Роль і місце фіксованої комбінації атенолол/ніфедипін/хлорталідон (Тонорма®) у сучасній терапії артеріальної гіпертензії

Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається вагомою медико-соціальною проблемою, а її поширеність продовжує зростати. У світі підвищення артеріального тиску (АТ) зафіксовано в 1,13 млрд осіб, серед яких понад 150 млн – жителі Центральної та Східної Європи (NCD Risk Factor Collaboration, 2017). За прогнозами, у найближчі 10 років кількість людей з АГ зросте на 15-20%; отже, до 2025 року популяція гіпертоніків становитиме 1,5 млрд (Kearney P. et al., 2005). В Україні на АГ страждає понад 12 млн осіб, тобто майже половина дорослого населення (Коваленко В.М. і співавт., 2016).

До основних механізмів підвищення АТ відносять збільшення серцевого викиду (СВ) і/або загального периферичного опору судин (ЗПОС), яке реалізується внаслідок численних нейрогуморальних впливів, залежить від об'єму циркулюючої плазми (ОЦП), стану ендотелію, реактивності судинної стінки тощо. Незалежно від причини та механізмів АГ її потенційна небезпека полягає в ураженні органів-мішеней, що значно підвищує ризик виникнення гострих і хронічних гіпертензивних ускладнень (рис. 1). Саме тому застосування комбінацій антигіпертензивних препаратів із різними механізмами дії не лише ефективніше знижує АТ, а й забезпечує органопротекцію та зменшує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень (Ettehad D. et al., 2016).

Важливим аспектом ведення пацієнтів з АГ є стратифікація ризику (табл. 1). За наявності документованих серцево-судинних захворювань, зокрема ішемічної хвороби серця (ІХС), пацієнта відносять до категорії дуже високого ризику незалежно від рівня АТ та інших факторів ризику.

Результати проведених в Україні досліджень ТРІУМФ 1 та 2 (антигіперТензивна теРапІя в Україні – оптиМізація артеріального тиску у Фокусі) свідчать, що більшість пацієнтів із неконтрольованим АТ на тлі застосування монотерапії або двох антигіпертензивних препаратів мають високий і дуже високий серцево-судинний ризик, супутні захворювання та перенесені кардіоваскулярні ускладнення: стенокардія – у кожного третього, перенесений інфаркт міокарда – у кожного дев'ятого-десятого пацієнта (Лутай М.І., 2016; Лутай М.І., Лисенко Г.Ф., 2017).

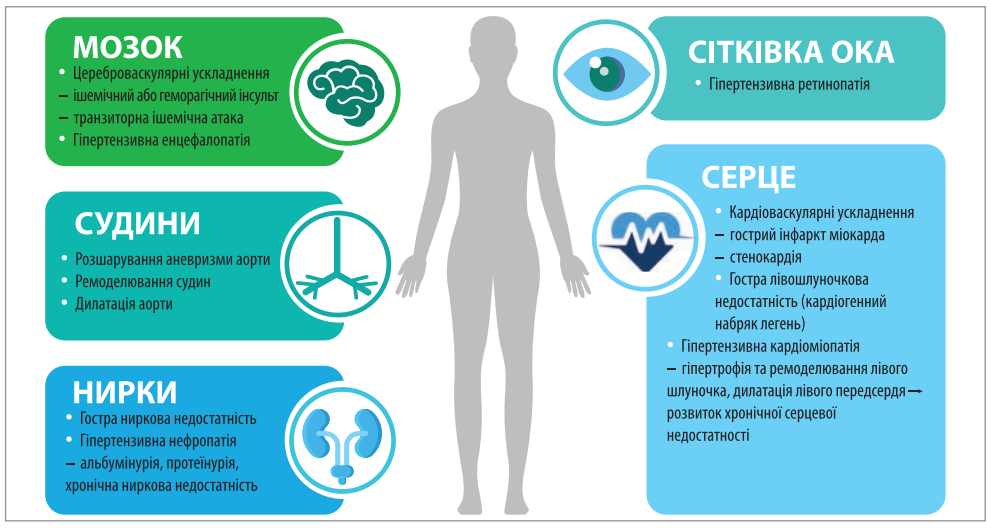

Рис. 1. Гіпертензивне ураження органів та ускладнення

Таблиця 1. **Визначення ризику при АГ (ESC/ESH, 2018)**

Ризик	Будь-яка з наступних ознак для кожної групи ризику
Низький	• Розрахований 10-річний ризик за шкалою SCORE <1%
Середній	• АГ 2 ступеня • Середній вік (більшість людей середнього віку належать до цієї категорії, якщо немає критеріїв вищого ризику) • Розрахований 10-річний ризик за шкалою SCORE – 1-5%
Високий	• Істотне підвищення одного з факторів ризику: АТ >180/100 мм рт. ст. або холестерин >8 ммоль/л, зокрема при сімейній гіперхолестеринемії • Більшість інших осіб із цукровим діабетом (за винятком деяких молодих людей із діабетом 1 типу без основних факторів ризику, що можуть мати середній ризик) • Гіпертензивна гіпертрофія лівого шлуночка (електрокардіографічні критерії: індекс Соколова – Лайона >35 мм або R_{aVL} ≥11 мм; добуток Корнелла >2440 мм×мс або >28 мм у чоловіків і >20 мм у жінок; ехокардіографічні критерії: індекс маси міокарда лівого шлуночка >50 г/м^{2,7} у чоловіків і >47 г/м^{2,7} у жінок; індексація до площі поверхні тіла можлива лише в пацієнтів із нормальною масою тіла: >115 г/м^2 у чоловіків і >95 г/м^2 у жінок) • Помірна хронічна хвороба нирок (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації – 30-59 мл/хв/1,73 м^2) • Розрахований 10-річний ризик за шкалою SCORE – 5-10%
Дуже високий	**Задокументовані серцево-судинні захворювання (як клінічно, так і за допомогою методів візуалізації)** • Клінічні: гострий інфаркт міокарда, гострий коронарний синдром, коронарна чи інша артеріальна реваскуляризація, інсульт, транзиторна ішемічна атака, аневризма аорти та захворювання периферичних артерій • Серцево-судинні захворювання, задокументовані за допомогою методів візуалізації: бляшка, що створює >50% стенозу при ангіографії чи ультрасонографії; сюди не належить збільшення товщини комплексу інтима-медіа • Цукровий діабет з ураженням органів-мішеней (наприклад, протеїнурія) чи наявністю великого фактора ризику (АГ 3 ступеня, гіперхолестеринемія) • Тяжка хронічна хвороба нирок (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації <30 мл/хв/1,73 м^2) • Розрахований 10-річний ризик за шкалою SCORE ≥10%

В Україні зареєстровано майже 8 млн хворих на ІХС, причому 75% із них мають підвищений АТ (Лутай М.І. і співавт., 2013). Хоча показник захворюваності може бути завищеним через гіпердіагностику ІХС, її поєднання з АГ значно погіршує перебіг та прогноз, що актуалізує потребу ефективної й адекватної антигіпертензивної терапії. Встановлено, що зниження АТ на 10/5 мм рт. ст. зменшує ризик коронарних подій на 20%, інсульту – на 35%, серцевої недостатності – на 40%, рівень загальної смертності – на 10-15% незалежно від початкового рівня АТ і ступеня ризику (Thomopoulos C. et al., 2014; Brunstrom M., Carlberg B., 2018).

Відповідно до рекомендацій ESC/ESH (2018), при поєднанні АГ з ІХС як початкова терапія показана фіксована комбінація в одній таблетці будь-яких двох препаратів із таких класів: інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), β-адреноблокатори (ББ), блокатори кальцієвих каналів (БКК); тіазидні/тіазидоподібні діуретики (рис. 2). Цей вибір зумовлений тим, що вказані класи продемонстрували ефективне зниження АТ та серцево-судинних ускладнень у рандомізованих контрольованих дослідженнях – рівень доказів ІА (Ettehad D. et al., 2016). Метою терапії є досягнення цільових рівнів АТ ≤130/80 мм рт. ст. (Williams B. et al., 2018).

Якщо для досягнення цільових рівнів АТ цього недостатньо, переходять до кроку 2 – трикомпонентної комбінації препаратів указаних класів (рис. 2).

Зазначено, що за відсутності ІХС специфічними показаннями до призначення ББ на будь-якому етапі лікування хворих на АГ є: серцева недостатність, стенокардія, післяінфарктний кардіосклероз, фібриляція передсердь чи потреба в контролі частоти серцевих скорочень (ЧСС), вагітність або планована вагітність (Thomopoulos C. et al., 2015; Williams B. et al., 2018). Слід зауважити, що 2018 року до традиційних факторів ризику додано низку нових (табл. 2). Зокрема, тахікардія у спокої >80/хв вважається фактором ризику, тому може розглядатися як показання для включення ББ до комбінованої терапії.

У світлі останніх рекомендацій цікавим є трикомпонентний вітчизняний лікарський засіб **Тонорма®** виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», що випускається у вигляді подільних таблеток по 10 або 30 в упаковці та містить кардіоселективний ББ без внутрішньої симпатоміметичної активності **атенолол** (0,1 г), дигідропіридиновий БКК **ніфедипін** (0,01 г) і тіазидоподібний діуретик **хлорталідон** (0,025 г).

Атенолол – один із ББ, які найчастіше призначаються в країнах Європи. Завдяки блокаді β_1-адренорецепторів зменшує автоматизм синусового вузла та ЧСС, сповільнює атріовентрикулярну провідність, знижує скоротливість і потребу міокарда в кисні, пригнічує активність симпатоадреналової системи, зменшує продукцію реніну в нирках, знижуючи таким чином активність ренін-ангіотензинової системи. Вказані механізми забезпечують його антигіпертензивний, антиангінальний і антиаритмічний ефекти, причому фармакологічна активність атенололу щодо зниження АТ і ЧСС триває до 24 год (Leonetti G. et al., 1980).

Таблиця 2. **Фактори ризику серцево-судинних ускладнень**

Попередні (ESH/ESC, 2013)
• Вік понад 55 років у чоловіків і понад 65 років у жінок • Ранній початок серцево-судинних захворювань у членів родини (до 55 років у чоловіків і до 65 років у жінок) • Дисліпідемія: загальний холестерин >4,9 ммоль/л; тригліцериди >1,7 ммоль/л; холестерин ліпопротеїнів низької щільності >3,0 ммоль/л; холестерин ліпопротеїнів високої щільності <1,0 ммоль/л у чоловіків і <1,2 ммоль/л у жінок • Рівень глюкози в плазмі крові 5,6-6,9 ммоль/л натще та/або 7,8-11 ммоль/л на 120-й хвилині орального глюкозотолерантного тесту • Ожиріння (індекс маси тіла >30 кг/м^2), абдомінальний тип (окружність талії ≥102 см у чоловіків і ≥88 см у жінок) • Куріння
Нові (ESC/ESH, 2018)
• Куріння в анамнезі • Обтяжена спадковість щодо АГ • Раннє настання менопаузи • Малорухомий спосіб життя • Психосоціальні та соціально-економічні чинники • ЧСС у спокої >80 уд./хв • Гіперурикемія

Продовження на стор. 60.

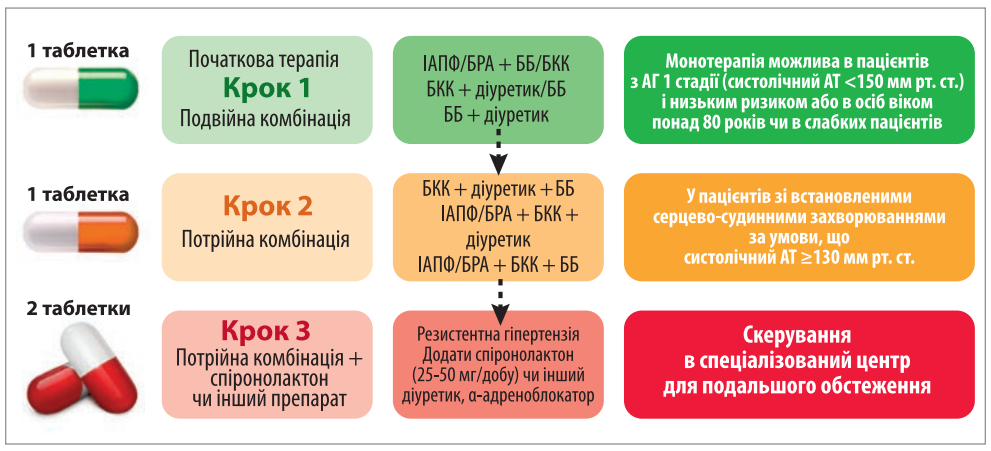

Рис. 2. Стратегія терапії при АГ у поєднанні з ІХС

Роль і місце фіксованої комбінації атенолол/ніфедипін/хлорталідон (Тонорма®) у сучасній терапії артеріальної гіпертензії

Продовження. Початок на стор. 59.

Ніфедипін зменшує трансмембранний потік іонів кальцію в клітину, блокуючи повільні кальцієві канали в кардіоміоцитах і міоцитах коронарних і периферичних артерій. Розширює вінцеві судини, насамперед епікардіальні, включаючи інтактні сегменти частково стенозованих артерій; знижує тонус коронарних артерій, усуває ангіоспазм, збільшує коронарний кровоток. При тривалому застосуванні запобігає утворенню атеросклеротичних бляшок і зменшує потребу міокарда в кисні за рахунок зниження післянавантаження. Це зумовлює його антиангінальний вплив. Механізмами антигіпертензивної дії є зниження тонусу непосмугованих м'язів артеріол, а отже, зменшення ЗПОС, а також збільшення виведення натрію та рідини з організму. У препараті Тонорма® ніфедипін міститься в мінімальній діючій дозі, що зменшує можливість проявів його несприятливих ефектів, але забезпечує швидкий початок дії – максимальна концентрація в плазмі крові виявляється вже через 30 хв після прийому.

Хлорталідон – тіазидоподібний діуретик тривалої дії (24-36 год). Діуретичний ефект розпочинається через 2-4 год після прийому та триває протягом доби. Блокує реабсорбцію іонів натрію, хлору та рідини в проксимальному сегменті дистального звивистого канальця нефрону шляхом блокування котранспортера хлориду натрію з меншим впливом на калійурез. При цьому зменшується вміст натрію не тільки в крові, а й у судинній стінці, що сприяє зниженню її чутливості до впливу катехоламінів. Антигіпертензивна дія зумовлена зменшенням ОЦП, СВ, а також ЗПОС і реактивності судин при тривалому застосуванні.

Препарат Тонорма® – це єдина зареєстрована в Україні потрійна фіксована комбінація, що включає ББ + БКК + діуретик. Характеризується потрійним синергічним антигіпертензивним ефектом із впливом на різні ланки патогенезу АГ, а також антиангінальною й антиаритмічною дією.

Особливості фармакокінетики складових компонентів цього лікарського засобу забезпечують ефективний контроль АТ протягом доби при одноразовому застосуванні 0,5-1 таблетки: швидкий початок дії впродовж 30 хв після перорального застосування за рахунок ніфедипіну й утримання антигіпертензивного ефекту до 24 год за рахунок атенололу та хлорталідону (рис. 3).

Вказані властивості зумовлюють такі показання до застосування: 1) поєднання АГ зі стабільними формами ІХС: стабільна стенокардія, післяінфарктний кардіосклероз, що відповідає рекомендаціям ESC/ESH (2018) (рис. 2) та вітчизняним клінічним настановам (Міністерство охорони здоров'я України / Асоціація кардіологів України, 2016); 2) АГ у разі неефективності терапії одним або двома компонентами – крок 2 відповідно до рекомендацій ESC/ESH (2018), особливо в пацієнтів із ЧСС >80/хв; 3) у разі непереносимості ІАПФ та БРА (ангіоневротичний набряк, сухий кашель, стеноз ниркових артерій), коли поєднання ББ із БКК і діуретиком залишається єдиною можливою комбінацією на етапі кроку 2.

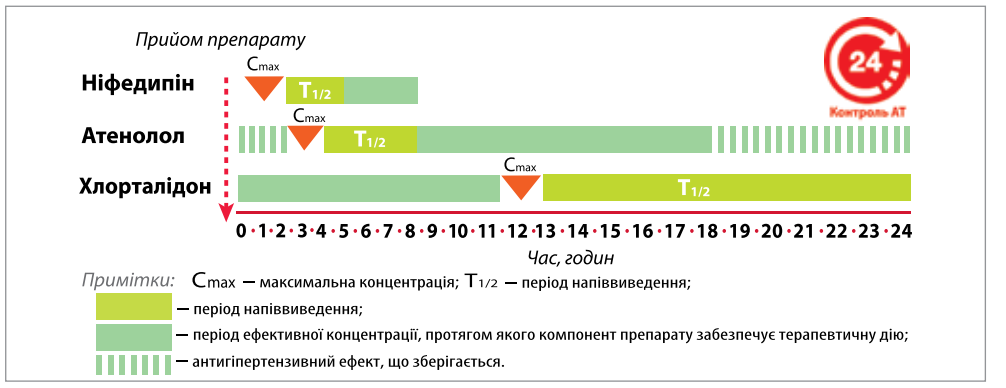

Рис. 3. Добовий профіль фармакокінетики складових компонентів препарату Тонорма®

Клінічні випробування препарату Тонорма® показали, що одноразовий прийом 0,5-1 таблетки на добу ефективно покращує стан хворих на АГ II стадії, 2-3 ступеня: зменшує головний і ангінозний біль, запаморочення, усуває гіпертонічні кризи, загальну втому та розлади сну; забезпечує істотне зниження середньодобового (денного та нічного) АТ, при цьому досягнення цільового АТ відзначено у 82% пацієнтів; позитивно впливає на показники варіабельності серцевого ритму, нормалізуючи симпато-парасимпатичний баланс; чинить кардіопротекторну дію, істотно зменшуючи гіпертрофію лівого шлуночка; не призводить до достовірних змін біохімічних параметрів крові та сечі, добре переноситься хворими та значно підвищує прихильність до лікування (Фуштей І.М. і співавт., 2007; Заремба Є.Х. і співавт., 2013).

Ще однією перевагою препарату Тонорма® є вартість, що вигідно вирізняє цю трикомпонентну комбінацію з-поміж інших потрійних комбінацій антигіпертензивних засобів, наявних на вітчизняному ринку, та є одним із найважливіших чинників прихильності до лікування більшості українців.

Підготувала ***Ольга Королюк***

ПЕРЕДПЛАТА НА 2019 РІК!

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наші видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:
- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: +380 (44) 364-40-28, (29); поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2, електронною поштою: podpiska@health-ua.com

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці. Передплатний індекс – 35272
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:
- на 3 місяці –375 грн;
- на 6 місяців – 750 грн;
- на 12 місяців – 1500 грн.

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419790, р/р 26000628915800
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»
Передплатний індекс – 89326
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – 37635
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – 37632
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – 37634
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 425 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – 37638
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – 37639
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 510 грн, на півріччя – 255 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – 37633
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – 37631
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»
Передплатний індекс – 49561
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – 86683
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 255 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
Тел./факс відділу передплати +380(44) 364-40-28(29); e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419785, р/р 26007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

www.health-ua.com

НАША АДРЕСА: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2
Відділ передплати: +380 (044) 364-40-28, e-mail: podpiska@health-ua.com, www.health-ua.com

Тонорма®

ГОЛОВНЕ – ДОСЯГТИ ЦІЛЬОВОГО РІВНЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ!

- **Оригінальна фіксована комбінація** [1]
- **Потужна тривала гіпотензивна дія** [1]
- **Досягнення цільового рівня АТ у 86 % пацієнтів з АГ*** [1]
- **Хороша переносимість підтверджена** [1]
- **Всього 1 таб. на добу**** [1]

Показання:
Артеріальна гіпертензія, у разі, коли терапія одним або двома з компонентів лікарського засобу є неефективною [2]

ВІТЧИЗНЯНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ РОКУ*

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА **Дарниця**

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ТОНОРМА® (TONORMA)
Реєстраційне посвідчення: UA/0516/01/01
Склад: діючі речовини: 1 таблетка містить атенололу 100 мг, хлорталідону 25 мг, ніфедипіну 10 мг; Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Селективні β1-адреноблокатори у комбінації з іншими гіпотензивними засобами. Код АТХ C07F B03. **Показання.** Артеріальна гіпертензія, у разі, коли терапія одним або двома з компонентів лікарського засобу є неефективною. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до атенололу, хлорталідону, ніфедипіну, до інших дигідропіридинів та β-адреноблокаторів або до інших компонентів препарату. **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.** Брадикардія, тахікардія, відчуття серцебиття, погіршення серцевої недостатності, порушення атріовентрикулярної провідності, стенокардія, припливи, набряки, головний біль, вертиго, сонливість. **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 пачці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

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