

Тонорма®



**ГОЛОВНЕ – ДОСЯГТИ
ЦІЛЬОВОГО РІВНЯ
АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ!**

- Оригінальна фіксована комбінація¹
- Потужна тривала гіпотензивна дія¹
- Досягнення цільового рівня АТ
у 86 % пацієнтів з АГ*¹
- Гарна переносимість підтверджена¹
- Всього 1 таб. на добу**¹



Показання:

Артеріальна гіпертензія, у разі, коли терапія одним або двома з компонентів лікарського засобу є неефективною²

Склад: діючі речовини: 1 таблетка містить атенололу 100 мг, хлорталідоу 25 мг, ніфедипіну 10 мг; допоміжні речовини: магнію карбонат легкий, крохмаль картопляний, гіпромелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію лаурилсульфат, натрію кроскармеллоза, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат; поліетиленгліколь, титану діоксид (Е 171), жовтий захід FCF (Е 110). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Селективні β₁-адреноблокатори у комбінації з іншими гіпотензивними засобами. Код АТХ C07F B03. **Клінічні характеристики. Протипоказання.** Підвищена чутливість до атенололу, хлорталідоу, ніфедипіну, до інших дигідропіридинів та β-адреноблокаторів або до інших компонентів препарату. Інфаркт міокарда та перший місяць після перенесеного інфаркту міокарда. Нестабільна стенокардія. Гостра серцева недостатність. Серцева недостатність (NYHA III-IV). Синдром слабкості синусового вузла. Синусова брадикардія (ЧСС менше 50 за 1 хв). Атріовентрикулярна блокада II та III ступеня. Синоатріальна блокада. Клінічно значущий аортальний стеноз. Артеріальна гіпотензія (систолічний тиск менше 90 мм рт. ст.). **Спосіб застосування та дози.** Препарат застосовувати дорослим внутрішньо під час або після їди, не розжовуючи, переважно завжди в один і той же самий час. Доза препарату та тривалість лікування встановлюються лікарем індивідуально. Середня доза для дорослих становить 1-2 таблетки на добу. **Побічні реакції.** Кардіальні порушення: брадикардія, тахікардія, відчуття серцебиття, погіршення серцевої недостатності, стенокардія, припливи, набряки. Судинні порушення: похолодання кінцівок, вазодилатація, артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, синкопальний стан, посилення проміжної кульгавості у хворих на синдром Рейно. З боку системи крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія, агранулоцитоз, лейкопенія, пурпура, нейтропенія, панцитопенія. Неврологічні порушення: головний біль, вертиго, мігрень, запаморочення, тремор, синкопе, парестезії/дизестезії, гіпестезії, сонливість. Психічні порушення: порушення сну, безсоння, тривожність, зміни настрою (у тому числі депресія), збудження, агресивність, галюцинації, погіршення концентрації уваги. З боку органів зору: порушення зору, зменшення секреції слізної рідини, кон'юнктивіт, сухість очей, відчуття болю в очах. З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: носові кровотечі, закладеність носа, диспное, симптоми бронхіальної обструкції. Порушення травного тракту: шлунково-кишкові розлади, запор, діарея, біль в животі, нудота, диспепсія, метеоризм, сухість у роті, блювання, виразка кишечника. З боку гепатобіліарної системи: гепатотоксичність, включаючи гепатит, внутрішньопечінковий холестаз. З боку сечовидільної системи: поліурія, дизурія, утруднення сечовипускання. З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: м'язові судороги, набряк суглобів, артралгія, міалгія. З боку імунної системи, шкіри та підшкірної клітковини: реакції гіперчутливості, у тому числі алергічний набряк (включаючи набряк гортані), анафілактичні/анафілактоїдні реакції, гіперемія, свербіж, токсичний епідермальний некроліз, екзофіативний дерматит. Інші: загальна слабкість, підвищена втомлюваність, нездужання, неспецифічний біль, озноб, підвищене потовиділення, лихоманка. Термін придатності 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. **Упаковка.** По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 1 або по 3 контурні чарункові упаковки у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Інформація приведена в скороченні, більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату.** Р.П. № UA/0516/01/01 від 26.02.14 р.

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ,
КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ

¹ Свіщенко Є.П., «Комбінована антигіпертензивна терапія: оригінальний препарат Тонорма®», Журнал «Провізор» №8, 2005 р. 2 Інструкція для медичного застосування препарату Тонорма®. ** У пацієнтів з 2 стадією артеріальної гіпертензії. *** Для пацієнтів з вираженою артеріальною гіпертензією. *За результатами конкурсу споживчих вподобань «Вибір року» в Україні 2016, 2017 www.choice-of-the-year.com.ua

Виробник: ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13, www.darnitsa.ua

Досягнення та підтримання цільового артеріального тиску за допомогою препарату Тонорма (атенолол, хлорталідон, ніфедипін)

Сьогодні ми спостерігаємо значний прогрес у розумінні епідеміології, патофізіології та ризиків, асоційованих з артеріальною гіпертензією (АГ). Безліч відмінно обґрунтованих доказів свідчать, що зниження артеріального тиску (АТ) до цільових показників значно зменшує передчасну захворюваність і смертність.

Існує велика кількість безпечних нефармакологічних і медикаментозних методів лікування АГ з доведеною ефективністю та хорошою переносимістю. Проте показники контролю АТ залишаються незадовільними, а АГ і досі є головною причиною серцево-судинної смертності та смертності від усіх причин як у цілому світі, так і в країнах Європи (ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, 2018).

Відповідно до показників офісного АТ у 2015 р. у світі нараховували 1,13 млрд осіб з АГ (NCD Risk Factor Collaboration, 2017), у Центральній та Східній Європі – більше 150 млн. Загалом АГ спостерігається в 30-45% дорослого населення планети і в >60% осіб віком старше 60 років (Chow C.K. et al., 2013).

В останніх рекомендаціях Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії (2018) стверджується, що всі пацієнти з підвищеним АТ повинні отримувати рекомендацію щодо модифікації способу життя, а в разі виявлення АТ 140-159/90-99 мм рт. ст. та високого / дуже високого кардіоваскулярного ризику або АТ >160/100 мм рт. ст. – негайно розпочинати медикаментозне лікування.

У зазначених рекомендаціях класи препаратів першої лінії залишилися незмінними, тобто включають бета-адреноблокатори (БАБ), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II, блокатори кальцевих каналів та діуретики. Майже усі хворі, які брали участь у проведених на вказаний момент рандомізованих контрольованих дослідженнях, потребували комбінованих засобів для контролю АТ (Mensah G.A., Bakris G., 2010). У пацієнтів з АГ I ступеня з високою ймовірністю АГ-опосередкованого ураження органів-мішеней та з АГ 2-3 ступеня рекомендовано одразу розпочинати лікування з комбінації двох засобів, а в разі неефективності – трьох. Безумовно, перевагу слід надавати сполученню кількох діючих речовин в одній таблетці.

Препарат Тонорма (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»), що містить 100 мг атенололу, 25 мг хлорталідону та 10 мг ніфедипіну в 1 таблетці, вже давно став класичним засобом в арсеналі вітчизняних кардіологів, терапевтів і сімейних лікарів.

Атенолол – це гідрофільний кардіосеклективний БАБ (Biccard B.M. et al., 2006). L.M. Куурег та N.A. Khan (2014) порівняли ефективність атенололу з показниками інших препаратів цього класу в клінічних дослідженнях за участю пацієнтів з АГ. Автори проаналізували бази даних Cochrane та MEDLINE, включивши до кінцевого аналізу 21 дослідження (n=145 811). У пацієнтів віком <60 років вживання атенололу асоціювалося зі зниженим ризиком інсульту порівняно з іншими засобами цієї групи (відносний ризик 0,78; 95% довірчий інтервал 0,64-0,95). Автори стверджують, що в цій віковій групі атенолол, як й інші БАБ, ефективно знижує частоту кардіоваскулярних

кінцевих точок при АГ. Також було вказано, що для ефективності БАБ більш важливим фактором є вік, ніж вибір конкретної молекули, оскільки гіпертензія в осіб похилого та старечого віку характеризується іншими патологічними механізмами, ніж в осіб віком <60 років, зокрема підвищеною жорсткістю артерій (Tabriziani H. et al., 2012).

У дослідженні EVIDENCE було показано, що атенолол має вазопротекторну дію порівняно з плацебо. Зазначене випробування охопило осіб з прегіпертензією чи пограничною АГ зі зменшеною еластичністю малих артерій. Відповідно до проведених обстежень (визначення еластичності малих і великих артерій, вимірювання АТ у спокої та під час тредміл-тесту, визначення товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій, огляд судин сітківки, виявлення мікроальбумінурії, електро- та ехокардіографія, визначення натрійуретичного пептиду в плазмі крові) хворі в балах отримували сумарну оцінку свого стану. Після 9 міс лікування атенололом у дозі 25/50 мг/добу оцінка в групі атенололу зменшилася з 5,4 до 3,5 бала (p=0,0006), а в групі плацебо достовірно не змінилася (з 5,2 до 4,5 бала; p=0,18) (Duprez D.A. et al., 2017).

Подвійне сліпе рандомізоване проспективне дослідження Y. Pesant і співавт. (1999) порівнювало вплив 5 мг небіволу та 50 мг атенололу на добу на показники АТ, а також на ліпідний та вуглеводний обмін. У дослідженні взяли участь нормометаболічні пацієнти з м'якою/помірною АГ. Через 12 тиж лікування в обох групах було відзначено відсутність достовірних змін співвідношення холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності до ХС ліпопротеїнів високої щільності. Також дослідники не виявили змін у рівні загального ХС, ліпопротеїнів дуже низької щільності, тригліцеридів і деяких вимірюваних та розрахункових показниках ліпідограми. Що стосується вуглеводного обміну, будь-яких достовірних змін рівнів глюкози плазми, інсуліну чи С-пептиду після 2-годинного тесту толерантності до глюкози також зафіксовано не було. У групі небіволу середній офісний АТ знизився зі 150/98 мм рт. ст. до 141/90 мм рт. ст., а в групі атенололу – зі 160/99 мм рт. ст. до 145/88 мм рт. ст. Враховуючи відмінності у вихідних показниках, небіволу й атенолол продемонстрували однакове зниження АТ. Частота побічних ефектів також виявилася однаковою. Цікаво, що препарати, які вивчалися, впливали на гормональний профіль учасників, зокрема обидва достовірно знижували рівні адренокортикотропного гормону плазми, при цьому достовірне зниження кортизолу спостерігалось лише в групі атенололу. Автори зробили висновок, що небіволу й атенолол демонструють однаковий антигіпертензивний ефект, добре переносяться та не впливають негативно на ліпідний та вуглеводний метаболізм у нормометаболічних пацієнтів з АГ.

Один з українських важливих сучасних параметрів ефективності антигіпертензивного

засобу – зниження швидкості розповсюдження пульсової хвилі (ШРПХ). У своєму метааналізі Н. Хіе та співавт. (2017) порівняли вплив атенололу та кількох представників групи ІАПФ на ШРПХ, периферійний АТ і частоту серцевих скорочень (ЧСС). Було встановлено, що рівні зниження ШРПХ і периферійного систолічного АТ (САТ) у групах атенололу та ІАПФ достовірно не відрізнялися. У порівнянні з ІАПФ атенололу були властиві більш виражений сприятливий вплив на периферійний діастолічний АТ (ДАТ) та більш значуще зниження ЧСС. Під час аналізу через 3 міс лікування атенолол показав перевагу над ІАПФ і в зниженні САТ. Було зроблено висновок, що атенолол та ІАПФ однаково зменшують ШРПХ і показники САТ, при цьому атенолол характеризується більш вираженим впливом на нормалізацію ДАТ та ЧСС, особливо в разі короткотермінового лікування.

Основними діуретиками, що використовуються при лікуванні АГ, є тіазиди та тіазидоподібні препарати. Представник останніх хлорталідон (ХТ) демонструє більш виражене зниження АТ, ніж гідрохлортіазид (ГХТЗ), а в разі аналогічного падіння показників тиску зменшує ризик кардіоваскулярних подій на 18% у порівнянні з ГХТЗ (Springer K., 2015).

ХТ відрізняється від ГХТЗ своїми структурними та фармакокінетичними показниками, зокрема значно довшим періодом напіввиведення (40-60 год проти 3,2-13,1 год) та більшим об'ємом розподілу. Слід зазначити, що ХТ, на відміну від ГХТЗ, властиві унікальні плейотропні ефекти, серед яких – пригнічення агрегації тромбоцитів, зменшення проникності судин, активація ангиогенезу (Woodman R. et al., 2010). Ці властивості надають ХТ переваги не лише в ефективному зниженні АТ, а й у поліпшенні загального кардіоваскулярного прогнозу при АГ (Sica D.A., 2009).

ХТ було широко вивчено в рандомізованих контрольованих дослідженнях (HDFP, MRFIT, SHEP, ALLHAT тощо), які неодноразово показали зниження кардіоваскулярної захворюваності та смертності при застосуванні клінічних доз цього препарату. Звичайні дози ГХТЗ (12,5-25 мг/добу), своєю чергою, мають незначний антигіпертензивний ефект і не мають жодних доказів зниження частоти головних кардіоваскулярних подій (Messerli F.H. et al., 2011). Найбільш відомі рекомендації з лікування АГ, видані Американським коледжем кардіології / Американською асоціацією серця (Whelton P.K. et al., 2017), Канадською програмою освіти з питань АГ (Leung A.A. et al., 2017) і Національним інститутом здоров'я та досконалості медичної допомоги (NICE, 2011), надають ХТ перевагу над ГХТЗ і бендрофлуметіазидом.

Згідно з даними дослідження MRFIT, у 9 клініках-учасницях, де рекомендували здебільшого ГХТЗ, спостерігалася на 44% вища смертність від ішемічної хвороби серця, ніж у 6 клініках, де в ролі стартового діуретика призначали переважно ХТ. Керівним комітетом дослідження було

рекомендовано перевести всіх учасників MRFIT із ГХТЗ на ХТ, що супроводжувалося сприятливою тенденцією зниження смертності (MRFIT Trial Research Group, 1990).

Метааналіз 137 рандомізованих контрольованих досліджень (n=5843), присвячений ефективності ХТ та ГХТЗ як монотерапії АГ, показав, що прийом 12,5-25 мг ХТ забезпечував достовірно більш виражене зниження САТ у порівнянні з ГХТЗ (на 24 мм рт. ст. проти 14 мм рт. ст.; p<0,05) (Ernst M.E. et al., 2010). Інший метааналіз, що включав 9 рандомізованих контрольованих випробувань (n=78 350), стосувався зниження частоти кардіоваскулярних подій (інфаркт міокарда, вперше встановлений діагноз ішемічної хвороби серця, інсульт, застійна серцева недостатність) у хворих, які отримували ХТ (n=59 976; дози 12,5-100 мг) та ГХТЗ (n=18 374; дози 12,5-50 мг) (Roush G.C. et al., 2012). У процесі порівняння пацієнтів з однаковим середнім зниженням САТ було виявлено, що ризик аналізованих подій був нижчим у групі ХТ (відносний ризик 0,82; 95% довірчий інтервал 0,70-0,97).

ХТ є також дієвим складником комбінованої терапії. Додавання 12,5 мг ХТ до кандесартану (8 мг) супроводжується більш вираженим зниженням ШРПХ, ніж додавання 25 мг ГХТЗ, уже через 8 тиж лікування (Kwon B.J. et al., 2013).

Важливо, що ХТ забезпечує не лише зниження добового АТ за даними амбулаторного моніторингування, а й зниження окремо денного й нічного АТ. Для ГХТЗ такого результату зафіксовано не було (Pareek A.K. et al., 2016).

Ще один компонент Тонорми – дигідропіридинний блокатор кальцевих каналів ніфедипін. Цей засіб поліпшує нирковий кровоток і зменшує тонус гладкої мускулатури артерій, знижуючи в такий спосіб судинний опір, а також пригнічує вплив антидіуретичних гормонів. Ніфедипін широко застосовується в лікуванні АГ вагітних (Giannubilo S.R. et al., 2012). Його висока безпека була підтверджена в численних дослідженнях (Clark S.M. et al., 2015). Ніфедипін здатен розширювати коронарні артерії та знижувати тонус їх гладких м'язів, протидіючи ішемічним змінам у міокарді, запобігаючи ангіоспазму та поліпшуючи коронарний кровоток. Зменшення після навантаження на тлі прийому ніфедипіну забезпечує зниження потреби міокарда в кисні.

Досягнення цільового тиску – головний пріоритет у пацієнтів з АГ усіх ступенів та стадій. У більшості хворих досягти цільових показників за допомогою одного препарату неможливо, тому слід послугуватися комбінацією антигіпертензивних засобів. Сполучення кількох діючих речовин в одній таблетці спрощує режим лікування та забезпечує більшу прихильність пацієнта до терапії, ніж прийом кількох окремих лікарських засобів. Препарат Тонорма (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця») включає 3 діючі речовини з 3 класів препаратів першої лінії: атенолол, хлорталідон і ніфедипін. Антигіпертензивний ефект і плейотропні властивості складників Тонорми дозволяють не лише досягти цільового рівня АТ, а й стійко та тривало підтримувати його в цих межах.

Підготувала Лариса Стрільчук

