

## **Состав**

*действующие вещества:* atenolol, chlortalidone, nifedipine.

1 таблетка содержит: атенолола 100 мг, хлорталидона 25 мг, нифедипина 10 мг;

*вспомогательные вещества:* магния карбонат легкий, крахмал картофельный, гипромеллоза, кремния диоксид коллоидный безводный, натрия лаурилсульфат, натрия кроскармеллоза, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, полиэтиленгликоль, титана диоксид (E 171), желтый закат FCF (E 110).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки, покрытые оболочкой, желто-оранжевого цвета, круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, с риской, на поверхности допускаются вкрапления белого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Селективные  $\beta_1$ -адреноблокаторы в комбинации с другими гипотензивными средствами. Код АТХ C07F B03.

## **Фармакодинамика**

Тонорма® – комбинированное антигипертензивное лекарственное средство, содержащее атенолол, нифедипин и хлорталидон. Антигипертензивный эффект лекарственного средства обусловлен механизмом действия его составных компонентов, и в первую очередь основного из них – атенолола.

*Атенолол* – кардиоселективный  $\beta_1$ -адреноблокатор. Оказывает антигипертензивный, антиангинальный и антиаритмический эффект. Не имеет внутренней симпатомиметической активности и мембраностабилизирующего действия. Блокирует преимущественно  $\beta$ -адренорецепторы сердца и уменьшает стимулирующее влияние на сердце симпатической нервной системы и циркулирующих в крови катехоламинов, в результате чего уменьшается автоматизм синусового узла, частота сердечных сокращений, замедляется атриовентрикулярная проводимость, снижается сократимость миокарда, снижается потребность миокарда в кислороде.

*Хлорталидон* – тиазидоподобный диуретик длительного действия. Блокирует реабсорбцию ионов натрия, хлора и соответственно жидкости в дистальных канальцах нефрона. Увеличивает выведение из организма ионов калия, магния. Задерживает выведение ионов кальция и мочевой кислоты. Снижает

артериальное давление за счет уменьшения объема циркулирующей крови, снижения сердечного выброса, а также уменьшения общего периферического сопротивления сосудов при длительном применении.

*Нифедипин* – кальциевый антагонист 1,4-дигидропиридинового типа. Он тормозит трансмембранный поток ионов *кальция* через медленные кальциевые каналы в клетку. Действует на клетки миокарда и гладкой мускулатуры коронарных артерий и периферических сосудов. В сердце нифедипин расширяет коронарные артерии, особенно крупные кровопоставляющие сосуды, и даже интактные сегменты стенок частично стенозированных сосудов. Кроме того, нифедипин снижает тонус гладких мышц коронарных артерий, что приводит к увеличению коронарного кровотока и предотвращает ангиоспазм. При длительном применении предотвращает развитие атеросклеротических бляшек в стенке сосудов. Уменьшает потребность миокарда в кислороде за счет уменьшения постнагрузки. Снижает тонус гладкой мускулатуры артериол, тем самым уменьшает повышенное сопротивление периферических сосудов, что приводит к снижению артериального давления. Нифедипин увеличивает выведение натрия и жидкости из организма. Антигипертензивное действие особенно выражено у больных с артериальной гипертензией.

### **Фармакокинетика**

Составные действующие вещества лекарственного средства не взаимодействуют между собой, поэтому метаболизм каждого компонента происходит своим путем. После перорального применения основной его компонент атенолол абсорбируется в желудочно-кишечном тракте в количестве 50–60 %. С белками плазмы крови связывается меньше 5 % лекарственного средства, объем распределения составляет 0,7 л/кг. Проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко. Атенолол практически не проникает через гематоэнцефалический барьер. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составляет 6–9 часов и может удлиняться при нарушенной функции почек. Фармакологические эффекты атенолола длятся на протяжении более продолжительного срока – до 24 часов. 85 % принятой дозы выводится с мочой в неизменном виде. Нифедипин быстро всасывается при пероральном применении. Максимальная концентрация в плазме крови определяется через 30 минут после приема. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составляет 3–4 часа. Около 80 % выводится почками в виде неактивных метаболитов, около 15 % – с фекалиями. Хлорталидон хорошо всасывается при пероральном применении, в системном кровотоке абсорбируется на поверхности эритроцитов, меньше связывается с белками плазмы крови. Диуретический эффект начинается через 2–4 часа после приема и длится на протяжении 1 суток и больше, иногда до 3 суток. Период

полувыведения ( $T_{1/2}$ ) продолжительный – 30–40 часов. Выводится с мочой (около 25 %) и калом (около 75 %). Особенностью действия хлорталидона является относительная продолжительность диуретического эффекта, который обусловлен его медленным выведением почками.

## **Показания**

Артериальная гипертензия, в случае, когда терапия одним или двумя компонентами лекарственного средства неэффективна.

## **Противопоказания**

1. Повышенная чувствительность к атенололу, хлорталидону, нифедипину, к другим дигидропиридинам и  $\beta$ -адреноблокаторам или к другим компонентам лекарственного средства.
2. Инфаркт миокарда и первый месяц после перенесенного инфаркта миокарда.
3. Нестабильная стенокардия.
4. Острая сердечная недостаточность.
5. Сердечная недостаточность (NYHA III-IV).
6. Синдром слабости синусового узла.
7. Синусовая брадикардия (ЧСС менее 50 в 1 мин).
8. Атриовентрикулярная блокада II и III степени.
9. Синоатриальная блокада.
10. Клинически значимый аортальный стеноз.
11. Артериальная гипотензия (систолическое давление менее 90 мм рт. ст.).
12. Кардиогенный шок.
13. Выраженные нарушения периферического кровообращения.
14. Бронхиальная астма, бронхообструктивный синдром.
15. Метаболический ацидоз.
16. Нелеченная феохромоцитома.
17. Илеостома, колостома.
18. Порфирия.
19. Подагра.
20. Тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин), анурия.
21. Прекома, связанная с болезнью Аддисона.
22. Гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия.
23. Интоксикация препаратами сердечных гликозидов.
24. Одновременное применение с препаратами лития, ингибиторами MAO (за исключением ингибиторов MAO-B), рифампицином.

25. Воспалительные заболевания кишечника или болезнь Крона.
26. Лекарственное средство противопоказано пациентам, получающим верапамил в течение последних 48 часов.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

При одновременном применении с другими лекарственными средствами возможно:

- с неселективными ингибиторами обратного нейронального захвата моноаминов – опасное снижение артериального давления; усиление эффекта хлорталидону, входящего в состав лекарственного средства; не применять одновременно без наблюдения врача;
- с антиаритмическими средствами, блокаторами «медленных» кальциевых каналов, блокаторами  $\beta$ -адренорецепторов – усиление выраженности отрицательного хроно-, ино- и дромотропного влияния. Это может стать причиной тяжелой артериальной гипотензии, выраженной брадикардии и сердечной недостаточности. Блокаторы «медленных» кальциевых каналов не следует применять в течение 48 часов после отмены  $\beta$ -адреноблокаторов;
- со средствами для ингаляционного наркоза (например, галотан, метоксифлуран) возрастает риск угнетения функции миокарда и развития артериальной гипотензии, поэтому за несколько дней до проведения наркоза необходимо прекратить прием лекарственного средства или подобрать средство для наркоза с минимальным негативным инотропным действием;
- с фентанилом – может возникать артериальная гипотензия. По крайней мере за 36 часов до проведения плановой операции с применением фентанилового наркоза необходимо прекратить применение нифедипина;
- с сердечными гликозидами – возникновение тахи- или брадикардии, аритмии, а также усиление гипокалиемии; при одновременном применении с препаратами наперстянки, поэтому следует проводить мониторинг лабораторных показателей. Препараты наперстянки и атенолол замедляют сердечный ритм, ухудшают предсердно-желудочковую проводимость. Также следует с осторожностью назначать лекарственное средство больным, принимающим препараты наперстянки вместе с неполноценной диетой (которая не обеспечивает потребность организма в калии), или тем, кто имеет желудочно-кишечные заболевания;
- с гидралазином и празозином – усиливается антигипертензивное действие, их комбинация приводит к большему снижению артериального давления, чем при приеме только одного лекарственного средства;

- с дигидропиридинами (например, нифедипином) – усиление гипотензивного эффекта, сердечной недостаточности у больных с хронической сердечной недостаточностью, нарушения сердечного ритма;
- с резерпином, гуанетидином, гуанафацином, клонидином – возникновение брадикардии. При одновременном применении данных лекарственных средств прием клонидина можно прекращать только через несколько дней после прекращения приема лекарственного средства.  $\beta$ 1-адреноблокаторы могут обострять «рикошетную» гипертензию, которая может возникать после отмены клонидина. При одновременном применении с катехоламином (например, резерпин), во время исследований наблюдались артериальная гипотензия и/или брадикардия, что может привести к головокружению, синкопе или ортостатической гипотензии;
- с метилдопой – усиление гипотензивного эффекта и возникновение брадикардии;
- с нестероидными противовоспалительными средствами (например, ибупрофен, индометацин), эстрогенами,  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреномиметиками, аминофилином, теофиллином – ослабление эффекта атенолола, входящего в состав лекарственного средства;
- с ингибиторами системы цитохрома P450 3A4 (в частности, макролидные антибиотики, ингибиторы ВИЧ-протеаз, антимикотические средства группы азолов, флуоксетин, нефазодон, цизаприд, вальпроевая кислота, дилтиазем, циметидин, хинупристин/дальфопристин) – усиление эффекта нифедипина; при одновременном применении данных лекарственных средств следует контролировать уровень артериального давления; азитромицин, который структурно похож на представителей класса макролидных антибиотиков, не ингибирует цитохром P450 3A4. Циметидин подавляет активность цитохромного фермента CYP3A4. Пациентам, которые уже принимают циметидин, нифедипин следует применять с осторожностью и постепенным увеличением дозы. При применении ингибиторов ВИЧ-протеазы одновременно с нифедипином нельзя исключить существенного увеличения его плазмовой концентрации из-за снижения метаболизма первого прохождения и снижение выведения из организма;
- с индукторами системы цитохрома P450 3A4 (в частности, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал) – ослабление эффекта нифедипина. Применение нифедипина может привести к увеличению концентрации карбамазепина и фенитоина в сыворотке крови. Пациентам, которые уже принимают нифедипин и фенитоин или карбамазепин одновременно, необходимо находиться под постоянным наблюдением врача. В случае появления признаков токсичности или увеличение концентрации карбамазепина и фенитоина в сыворотке крови следует уменьшить дозу этих лекарственных средств;

- с антигипертензивными средствами разных групп, ингибиторами АПФ, антагонистами АТ-1 рецепторов, диуретиками, периферическими вазодилататорами (ингибиторы ФДЭ-5), нитратами, трициклическими антидепрессантами, противоэпилептическими средствами, барбитуратами, фенотиазинами, баклофеном – усиление гипотензивного эффекта;
- с антидеполяризирующими миорелаксантами – усиление эффекта последних;
- с дигоскином – может повышаться концентрация дигоксина в плазме крови. Следует контролировать концентрации дигоксина в плазме крови и регулировать дозы в начале лечения нифедипином в случае повышения дозы и прекращения лечения нифедипином;
- с сульфатом магния – нифедипин может усиливать токсическое действие сульфата магния, что приводит к нейромышечной блокаде. Одновременное применение нифедипина и сульфата магния опасно и может угрожать жизни пациента, поэтому применять эти лекарственные средства вместе не рекомендуется;
- с амиодароном возникает риск нарушения функции синусового или атриовентрикулярного узла, автоматизма, проводимости и сократительной способности сердца;
- с циметидином – уменьшается клиренс атенолола, что приводит к повышению его уровня в плазме крови и усилению терапевтического эффекта;
- с пропafenоном – усиление эффекта атенолола, входящего в состав лекарственного средства;
- с никотином – усиление эффекта атенолола в результате снижения его метаболизма и повышения уровня лекарственного средства в крови;
- с препаратами, содержащими калий – ослабление эффекта последних;
- с препаратами, угнетающими центральную нервную систему – усиление седативного эффекта;
- с литием – усиление эффекта последнего;
- с наркотическими анальгетиками – усиление наркотического эффекта; опасная заторможенность;
- с адреналином, норадреналином – усиление эффекта последних, с последующей брадикардией;
- с симпатомиметическими средствами – снижение бронхолитической активности;
- с антикоагулянтами типа кумарина – может наблюдаться увеличение протромбинового времени после введения нифедипина. Значимость этого взаимодействия не была полностью исследована;
- с непрямыми антикоагулянтами – потенцирование эффекта последних;

- с пероральными гипогликемическими средствами, инсулином – усиление эффекта последних; при одновременном применении данных лекарственных средств следует контролировать уровень глюкозы в плазме крови;
- с антихолинэстеразными средствами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл, лизиноприл) – повышение уровня калия в крови;
- с хинолонами, циметидином – увеличение биодоступности атенолола;
- с лидокаином – уменьшение его выведения (повышение концентрации в плазме крови) и повышение риска токсического действия;
- с такролимусом – повышение концентрации в плазме крови, а с теофиллином – может повышаться, снижаться или оставаться без изменений. Следует тщательно контролировать их концентрацию в плазме крови и при необходимости – скорректировать дозу;
- с хинидином – снижение концентрации последнего в плазме крови, тогда как хинидин может повышать чувствительность пациента к действию нифедипина. При одновременном применении данных лекарственных средств следует контролировать уровень артериального давления и обратить внимание на побочные эффекты нифедипина.

Перед началом лечения и после отмены лекарственного средства следует тщательно контролировать концентрацию хинидина и при необходимости – скорректировать его дозу. Если пациенту, который уже принимает хинидин, начали лечение нифедипином, следует обратить внимание на побочные эффекты нифедипина;

- с хинупристином, далфопристином – может увеличиваться плазменный уровень нифедипина;  
Необходимо с осторожностью назначать  $\beta_1$ -адреноблокатор в комбинации с противоаритмическими средствами I класса (дезопирамид), поскольку кардиодепрессивный эффект может суммироваться.

При одновременном применении с эуфиллином или теофиллином возможно взаимное подавление терапевтических эффектов.

Одновременное применение диуретиков (хлорталидон, входящий в состав лекарственного средства) с препаратами лития уменьшает почечный клиренс лития.

Одновременное применение с глюкокортикостероидами, амфотерицином, фуросемидом способствует увеличению выведения калия.

- с рифампицинином – может сопровождаться снижением концентрации нифедипина в плазме крови и, как следствие, уменьшением его

терапевтического эффекта. В случае появления приступов стенокардии или повышенного артериального давления при одновременном применении нифедипина и рифампицина дозу нифедипина следует увеличить;

- с винкристином – наблюдается уменьшение выведения винкристина;
  - с цефалоспорином – повышение уровня цефалоспоринов в плазме;
  - с циклоспорином, ритонавиром или саквинавиром – увеличение концентрации действия нифедипина (эти лекарственные средства замедляют действие цитохромного фермента CYP3A4). При появлении побочных эффектов нифедипина необходимо снизить его дозу;
  - с метахолином – может меняться ответная реакция бронхов метахолина.
- Лечение нифедипином следует прекратить до проведения неспецифического бронхопровокационного теста с метахолином (по возможности);

Грейпфрутовый сок ингибирует систему цитохрома P450 3A4. Одновременное применение лекарственного средства с употреблением грейпфрутового сока приводит к повышению концентрации нифедипина в плазме крови и пролонгации его эффекта вследствие снижения метаболизма. Это может привести к усилению гипотензивного действия.

*Другие виды взаимодействия.*

Применение нифедипина может вызвать ложно-повышенные спектрофотометрические значения ванилилминдальной кислоты в плазме крови. Однако при определении с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии такого влияния не отмечается.

*Этиловый спирт потенцирует действие лекарственного средства.*

Отказ от табакокурения повышает терапевтический эффект атенолола в результате снижения его метаболизма и повышения уровня лекарственного средства в крови.

## **Особенности применения**

*Лечение лекарственным средством следует проводить под контролем врача.*

Лекарственное средство применять с осторожностью больным с нарушениями функции печени и почек, атриовентрикулярной блокадой I степени, сердечной недостаточностью (NYHA II), нарушением периферического кровообращения (синдром Рейно, облитерирующие заболевания сосудов нижних конечностей), стенокардией Принцметала, нарушениями водно-электролитного баланса, эмфиземой легких, псориазом, депрессией, заболеваниями пищеварительного тракта, сахарным диабетом, гипогликемией; пациентам пожилого возраста.

### *Сердечная недостаточность.*

Лекарственное средство снижает частоту сердечных сокращений. В случае замедления сердечного ритма следует провести коррекцию дозы.

Для поддержания циркуляторной функции при хронической сердечной недостаточности необходима стимуляция симпатической нервной системы. Блокада  $\beta_1$ -рецепторов представляет потенциальную опасность дальнейшего угнетения сократимости миокарда и приводит к более тяжелой сердечной недостаточности.

При первых признаках декомпенсации сердечной недостаточности следует прекратить применение лекарственного средства и обратиться к врачу.

Применять с осторожностью больным с хронической сердечной недостаточностью, которая контролируется препаратами наперстянки и/или диуретики, поскольку препараты наперстянки и атенолол замедляют атриовентрикулярную проводимость.

### *Ишемическая болезнь сердца.*

Лекарственное средство не следует применять, если есть вероятность связи между предыдущим применением и ишемической болью.

Отмену лекарственного средства следует проводить постепенно, поскольку с некоторыми  $\beta_1$ -блокаторами у больных с ишемической болезнью сердца может обостриться стенокардия и в некоторых случаях – ускориться возникновение инфаркта миокарда (синдром отмены). Поэтому таким пациентам прерывать терапию этим лекарственным средством следует с осторожностью и только под наблюдением врача.

У пациентов со стенокардией приступы могут возникать чаще, а их продолжительность и интенсивность могут увеличиваться, особенно в начале лечения. Противопоказано применять пациентам с острым приступом стенокардии.

Даже при отсутствии имеющейся стенокардии отмену лекарственного средства следует проводить под наблюдением врача постепенно, снижая дозу в течение 7–10 дней и ограничивая до минимума физическую нагрузку.

Поскольку ишемическая болезнь сердца общая и может быть непризнанной, целесообразно не прекращать терапию лекарственным средством резко даже у больных, лечившихся по поводу артериальной гипотензии.

При терапии коронарного ангиоспазма в постинфарктном периоде лечение следует начинать через 3–4 недели после инфаркта миокарда и лишь при условии стабилизации коронарного кровообращения.

#### *Артериальная гипертензия и гипотензия.*

При применении лекарственного средства с другими антигипертензивными средствами возможно возникновение постуральной артериальной гипертензии. Следует контролировать уровень артериального давления у пациентов.

Лекарственное средство применять с особой осторожностью пациентам со злокачественной гипертензией и гиповолемией, находящимся на гемодиализе, поскольку может наблюдаться значительное снижение артериального давления вследствие вазодилатации.

Противопоказано назначать лекарственное средство при очень низком артериальном давлении (тяжелая артериальная гипотензия с показателями систолического артериального давления ниже 90 мм рт. ст.), а также при выраженной слабости сердечной деятельности (декомпенсированной сердечной недостаточности).

#### *Одновременное применение блокаторов кальциевых каналов.*

Может привести к брадикардии, повышению диастолического давления (когда  $\beta$ 1-блокаторы применять с верапамилом или дилтиаземом), предсердно-желудочковой блокады, летальному исходу. Пациенты с существующими ранее нарушениями внутрипредсердной проводимости или левожелудочковой дисфункции особенно чувствительны к действию лекарственного средства.

#### *Почечная и печеночная недостаточность.*

При нарушении функции печени и/или почек следует контролировать динамику их функционального состояния, поскольку лекарственное средство может спровоцировать азотемию. Учитывая, что кумулятивный эффект может развиваться при пониженной почечной недостаточности и, если продолжается ухудшение функции почек, лечение лекарственным средством следует прекратить.

Следует периодически определять уровень креатинина у больных с нарушением функции почек.

Применять с осторожностью больным с нарушением функции печени. У больных с нарушением функции печени или прогрессирующей болезнью печени незначительное изменение водно-электролитного баланса может привести к печеночной коме.

Поэтому данное лекарственное средство таким пациентам следует назначать с осторожностью.

#### *Метаболизм и эндокринные нарушения.*

Лекарственное средство применять с осторожностью больным сахарным диабетом из-за возможности маскировки симптомов гипогликемии (тахикардия, головокружение, потоотделение и др.).

В рекомендованных дозах атенолол не потенцирует инсулин-зависимую гипогликемию и, в отличие от неселективных  $\beta_1$ -блокаторов, не задерживает восстановление глюкозы крови до нормального уровня.

Потребность в инсулине для больных сахарным диабетом может быть увеличена, уменьшена или неизменна.

Латентный сахарный диабет может проявиться во время лечения хлорталидоном.

Лекарственное средство применяют с осторожностью при длительном голодании и больших физических нагрузках (возможно возникновение тяжелого гипогликемического состояния). Следует контролировать уровень сахара в плазме крови.

Следует решить вопрос о прекращении лечения лекарственным средством или проведения тщательного мониторинга у пациентов с подозрением на развитие тиреотоксикоза, поскольку  $\beta$ -адреноблокаторы могут маскировать некоторые клинические симптомы гипертиреоза, например тахикардию. Резкое прекращение терапии лекарственным средством может спровоцировать обострение заболевания.

Лекарственное средство не следует применять перед проведением исследований функции паращитовидных желез, поскольку тиазиды уменьшают выведение кальция.

При длительной терапии тиазидами у пациентов наблюдались патологические изменения в паращитовидной железе с гиперкальциемией и гипофосфатемией, однако общих осложнений гиперпаратиреоза, таких как нефролитиаз, атрофия костной ткани, язва желудка, не отмечали.

Любой дефицит хлорида во время терапии тиазидами, как правило, незначителен и не требует специального лечения, за исключением чрезвычайных обстоятельств (например, заболевания печени или почек).

У некоторых пациентов, получающих терапию тиазидами, может наблюдаться гиперурикемия или острая подагра.

Гипотензивные эффекты тиазидов могут быть увеличены у пациентов с постсимплектомией.

В случае возникновения абстинентного синдрома лечение следует восстановить.

#### *Нелеченная феохромоцитома.*

Лекарственное средство нельзя применять пациентам с нелеченной феохромоцитомой. При назначении лекарственного средства больным с феохромоцитомой необходимо заранее назначить блокаторы  $\alpha$ -адренорецепторов для предотвращения развития гипертонического криза.

#### *Водно-электролитный баланс.*

Следует периодически определять уровни электролитов в плазме крови и мочи для выявления возможного электролитного дисбаланса (например, гипонатриемии, гипохлоремического алкалоза и гипокалиемии), контролировать уровень креатинина – особенно это важно для пациентов с неукротимой рвотой или при получении парентеральных жидкостей. Признаки или симптомы водно-электролитного дисбаланса включают сухость во рту, жажду, слабость, летаргию, сонливость, нервозность, боли в мышцах или судороги, мышечную слабость, артериальную гипотензию, олигурию, тахикардию, нарушения со стороны пищеварительного тракта, такие как тошнота и рвота.

Следует периодически определять уровень калия, особенно у пациентов пожилого возраста, у больных, принимающих препараты наперстянки для лечения сердечной недостаточности у пациентов с несбалансированной диетой или у пациентов с жалобами на нарушения со стороны пищеварительного тракта.

Гипокалиемия может развиваться особенно у больных с ускоренным диурезом, при наличии тяжелого цирроза или в течение сопутствующего применения кортикостероидов или адренокортикотропного гормона.

Прием электролитов внутрь может также способствовать развитию гипокалиемии. Гипокалиемия может повышать чувствительность или усилить реакцию сердца на токсическое воздействие препаратов наперстянки (например, усилить чувствительность желудочков).

Гипокалиемию можно устранить или вылечить путем применения калийсодержащих добавок или продуктов питания с повышенным содержанием калия.

Любой дефицит хлорида во время терапии тиазидами, как правило, незначителен и не требует специального лечения за исключением чрезвычайных обстоятельств (например, заболевания печени или почек).

Дилуционная гипонатриемия может возникать у пациентов с отеками в жаркую погоду. Соответствующая терапия состоит в ограничении скорее жидкости, чем соли, за исключением редких случаев, когда гипонатриемия угрожает жизни.

#### *Анестезия и хирургическое вмешательство.*

Перед хирургическим вмешательством с применением общей анестезии может возникнуть необходимость в прекращении приема лекарственного средства. В таких случаях между последней дозой лекарственного средства и анестезией должно пройти 48 часов. Если лечение продолжается, следует проявить осторожность при применении анестезирующих средств – подобрать лекарственное средство для общей анестезии с минимальным отрицательным инотропным действием. Если возникает вагальная доминантность, ее можно устранить атропином (1–2 мг внутривенно).

Однако лекарственное средство следует применять с осторожностью в сочетании со средствами для наркоза из-за ослабления рефлекторной тахикардии и повышении риска артериальной гипотензии.

Обезболивающих средств, которые вызывают угнетение миокарда, лучше избегать.

$\beta_1$ -блокаторы – конкурентоспособные ингибиторы агонистов  $\beta_1$ -рецепторов, и их эффекты на сердце могут полностью измениться при назначении таких средств как добутамин или изопротеренол.

#### *Бронхообструктивный синдром.*

Лекарственное средство не следует применять пациентам с бронхообструктивным синдромом, другими бронхоспастическими заболеваниями и острыми приступами стабильной стенокардии.

Однако поскольку лекарственное средство является селективным  $\beta_1$ -адренорецепторов, его можно применять с осторожностью больным при бронхообструктивном синдроме при отсутствии ответа на лечение или переносимости другой антигипертензивной терапии. Поскольку селективность  $\beta_1$ -адреноблокаторов не является абсолютной, лекарственное средство следует применять в низких возможных дозах и с возможностью применения  $\beta_2$ -адреномиметиков. Если дозировку необходимо увеличить, следует разделить дозу для достижения нижних максимальных уровней лекарственного средства в крови.

У больных, имеющих в анамнезе бронхиальную астму и получающих тиазиды, возможно возникновение реакций гиперчувствительности.

#### *Аллергические реакции.*

Лекарственное средство применять с осторожностью больным с тяжелыми реакциями гиперчувствительности в анамнезе и больным, получающим десенсибилизирующую терапию для снижения адренергического противодействия.

#### *Желудочно-кишечный тракт.*

Лекарственное средство применять с осторожностью больным с имеющимся сильным сужением желудочно-кишечного тракта из-за возможности возникновения обструкционных симптомов. Могут возникать безоары, которые могут потребовать хирургического вмешательства.

В единичных случаях были описаны обструкционные симптомы при отсутствии в анамнезе нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта.

Нельзя применять пациентам с подвздошно-кишечным резервуаром (илеостомой после проктоколэктомии).

#### *Общие нарушения.*

Отдельные эксперименты *in vitro* выявили взаимосвязь между применением антагонистов кальция, в частности, нифедипина, и обратными биохимическими изменениями сперматозоидов, ухудшающих способность последних к оплодотворению.

Применение лекарственного средства может привести к получению ложноположительных результатов при рентгеновском исследовании с использованием бариевого контрастного средства (например, дефекты наполнения интерпретируются как полип) и при спектрофотометрических определении концентрации ванилилмигдалевой кислоты в моче (однако при применении метода высокоэффективной жидкостной хроматографии этот эффект не наблюдается).

При применении лекарственного средства возможна положительная реакция допинг-теста.

Были сообщения об обострении системной волчанки.

При лечении атенололом возможные изменения результатов некоторых лабораторных исследований: повышение уровня липопротеидов, холестерина и калия в сыворотке крови, уровня катехоламинов и продуктов их метаболизма в моче и крови.

Хотя связь между атенололом и депрессией не установлен, лекарственное средство с осторожностью следует применять у этих больных.

Пациентам пожилого возраста атенолол назначают в меньших дозах, особенно при нарушениях функции почек.

Во время лечения следует прекратить употребление алкоголя.

*Вспомогательные вещества.*

Это лекарственное средство содержит соединения натрия. Следует соблюдать осторожность при применении у пациентов, которые применяют натрий-контролируемую диету.

Это лекарственное средство содержит пропиленгликоль – может вызвать симптомы, схожие с возникающими при употреблении алкоголя.

Это лекарственное средство содержит желтый закат FCF (E 110) – может вызывать аллергические реакции.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Во время лечения следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортными средствами или при работе со сложными механизмами, а в случае возникновения головокружения воздержаться от потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

Лекарственное средство противопоказано в период беременности или кормления грудью.

### **Способ применения и дозы**

Лекарственное средство применять взрослым внутрь во время или после еды, не разжевывая, преимущественно всегда в одно и тоже самое время. Доза лекарственного средства и длительность лечения устанавливаются врачом индивидуально. Средняя доза для взрослых составляет 1-2 таблетки в сутки.

### **Дети**

Лекарственное средство не применять детям.

## **Передозировка**

*Симптомы:* клиническая картина зависит от степени интоксикации и проявляется в основном нарушениями со стороны кардиоваскулярной и центральной нервной систем.

Передозировка может привести к повышенной сонливости, головокружения, тошноты, артериальной гипотензии, тахикардии или брадикардии, сердечной недостаточности и кардиогенному шоку. В тяжелых случаях наблюдаются нарушение дыхания, бронхоспазм, рвота, нарушение сознания вплоть до комы, гиповолемия, электролитные нарушения с сердечными аритмиями и мышечными спазмами, аритмии, АВ-блокада II-III степени, острая сердечная недостаточность, гипергликемия, гипогликемия, метаболический ацидоз, гипоксия, коллапс с потерей сознания, кардиогенный шок, сопровождающийся отеком легких, тахикардия; крайне редко - генерализованные судорожные приступы.

*Лечение:* в случае передозировки или при угрожающем снижении частоты сердечных сокращений и/или артериального давления лечение лекарственным средством следует прекратить. В отделениях интенсивной терапии нужно проводить тщательный контроль за показателями жизнедеятельности и при необходимости их корректировать. Необходим постоянный контроль функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем, уровне сахара и электролитов (калий, кальций) в плазме крови, суточный диурез и объем циркулирующей крови.

Кроме промывание желудка, прием адсорбентов, в случае необходимости назначать:

- атропин (0,5–2 мг внутривенно в виде болюса);
- глюкагон: начальная доза 1–10 мг внутривенно (струйно), в дальнейшем – 2–2,5 мг/ч в виде продолжительной инфузии;
- симпатомиметики в зависимости от массы тела и эффекта (допамин, добутамин, изопреналин, оксипреналин или адреналин).

Если медикаментозное лечение брадикардии неэффективно, возможно проведение электрокардиостимуляции.

При артериальной гипотензии – введение плазмы или плазмозаменителей.

Добутамин, через положительное инотропное действие, можно применять для лечения артериальной гипотензии и острой сердечной недостаточности.

Вероятно, указанные дозы будут недостаточными для того, чтобы купировать кардиальные симптомы, связанные с  $\beta$ -адреноблокадой, в случаях значительной передозировки. Поэтому, в случае необходимости доза добутамина может быть увеличена до достижения необходимой реакции соответственного клинического состояния пациента.

При бронхоспазме назначать  $\beta_2$ -симпатомиметики в виде аэрозоля (при недостаточности эффекта также внутривенно) или аминофиллин внутривенно.

При генерализованных судорогах назначать медленное внутривенное введение диазепама.

При значительном диурезе следует поддерживать нормальный баланс жидкости и электролитов в организме.

Поскольку для нифедипина характерна высокая степень связывания с белками плазмы крови и относительно небольшой объем распределения, гемодиализ неэффективен, однако рекомендуется проведение плазмафереза.

### **Побочные реакции**

*Со стороны органов зрения:* нарушение зрения (в т.ч. временная слепота при максимальной концентрации нифедипина в сыворотке крови), временная ишемия сетчатки, уменьшение остроты зрения, уменьшение или увеличение секреции слезной жидкости, конъюнктивит, сухость глаз, ощущение боли в глазах, ксантопсия.

*Со стороны органов слуха и внутреннего уха:* звон в ушах, нарушение равновесия.

*Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения:* носовые кровотечения, заложенность носа, кашель, одышка, стридор, диспноэ, симптомы бронхиальной обструкции; бронхоспазм у больных бронхиальной астмой в анамнезе, инфекции верхних дыхательных путей, кашель и заложенность носа.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* желудочно-кишечные расстройства, запор, диарея, боль в животе, тошнота, отрыжка; стул черного цвета, изжога, нарушения вкуса, диспепсия, метеоризм, сухость во рту, анорексия, гиперплазия десен, рвота, недостаточность гастро-эзофагеального сфинктера, дисфагия, безоар, кишечная непроходимость, язва кишечника, раздражение желудка, спазмы, тромбоз брыжеечных артериальных сосудов, ишемические колиты.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* гепатотоксичность, включая гепатит, внутрипеченочный холестаз, транзиторное повышение активности ферментов печени, желтуха, панкреатит (преимущественно у женщин), нарушение функции печени.

*Со стороны почек и мочевыводящей системы:* полиурия, дизурия, никтурия, гематурия, затруднение мочеиспускания, интерстициальный нефрит.

*Со стороны обмена веществ, метаболизма:* гипогликемия или гипергликемия (особенно у больных сахарным диабетом), нарушение толерантности к углеводам, подагра, увеличение массы тела, безоар.

*Со стороны нервной системы:* головная боль, вертиго, мигрень, головокружение, расстройство координации движений, летаргия, тремор, синкопе, парестезии/дизестезии, гипестезии, сонливость, кратковременная потеря памяти, потеря сознания.

*Со стороны психики:* нарушение сна (бессонница, сонливость, беспокойный сон), тревожность, изменения настроения (в том числе депрессия), ночные кошмары, спутывание сознания, психозы, возбуждение, агрессивность, галлюцинации, ухудшение концентрации внимания, дезориентация, параноидальный синдром.

*Со стороны сердца:* брадикардия, тахикардия, ощущение сердцебиения, ухудшение сердечной недостаточности, нарушение атриовентрикулярной проводимости, стенокардия, приливы, отеки, синдром слабости синусового узла, аритмия, случаи бессимптомной ишемии миокарда, обострение имеющейся ишемии миокарда.

*Со стороны сосудов:* похолодание конечностей, отёк ступней, лодыжек или голеней, вазодилатация, артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, синкопальное состояние, усиление промежуточной хромоты у больных синдромом Рейно, некротизирующий васкулит волчаночноподобный синдром. У пациентов со злокачественной гипертензией и гиповолемией, находящихся на гемодиализе, может наблюдаться значительное снижение артериального давления вследствие вазодилатации.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* изменение показателей формулы крови, тромбоцитопения, агранулоцитоз, лейкопения, пурпура, нейтропения, панцитопения, анемия, апластическая анемия, эозинофилия.

*Со стороны иммунной системы:* реакции гиперчувствительности, в том числе аллергический отек (включая отек гортани), аллергические реакции, анафилактические/анафилктоидные реакции.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* гиперемия, зуд, высыпания, эритематозные высыпания, эритема, крапивница, отек Квинке, дерматит; алопеция, псориазоподобные реакции кожи, обострение псориаза, фоточувствительность, пурпура, токсический эпидермальный некролиз, эксфолиативный дерматит, синдром Лайелла, синдром Стивенса-Джонсона, красная волчанка.

*Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани:* боли в спине, мышечная слабость, мышечные судороги, отек суставов, артралгия, артрит с наличием положительных антиядерных антител, подагра, миалгия.

*Со стороны репродуктивной системы и функции молочных желез:* нарушение либидо, эректильная дисфункция, импотенция, гинекомастия, болезнь Пейрони.

*Исследования:* гиперурикемия, гипонатриемия, гипокалиемия, гипомагниемия, гипохлоремический алкалоз, гипергликемия, глюкозурия, нарушение толерантности к глюкозе, повышение уровня трансаминаз сыворотки крови, билирубина, гиперкальциемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, повышение уровня антинуклеарных антител.

*Общие нарушения:* общая слабость, повышенная утомляемость, недомогание, неспецифическая боль, озноб, повышенное потоотделение, лихорадка, сопровождающееся болью и воспалением горла.

### **Срок годности**

2 года.

### **Условия хранения**

Хранить в недоступном для детей месте в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

### **Упаковка**

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке; по 1 контурной ячейковой упаковке в пачке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).