

## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИННОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА БИСОПРОЛОЛ АВЕКСИМА

**Регистрационный номер:** ЛПГ-002861

**Торговое наименование:**  
БИСОПРОЛОЛ АВЕКСИМА

**Международное непатентованное  
или группировочное наименование:**  
бисопролол

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**Состав:** одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

**действующее вещество:** бисопролола фумарат (в пересчете на 100 % вещества) – 5,0 мг или 10,0 мг; **вспомогательные вещества (ядро):** целлюлоза микрокристаллическая – 50,7 мг или 76,0 мг, лактозы моногидрат – 28,3 мг или 40,0 мг, крахмал кукурузный – 10,0 мг или 15,0 мг, магния стеарат – 1,0 мг или 1,5 мг, кросповидон – 3,0 мг или 4,5 мг, кремния диоксид коллоидный – 2,0 мг или 3,0 мг; **вспомогательные вещества (оболочка):** гипромеллоза – 1,2 мг или 1,8 мг, макрогол 4000 – 0,25 мг или 0,37 мг, титана диоксид – 0,43 мг или 0,65 мг, тальк – 0,12 мг или 0,18 мг.

### Описание

**Таблетки 5 мг:** круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе видны два слоя – ядро почти белого цвета и пленочная оболочка.

**Таблетки 10 мг:** круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе видны два слоя – ядро почти белого цвета и пленочная оболочка.

### Фармакотерапевтическая группа:

бета<sub>1</sub>-адреноблокатор селективный.

**Код АТХ:** C07AB07.

### Фармакологические свойства

#### Фармакодинамика

Селективный бета<sub>1</sub>-адреноблокатор, без собственной симпатомиметической активности, не обладает мембраностабилизирующим действием. Бисопролол в терапевтических дозах обладает незначительным средством к бета<sub>2</sub>-адренорецепторам внутренних органов (поджелудочная железа, скелетные мышцы, гладкая мускулатура периферических артерий, бронхов и матки), а также к бета<sub>2</sub>-адренорецепторам, участвующим в регуляции метаболизма. Следовательно, бисопролол (в отличие от неселективных бета-адреноблокаторов) в целом не влияет на сопротивление дыхательных путей, оказывает менее выраженное влияние на органы, содержащие бета<sub>2</sub>-адренорецепторы, и на углеводный обмен, не вызывает задержки ионов натрия в организме.

Выраженность атерогенного действия бисопролола не отличается от действия пропранолола. В терапевтических дозах бисопролол блокирует бета<sub>1</sub>-адренорецепторы сердца, уменьшает стимуляцию вазового катехоламинами образование цАМФ из АТФ, снижает внутриклеточный уровень кальция, оказывает отрицательное хронотропное, батмо- и не являющееся выраженное инотропное действие. Бисопролол уменьшает частоту сердечных сокращений (ЧСС) в покое и при нагрузке, замедляет атриовентрикулярную проводимость, уменьшает возбудимость миокарда. Снижает сердечный выброс, и незначительной степени снижает ударный объем. Уменьшает потребность миокарда в кислороде, снижает активность ренина плазмы крови.

В начале лечения в первые 24 часа после приема бисопролола общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) несколько увеличивается (в результате реципрокного возрастания активности альфа-адренорецепторов). Через 1-3 суток ОПСС возвращается к исходному. При длительной терапии изначальное повышенное ОПСС снижается. Максимальный гемодинамический эффект достигается через 3-4 часа после приема внутрь. При применении 1 раз в сутки терапевтический эффект бисопролола сохраняется в течение 24 часов благодаря 10-12 часовому периоду полувыведения из плазмы крови.

Бисопролол обладает такими же электрофизиологическими эффектами, как и другие бета-адреноблокаторы. В электрофизиологических исследованиях бисопролол урежал частоту сердечных сокращений, увеличивал время проведения и рефрактерные периоды синусового и атриовентрикулярного узлов. Отмечается удлинение интервала RR и PQ, а также корригированного интервала QT (QTc) на ЭКГ (в пределах нормальных значений).

Бисопролол оказывает антигипертензивное, антиаритмическое и антиангинальное действие. Механизм антигипертензивного действия бисопролола изучен не полностью. Антигипертензивный эффект может быть связан с уменьшением минутного объема крови, симпатической стимуляцией периферических сосудов, снижением содержания ренина в плазме крови и активности ренин-ангиотензиновой системы (имеет большое значение для пациентов с исходной гиперсекрецией ренина), восстановлением чувствительности барорецепторов дуги аорты в ответ на снижение артериального давления (АД) и влиянием на центральную нервную систему (ЦНС). При артериальной гипертензии эффект наступает через 2-5 дней, мак-

симальное снижение АД достигается, как правило, через 2 недели после начала лечения.

Антиангинальный эффект обусловлен уменьшением потребности миокарда в кислороде в результате урежения ЧСС, незначительного снижения сократимости, удлинения диастолы, улучшением перфузии миокарда. При однократном применении у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) без признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН) бисопролол снижает ЧСС, ударный объем сердца и, как следствие, уменьшает фракцию выброса и потребность миокарда в кислороде. Антиаритмический эффект обусловлен устранением аритмогенных факторов (тахикардии, повышенной активности симпатической нервной системы, увеличенного содержания цАМФ, артериальной гипертензии), уменьшением скорости спонтанного возбуждения синусового и эктопического водителей ритма и замедлением атриовентрикулярного проведения (преимущественно в антеградном и, в меньшей степени, в ретроградном направлениях) через атриовентрикулярный узел) и по дополнительным путям.

### Фармакокинетика

#### Всасывание

Бисопролол почти полностью (более 90 %) всасывается из желудочно-кишечного тракта. Его биодоступность вследствие незначительной метаболизации «при первом прохождении» через печень (на уровне примерно 10%) составляет около 90%. Его биодоступность вследствие незначительной метаболизации «при первом прохождении» через печень (на уровне примерно 10%) составляет около 90% после приема внутрь. Прием пищи не влияет на биодоступность. Бисопролол демонстрирует линейную кинетику, причем его концентрации в плазме крови пропорциональны принятой дозе в диапазоне от 5 до 20 мг. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2-3 часа.

#### Распределение

Бисопролол распределяется довольно широко. Объем распределения составляет 3,5 л/кг. Связь с белками плазмы крови достигает примерно 30%.

#### Метаболизм

Метаболизируется по окислительному пути без последующей конъюгации. Все метаболиты полярны (водорастворимы) и выводятся почками. Основные метаболиты, обнаруживаемые в плазме крови и моче, не проявляют фармакологической активности. Данные, полученные в результате экспериментов с микросомами печени человека *in vitro*, показывают, что бисопролол метаболизируется в первую очередь с помощью изофермента CYP3A4 (около 95%), а изофермент CYP2D6 играет лишь незначительную роль.

### Выведение

Клиренс бисопролола определяется равновесием между выведением почками в неизменном виде (около 50%) и метаболизмом в печени (около 50%) до метаболитов, которые также выводятся почками. Общий клиренс составляет 15 л/час. Период полувыведения – 10-12 часов. Отсутствует информация о фармакокинетике бисопролола у пациентов с ХСН и одновременным нарушением функции печени или почек.

#### Нарушение функции почек

В исследовании у пациентов с почечной недостаточностью (средний клиренс креатинина [КК] 28 мл/мин) было показано, что снижение КК сопровождается увеличением Smax, AUC (площадь под кривой «концентрация-время») и T<sub>1/2</sub> бисопролола. Поскольку клиренс бисопролола в равной степени осуществляется почками и печенью, существенной кумуляции бисопролола у пациентов с легкой и умеренной степенью почечной недостаточности не отмечается. В случае тяжелой почечной недостаточности (КК < 20 мл/мин) кумуляция может происходить и доза препарата не должна превышать 10 мг в сутки.

#### Нарушение функции печени

У пациентов с циррозом печени отмечается высокая вариабельность и значительное замедление элиминации по сравнению со здоровыми людьми (T<sub>1/2</sub> бисопролола составляет от 8,3 до 21,7 часов). Клинически значимые различия фармакокинетики между пациентами с нормальной и нарушенной функцией печени не выявлены. В случае выраженной печеночной недостаточности кумуляция может происходить и доза препарата не должна превышать 10 мг в сутки.

#### Хроническая сердечная недостаточность

У пациентов с ХСН II функционального класса по классификации NYHA были отмечены более высокое содержание бисопролола в плазме крови и увеличенный период полувыведения по сравнению со здоровыми добровольцами. Максимальная концентрация бисопролола в плазме крови в равновесном состоянии составляет 64±21 нг/мл при суточной дозе 10 мг; период полувыведения составляет 17±5 часов. Фармакокинетика бисопролола у пациентов с ХСН и сопутствующим нарушением функции печени или почек не изучалась.

#### Пожилые возраст

У пациентов пожилого возраста отмечается незначительное увеличение некоторых фармакокинетических показателей (T<sub>1/2</sub>, AUC, Smax) бисопролола по сравнению с молодыми пациентами, предположительно в связи с возрастным снижением почечного клиренса.

Однако эти различия не являются клинически значимыми и не требуют коррекции дозы бисопролола.

### Показания к применению

- Артериальная гипертензия.
- Ишемическая болезнь сердца (ИБС): профилактика приступов стабильной стенокардии.
- Хроническая сердечная недостаточность (ХСН).

### Противопоказания

- повышенная чувствительность к бисопрололу или к любому из вспомогательных веществ (см. раздел «Состав»);
- острая сердечная недостаточность или ХСН в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии;
- кардиогенный шок;
- атриовентрикулярная блокада (AV) II-III степени, без электрокардиостимулятора;
- синдром слабости синусового узла; синоатриальная блокада;
- выраженная брадикардия (ЧСС менее 60 уд./мин.) до начала терапии;
- выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм рт.ст.);
- тяжелые формы бронхиальной астмы;
- выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно;
- метаболический ацидоз;
- феохромоцитомы (без одновременного применения α-адреноблокаторов);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- непереносимость лактозы, недостаточность лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

### Осторожность

Проведение десенсибилизирующей терапии, стенокардия Принцметала, гипертиреоз, сахарный диабет 1 типа и сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови, AV блокада I степени, выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин), выраженные нарушения функции печени, псориаз, рестриктивная кардиомиопатия, врожденные пороки сердца или порок клапана сердца с выраженными гемодинамическими нарушениями, ХСН с инфарктом миокарда в течение последних 3 месяцев, нарушения периферического артериального кровообращения легкой и умеренной степени, тяжелые формы хронической обструктивной болезни легких, нетяжелые формы бронхиальной астмы, бронхоспазм (в анамнезе), аллергические реакции (в анамнезе), обширные хирургические вмешательства и общая анестезия,

строгая диета, депрессия (в том числе в анамнезе), пожилой возраст, беременность, период грудного вскармливания.

### Применение при беременности и в период грудного вскармливания

**Беременность**  
Фармакологические эффекты бисопролола могут оказать неблагоприятное воздействие на течение беременности и организм плода/новорожденного. В целом, бета-адреноблокаторы снижают кровоток в плаценте, что может приводить к задержке роста плода, внутриутробной гибели плода или преждевременным родам. У плода и новорожденного могут развиваться нежелательные явления (например, гипогликемия и брадикардия). При необходимости лечения бета-адреноблокаторами предпочтение следует отдавать селективным бета<sub>1</sub>-адреноблокаторам. При беременности бисопролол следует применять только в случае абсолютной необходимости, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск развития побочных эффектов у плода и/или новорожденного. Следует отслеживать кровоток в плаценте и матке, а также наблюдать за ростом и развитием будущего ребенка. В случае появления нежелательных явлений (в отношении беременности и/или плода) рекомендуется применять альтернативные методы терапии.

Следует тщательно обследовать новорожденного после родов. В первые три дня жизни у новорожденного могут возникнуть симптомы брадикардии и гипогликемии.

#### Период грудного вскармливания

По данным доклинических исследований бисопролол и/или его метаболиты проникают в молоко лактирующей крысы. Данные о выделении бисопролола в грудное молоко нет. Поэтому прием бисопролола не рекомендуется женщинам в период грудного вскармливания. Если прием бисопролола в период лактации необходим, грудное вскармливание следует прекратить.

#### Способ применения и дозы

Таблетки препарата бисопролол следует принимать один раз в сутки утром с небольшим количеством жидкости, независимо от времени приема пищи. Таблетки не следует разжевывать или растирать в порошок.

#### Артериальная гипертензия и стабильная стенокардия

Во всех случаях режим приема и дозу подбирает врач каждому пациенту индивидуально, в частности, учитывая ЧСС и состояние пациента. Обычно начальная доза составляет 5 мг 1 раз в сутки. При необходимости дозу можно увеличить до 10 мг 1 раз в сутки. При лечении артериальной гипертен-

зии и стабильной стенокардии максимально рекомендованная доза составляет 20 мг 1 раз/сут.

### Хроническая сердечная недостаточность

Стандартная схема лечения ХСН включает применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (в случае непереносимости ингибиторов АПФ), бета-адреноблокаторов, диуретиков и, факultatively, сердечных гликозидов. Начало лечения ХСН бисопрололом требует обязательного проведения специальной фазы титрования и регулярного врачебного контроля.

Предварительным условием для лечения бисопрололом является стабильная хроническая сердечная недостаточность без признаков обострения. Лечение ХСН бисопрололом начинают применять только в соответствии со следующей схемой титрования. При этом может потребоваться индивидуальная адаптация в зависимости от того, насколько хорошо пациент переносит назначенную дозу, т.е. дозу можно увеличивать только в том случае, если предыдущая доза хорошо переносилась. Для обеспечения соответствующего процесса титрования на начальных этапах лечения рекомендуется применять бисопролол в лекарственной форме: таблетки по 2,5 мг. Рекомендуемая начальная доза составляет 1,25 мг один раз в день в зависимости от индивидуальной переносимости дозу следует постепенно повышать до 2,5 мг, 3,75 мг, 5 мг, 7,5 мг и 10 мг 1 раз в день. Каждое последующее увеличение дозы должно осуществляться не менее чем через две недели. Если увеличение дозы препарата плохо переносится пациентом, возможно снижение дозы.

Максимальная рекомендованная доза при ХСН составляет 10 мг бисопролола 1 раз в день.

Во время титрования рекомендуется регулярный контроль АД, ЧСС и степени выраженности симптомов ХСН. Усугубление симптомов течения ХСН возможно уже с первого дня применения препарата. Если пациент плохо переносит максимально рекомендованную дозу препарата, возможно постепенное снижение дозы.

Во время фазы титрования или после нее может возникнуть временное ухудшение течения ХСН, артериальная гипотензия или брадикардия. В этом случае рекомендуется, прежде всего, провести коррекцию доз препаратов сопутствующей терапии. Также может потребоваться временное снижение дозы бисопролола или его отмена.

После стабилизации состояния пациента следует провести повторное титрование дозы, либо продолжить лечение.

### Продолжительность лечения при всех показанных к применению препарата бисопролол

Лечение препаратом бисопролол обычно является долговременной терапией. **Особые группы пациентов**

**Нарушение функции почек или печени:**

- При нарушении функции печени или почек легкой или умеренной степени обычно не требуется корректировать дозу.
- При выраженных нарушениях функции почек (КК менее 20 мл/мин.) и у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени максимальная суточная доза составляет 10 мг. Увеличение дозы у таких больных должно осуществляться с особой осторожностью.

#### Пожилые пациенты:

Коррекции дозы не требуется.

#### Дети:

Так как нет достаточного количества данных по применению препарата бисопролол у детей, не рекомендуется назначать препарат детям до 18 лет. К настоящему времени недостаточно данных относительно применения бисопролола у пациентов с ХСН в сочетании с сахарным диабетом I типа, выраженными нарушениями функции почек и/или печени, рестриктивной кардиомиопатией, врожденными пороками сердца или пороком клапана сердца с выраженными гемодинамическими нарушениями. Также до сих пор не было получено достаточных данных относительно пациентов с ХСН с инфарктом миокарда в течение последних 3 месяцев.

### Побочное действие

*Частота побочных реакций, приведенных ниже, определялась соответствующим образом:*

- очень часто ≥ 1/10;  
- часто ≥ 1/100, < 1/10;  
- нечасто ≥ 1/1000, < 1/1000;  
- редко ≥ 1/10 000, < 1/10 000;  
- очень редко < 1/10 000.

#### Нарушения психики

Нечасто: депрессия, бессонница.  
Редко: галлюцинации, ночные кошмары.  
**Нарушения со стороны нервной системы**  
Часто – головокружение\*, головная боль\*.

Редко: потеря сознания.  
**Нарушения со стороны органа зрения**  
Редко: уменьшение слезотечения (следует учитывать при ношении контактных линз).  
Очень редко: конъюнктивит.  
**Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения**  
Редко: нарушения слуха.

