для ХТД проти ГХТЗ становив 0,79 (95% ДІ 0,68-0,92), але дози обох препаратів були високими.

Деякі чинники можуть зумовлювати розбіжності між описаними результатами ефективності ХТД і ГХТЗ та висновками попередніх непрямих аналізів. По-перше, оскільки автори зосередилися на першому застосуванні антигіпертензивних препаратів, імовірно, більша частка пацієнтів мала легкі форми захворювання з нижчим вихідним ризиком серцево-судинних захворювань. По-друге, непрямий мережевий аналіз піддається упередженості (Jansen J.P. et al., 2011), якщо основні дослідження відрізняються за популяціями пацієнтів, поведінкою лікарів або дизайном, а отже, описане спостережене дослідження може мати ознаки залишкової упередженості. Наступний чинник – різниця в ефективній дозі, коли 1 мг ХТД, як відомо, має потужнішу антигіпертензивну дію, ніж 1 мг ГХТЗ (Ernst M.E. et al., 2006; Bakris G.L. et al., 2012; Carter B.L. et al., 2012; Peterzan M.A. et al., 2012), може лежати в основі деяких спостережуваних відмінностей щодо токсичності. Однак аналіз чутливості до дози продемонстрував вищий ризик гіпокаліємії для ХТД порівняно з ГХТЗ при співвідношенні доз 1:2.

У попередніх дослідженнях результати щодо гіпокаліємії при застосуванні двох препаратів є неоднорідними. Зокрема, Ernst і співавт. (2006) виявили незначну різницю рівнів калію між прийомом ХТД і ГХТЗ при співвідношенні доз 1:2. При співвідношенні доз цих препаратів 1:1 Bakris і співавт. (2012) не виявили статистично значущої різниці в частоті розвитку гіпокаліємії, хоча це дослідження було недостатньо потужним.

У метааналізі Ernst і співавт. (2010) було виявлено невелику різницю щодо зниження калію. Два аналізи когорти MRFIT (Dorsch M.P. et al., 2011; Ernst M.E. et al., 2011) показали підвищення ризику гіпокаліємії для ХТД порівняно з ГХТЗ, коли обидва препарати застосовували у високих дозах (50 і 100 мг відповідно). У дослідженні даних реальної клінічної практики, проведеному Dhalla та співавт. (2013), значення ВР для гіпокаліємії при застосуванні ХТД і ГХТЗ дорівнювало близько 3, що відповідає результатам описаного аналізу.

Висновки

Висновки, що ґрунтуються на наявних сучасних даних і останніх результатах обсерваційних досліджень, не підтверджують переваги ХТД проти ГХТЗ. Це дослідження продемонструвало, що використання ХТД не пов'язане зі значними перевагами для серцево-судинних результатів порівняно з ГХТЗ, водночас асоціюється з більшим ризиком порушень роботи нирок та електролітного балансу.

За матеріалами Hripcsak G. et al. Comparison of Cardiovascular and Safety Outcomes of Chlorthalidone vs Hydrochlorothiazide to Treat Hypertension. JAMA Intern Med. 2020 Apr; 180 (4): 542-551.

Підготувала **Наталія Нечипорук**