ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Бисопролол

Регистрационный номер: ЛП-002491
Торговое наименование: Бисопролол
Международное непатентованное наименование: бисопролол
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Состав
Состав на одну таблетку:
дозировка 2,5 мг:
действующее вещество: бисопролола фумарат 2,5 мг;
вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-102), крахмал кукурузный, кроскармеллоза натрия, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный;
состав оболочки: Опадрай II желтый 85F220035 (поливиниловый спирт, титана диоксид (Е 171), макрогол, тальк, краситель железа оксид желтый (Е 172));
дозировка 5 мг:
действующее вещество: бисопролола фумарат 5 мг;
вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-102), крахмал кукурузный, кроскармеллоза натрия, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный;
состав оболочки: Опадрай II желтый 85F220023 (поливиниловый спирт, макрогол, титана диоксид (Е 171), тальк, краситель железа оксид желтый (Е 172), краситель железа оксид черный (Е 172));
дозировка 10 мг:
действующее вещество: бисопролола фумарат 10 мг;
вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-102), крахмал кукурузный, кроскармеллоза натрия, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный;
состав оболочки: Опадрай II белый 85F28751 (поливиниловый спирт, титана диоксид (Е 171), макрогол, тальк).

Описание
Дозировка 2,5 мг: круглые двояковыпуклые таблетки с риской и фаской, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого цвета. На поперечном разрезе ядро от белого до желтовато-белого цвета.
Дозировка 5 мг: круглые двояковыпуклые таблетки с риской и фаской, покрытые пленочной оболочкой от желтого до темно-желтого цвета. На поперечном разрезе ядро от белого до желтовато-белого цвета.
Дозировка 10 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе ядро от белого до желтовато-белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: бета1-адреноблокатор селективный

Код АТХ: C07AB07

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Селективный бета$_1$-адреноблокатор, без собственной симпатомиметической активности, не обладает мембраностабилизирующим действием.
Бисопролол в терапевтических дозах обладает незначительным сродством к бета$_2$-адренорецепторам внутренних органов (поджелудочная железа, скелетные мышцы, гладкая мускулатура периферических артерий, бронхов и матки), а также к бета$_2$-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$_2$-адренорецепторы, и на углеводный обмен, не вызывает задержки ионов натрия в организме. Выраженность атерогенного действия бисопролола не отличается от действия пропранолола. При увеличении дозы выше терапевтической бисопролол теряет селективность и оказывает бета$_2$-адреноблокирующее действие.
В терапевтических дозах бисопролол блокирует бета$_1$-адренорецепторы сердца, уменьшает стимулированное катехоламинами образование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) из аденозинтрифосфата (АТФ), снижает внутриклеточный ток ионов кальция (Ca^{2+}), оказывает отрицательное хроно-, дромо-, батмо- и инотропное действие. Бисопролол уменьшает частоту сердечных сокращений (ЧСС) в покое и при нагрузке, замедляет атриовентрикулярную (AV) проводимость, уменьшает возбудимость миокарда. Снижает сердечный выброс, в незначительной степени снижает ударный объем, повышает давление в правом предсердии и давление заклинивания легочной артерии в покое и при нагрузке. 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 изначально 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 ЧСС, увеличивал время проведения и рефрактерные периоды синоатриального и AV узлов. Отмечается удлинение интервалов RR и PQ, а также корригированного интервала QT (qt_c) на ЭКГ (в пределах нормальных значений).
Бисопролол оказывает антигипертензивное, антиангинальное и антиаритмическое действие.
Механизм антигипертензивного действия бисопролола изучен не полностью. Антигипертензивный эффект может быть связан с уменьшением минутного объема крови, симпатической стимуляции 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, максимальное 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, удлинением диастолы, улучшением перфузии миокарда. При однократном применении у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) без признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН) бисопролол снижает ЧСС, ударный объём 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 синусного и эктопического водителей ритма и замедлением AV проведения (преимущественно в антеградном и, в меньшей степени, в ретроградном направлениях через AV узел) и по дополнительным путям.
В клинических исследованиях у пациентов со стабильной ХСН III-IV функционального класса по классификации NYHA (фракция выброса левого желудочка < 35 %) применение бисопролола приводило к снижению общей смертности, внезапной смерти и уменьшению числа эпизодов декомпенсации ХСН, требующих госпитализации. Также отмечалось уменьшение функционального класса ХСН по классификации NYHA.
Фармакокинетика
Всасывание. Бисопролол почти полностью (> 90 %) всасывается из желудочно-кишечного тракта. Его биодоступность вследствие незначительной метаболизации при «первичном прохождении» через печень (на уровне примерно 10-15 %) составляет примерно 85-90 % после приема внутрь. Прием пищи не влияет на биодоступность бисопролола. Бисопролол демонстрирует линейную кинетику, причем его концентрации в плазме крови пропорциональны введенной дозе в диапазоне доз 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 35 %; захват бисопролола клетками крови не наблюдается.
Метаболизм. Бисопролол метаболизируется по окислительному пути без последующей конъюгации. Все метаболиты обладают сильной полярностью 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 небольшую роль.
Выведение. Клиренс бисопролола определяется равновесием между выведением его через почки в виде неизмененного вещества (около 50 %) и окислением в печени (около 50 %) до метаболитов, которые затем также выводятся почками. Общий клиренс бисопролола составляет 15,6±3,2 л/ч, причем почечный клиренс равен 9,6±1,6 л/ч. Период полувыведения ($T_{1/2}$) бисопролола составляет 10-12 часов.
Поскольку выведение имеет место в почках и в печени в равной степени, пациентам с нарушением функции печени или с почечной недостаточностью коррекции дозы не требуется. Фармакокинетика бисопролола линейна и не зависит от возраста.
Фармакокинетика у особых групп пациентов
Нарушения функции почек
В исследовании у пациентов с почечной недостаточностью (средний клиренс креатинина [КК] 28 мл/мин) было показано, что снижение КК сопровождается увеличением C_{max}, AUC (площадь под кривой «концентрация-время») и $T_{1/2}$ бисопролола. Поскольку клиренс бисопролола в равной степени осуществляется почками и печенью, существенной кумуляции бисопролола у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью не отмечается.
Нарушения функции печени
У пациентов с циррозом печени отмечается высокая вариабельность и значительное замедление элиминации по сравнению со здоровыми людьми ($T_{1/2}$ бисопролола составляет от 8,3 до 21,7 часов). Клинически значимые различия фармакокинетики между пациентами с нормальной и нарушенной функцией печени не выявлены.
Хроническая сердечная недостаточность
У пациентов с ХСН III функционального класса по классификации NYHA были отмечены более высокое содержание бисопролола в плазме крови и увеличенный $T_{1/2}$ по сравнению со здоровыми добровольцами. Максимальная концентрация бисопролола в плазме крови в равновесном состоянии составляет 64±21 нг/мл при суточной дозе 10 мг; $T_{1/2}$ составляет 17±5 часов. Фармакокинетика бисопролола у пациентов с ХСН и сопутствующим нарушением функции печени или почек не изучалась.
Пациенты пожилого возраста
У пациентов пожилого возраста отмечается незначительное увеличение некоторых фармакокинетических показателей ($T_{1/2}$, AUC, C_{max}) 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;
– ИБС: стабильная стенокардия;
– ХСН.

Противопоказания
– гиперчувствительность к бисопрололу или к любому из вспомогательных веществ;
– острая сердечная недостаточность;
– ХСН в стадии декомпенсации, требующая внутривенного введения инотропным препаратов;
– кардиогенный шок;
– выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм рт.ст.);
– выраженная брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин) до начала терапии;
– AV блокада II и III степени у пациентов без электрокардиостимулятора;
– синдром слабости синусового узла;
– синоатриальная блокада;
– тяжелые формы бронхиальной астмы;
– выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно;
– феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов);
– метаболический ацидоз;
– возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью
AV блокада I степени; вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала); тиреотоксикоз; сахарный диабет I типа и сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови; выраженная почечная недостаточность (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 (ХОБЛ); нетяжелые формы бронхиальной астмы; бронхоспазм (в анамнезе); аллергические реакции (в анамнезе); проведение десенсибилизирующей терапии; обширные хирургические вмешательства и общая анестезия; строгая диета; беременность и 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$_1$-адреноблокаторам.
При беременности бисопролол следует применению только в случае абсолютной необходимости, если ожидаемая польза для матери превышает возможных 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 возникать симптомы брадикардии и гипогликемии.
Период грудного вскармливания
По данным доклинических исследований бисопролол и/или его метаболиты проникают в молоко лактирующих крыс. Данных 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
Бисопролол принимают внутрь один раз в сутки с небольшим количеством воды, независимо от времени приема пищи. Таблетки не следует разжевывать или растирать в порошок.
Во всех случаях режим приема и дозу подбирает врач каждому пациенту индивидуально, в частности, учитывая ЧСС и состояние пациента.
При *артериальной гипертензии и ИБС* бисопролол назначают по 5 мг 1 раз/сут. При необходимости дозу увеличивают до 10 мг 1 раз/сут.
При лечении артериальной гипертензии и стенокардии максимальная суточная доза составляет 20 мг 1 раз/сут.
Хроническая сердечная недостаточность
Стандартная схема лечения ХСН включает применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (в случае непереносимости ингибиторов АПФ), бета-адреноблокаторов, диуретиков и, факультативно, сердечных гликозидов. Начало лечения ХСН биосопрололом требует обязательного проведения специальной фазы титрования и регулярного врачебного контроля.
Предварительным условием для лечения биосопрололом является стабильная ХСН без признаков обострения.
Лечение ХСН биосопрололом начинается в соответствии со следующей схемой титрования. При этом может потребоваться индивидуальная адаптация в зависимости от того, насколько хорошо пациент переносит назначенную дозу, то есть дозу можно увеличивать только в том случае, если предыдущая доза хорошо переносилась.
Для обеспечения нижеприведенного режима дозирования препарата при ХСН возможно применение бисопролола в таблетках по 2,5 мг с риской.
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 (1½ таблетки по 2,5 мг), 7,5 мг (3 таблетки по 2,5 мг) и 10 мг 1 раз в день. Для дозировок 2,5 мг, 3,75 мг и 10 мг каждое последующее увеличение дозы должно осуществляться не менее, чем через 2 недели. Для дозировок 5 мг и 7,5 мг каждое последующее увеличение дозы должно осуществляться не ранее, чем через 4 недели.
Если увеличение дозы препарата плохо переносится пациентом, возможно снижение дозы.
Максимальная рекомендованная доза при ХСН составляет 10 мг препарата 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 могут возникнуть временное ухудшение течения ХСН, артериальная гипертензия 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.
Особые группы пациентов
Нарушение функции почек или печени
– при нарушении функции печени или почек легкой, или умеренной степени обычно не требуется корректировать дозу;
– при тяжелых 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.
К настоящему времени недостаточно данных относительно применения бисопролола у пациентов с ХСН, сопряженной с сахарным диабетом 1 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 эффектов классифицирована в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: очень часто (≥ 1/10), часто (от ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100), редко (от ≥ 1/10000 до < 1/1000), очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным).
Нарушения психики: нечасто — нарушение сна, депрессия; редко — галлюцинации, ночные кошмары.
Нарушения со стороны нервной системы: часто — головокружение, головная боль (у пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией особенно часто данные симптомы появляются в начале курса лечения. Обычно эти явления носят легкий характер и проходят, как правило, в течение 1-2 недель после начала лечения); редко — потеря сознания.
Нарушения со стороны органа зрения: редко — уменьшение слезоотделения (следует учитывать при ношении контактных линз); очень редко — конъюнктивит.
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: редко — нарушение слуха.
Нарушения со стороны сердца: очень часто — брадикардия (у пациентов с ХСН); часто — усугубление симптомов ХСН (у пациентов с ХСН); нечасто — нарушение AV проводимости, усугубление симптомов ХСН (у пациентов с гипертонией или

стенокардией), брадикардия (у пациентов с гипертонией или стенокардией).
Нарушения со стороны сосудов: часто — ощущение холода или онемения в конечностях, артериальная гипотензия, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью; нечасто — ортостатическая гипотензия.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто — бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой или обструктивными заболеваниями дыхательных путей в анамнезе; редко — аллергический ринит.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто — тошнота, рвота, диарея, запор.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко — гепатит.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: редко — реакции гиперчувствительности (такие как кожный зуд, гиперемия кожных покровов, кожная сыпь); очень редко: алопеция. Бета-адреноблокаторы могут вызвать обострение или ухудшение течения псориаза, либо вызывать псориазоподобные высыпания.
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто — мышечная слабость, судороги.
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: редко — нарушение потенции.
Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто — астения (у пациентов с ХСН), повышенная утомляемость; нечасто — астения (у пациентов с гипертонией или стенокардией).
Лабораторные и инструментальные данные: редко — повышение активности «печеночных» трансаминаз: аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) в крови, повышение концентрации триглицеридов в крови.

Передозировка
Симптомы: аритмия, желудочковая экстрасистолия, выраженная брадикардия, AV блокада, выраженное снижение АД, острая сердечная недостаточность, гипогликемия, акроцианоз, затруднение дыхания, бронхоспазм, головокружение, обморок, судороги.
Чувствительность к однократному приему высокой дозы бисопролола сильно варьирует среди отдельных пациентов и, вероятно, пациенты с ХСН обладают высокой чувствительностью.
Лечение: при возникновении передозировки, прежде всего надо прекратить прием препарата, провести промывание желудка, назначить адсорбирующие средства, провести симптоматическую терапию.
При выраженной брадикардии — внутривенное введение атропина. Если эффект недостаточный, с осторожностью можно ввести средство, обладающее положительным хронотропным действием. Иногда может потребоваться временная постановка электрокардиостимулятора.
При выраженном снижении АД — внутривенное введение плазмозамещающих растворов и вазопрессоров. Может быть эффективным внутривенное введение глюкагона.
При гипогликемии может быть показано внутривенное введение декстрозы (глюкозы).
При AV блокаде: пациенты должны находиться под постоянным наблюдением, и получать лечение бета-адреномиметиками, такими как эпинефрин. В случае необходимости — постановка электрокардиостимулятора.
При обострении течения ХСН — внутривенное введение диуретиков, препаратов с положительным инотропным эффектом, а также вазодилататоров.
При бронхоспазме — назначение бронходилататоров, в том числе бета$_2$-адреномиметиков и/или аминофиллина.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами
<u>*Нерекомендуемые комбинации*</u>
Лечение ХСН
Антиаритмические средства I класса
Антиаритмические препараты I класса (например, хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон) при одновременном применении с бисопрололом могут снижать AV проводимость и снижать сократительную способность сердца.
Все показания к применению биспоролола:
Верапамил и дилтиазем
Недигидропиридиновые блокаторы «медленных» кальциевых каналов (БМКК), такие как верапамил и, в меньшей степени, дилтиазем, при одновременном применении с бисопрололом могут приводить к снижению сократительной способности миокарда и нарушению AV проводимости, остановки сердца и сердечной недостаточности. В частности, внутривенное введение верапамила пациентам, принимающим бета-адреноблокаторы, может привести к выраженной артериальной гипотензии и AV блокаде.
Гипотензивные средства центрального действия
Одновременное применение бисопролола с гипотензивными средствами центрального действия (такими как клонидин, метилдопа, моксонидин, рилменидин) может привести к ухудшению течения сердечной недостаточности за счет снижения центрального симпатического тонуса (урежение ЧСС, снижение сердечного выброса, периферическая вазодилатация).
Резкая отмена гипотензивных препаратов центрального действия, особенно до отмены бета-адреноблокаторов может увеличить риск развития «рикошетной» артериальной гипертензии (синдрома «отмены»). У пациентов, одновременно принимающих бисопролол и клонидин, в случае необходимости прекращения терапии бисопролол следует отменить за несколько дней до прекращения приема клонидина. Если предполагается замена клонидина на бисопролол, то следует назначать бета-адреноблокатор через несколько дней после отмены клонидина.
Метилдопа повышает риск развития или усугубления брадикардии, AV блокады, остановки сердца и сердечной недостаточности.
Финголимод
Финголимод может усилить отрицательный хронотропный эффект бета-адреноблокаторов и привести к выраженной брадикардии. Одновременное применение финголимода и бисопролола не рекомендуется. В случае необходимости одновременного применения указанных препаратов требуется тщательное наблюдение за состоянием пациента. Рекомендуется начинать комбинированную терапию в условиях стационара и осуществлять соответствующий мониторинг (показан длительный контроль ЧСС, по меньшей мере, до утра следующего дня после первого одновременного приема финголимода и бета-адреноблокатора).
<u>*Комбинации, требующие особой осторожности*</u>
Лечение артериальной гипертензии и стабильной стенокардии:
Антиаритмические средства I класса
Антиаритмические препараты I класса (например, хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон) при одновременном применении с бисопрололом могут замедлять AV проводимость и снижать сократительную способность сердца.
Все показания к применению бисопролола:
Антиаритмические средства III класса
Антиаритмические средства III класса (например, амиодарон) могут усиливать нарушение AV проводимости. Амиодарон и другие антиаритмические средства повышают риск развития или усугубления брадикардии, остановки сердца и сердечной недостаточности.
Блокаторы «медленных» кальциевых каналов (БМКК) — производные дигидропиридина
БМКК — производные дигидропиридина (например, нифедипин, фелодипин, амлодипин) при одновременном применении с бисопрололом могут увеличивать риск развития артериальной гипотензии. У пациентов с ХСН нельзя исключить риск дальнейшего ухудшения сократительной функции сердца. Нифедипин может приводить к значительному снижению АД.
Препараты, снижающие артериальное давление
Гипотензивные препараты (диуретики, клонидин и др.), также как и другие лекарственные средства с возможным антигипертензивным эффектом (например, трициклические антидепрессанты, барбитураты, фенотиазины) могут усиливать антигипертензивный эффект бисопролола и привести к чрезмерному снижению АД.
Бета-адреноблокаторы для местного применения
Действие бета-адреноблокаторов для местного применения (например, глазных капель для лечения глаукомы) может усиливать системные эффекты бисопролола (снижение АД, урежение ЧСС).
Холиномиметики
Холиномиметики (парасимпатомиметики) при одновременном применении с бисопрололом могут усиливать нарушения AV проводимости и увеличивать риск развития брадикардии.
Гипогликемические лекарственные средства
Гипогликемическое действие инсулина или гипогликемических средств для приема внутрь может усиливаться. Признаки гипогликемии — в частности тахикардия — могут маскироваться или подавляться. Подобные взаимодействия более вероятны при применении неселективных бета-адреноблокаторов.
Средства для общей анестезии
Средства для ингаляционного наркоза могут увеличивать риск кардиодепрессивного действия. Отмечается уменьшение рефлекторной тахикардии, увеличение риска возникновения брадиаритмий и выраженной артериальной гипотензии.
Сердечные гликозиды
Сердечные гликозиды при одновременном применении с бисопрололом могут приводить к увеличению времени проведения импульса, и таким образом, к развитию брадикардии. Сердечные гликозиды повышают риск развития AV блокады, остановки сердца и сердечной недостаточности.
Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)
НПВП могут снижать антигипертензивный эффект бисопролола (посредством задержки ионов натрия и блокады синтеза простагландина почками).
Симпатомиметики
Одновременное применение бисопролола с бета-адреномиметиками (такими как изопреналин или добутамин) может приводить к снижению эффекта обоих препаратов.
Совместное применение бисопролола с адреномиметиками, влияющими на бета- и альфа-адренорецепторы (такими как эпинефрин [адреналин]) может усиливать вазоконстрикторные эффекты, возникающие вследствие стимуляции альфа-адренорецепторов, и приводить к развитию артериальной гипертензии или утяжелению перемежающейся хромоты. Подобные взаимодействия более вероятны при применении неселективных бета-адреноблокаторов.
Описаны случаи развития выраженной артериальной гипертензии при одновременном применении бета-адреноблокаторов с альфа-адреномиметиками, включая препараты для местного применения (например, противоконгестивные средства в форме капель назальных).
<u>*Комбинации, которые следует принимать во внимание*</u>
Мефлохин
Мефлохин при одновременном применении с бисопрололом может увеличивать риск развития брадикардии.
Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО)
Ингибиторы МАО (за исключением ингибиторов МАО В) могут усиливать антигипертензивный эффект бета-адреноблокаторов. Одновременное применение также может привести к развитию гипертонического криза. Перерыв в лечении между отменой ингибиторов МАО и назначением бисопролола должен составлять не менее 14 дней.
Алкалоиды спорыньи
Негидрированные алкалоиды спорыньи повышают риск развития нарушений периферического кровообращения при приеме бета-адреноблокаторов. Эрготамин повышает риск развития нарушения периферического кровообращения.
Фармакокинетические взаимодействия
Рифампицин увеличивает метаболический клиренс и укорачивает $T_{1/2}$ бисопролола. Обычно коррекция дозы не требуется.
Следует соблюдать осторожность при одновременном применении бисопролола с индукторами изоферментов микросомального окисления печени.
Возможно увеличение концентрации бисопролола в плазме крови при одновременном применении с ингибиторами изофермента CYP3A4 и ее снижение при одновременном применении с индукторами CYP3A4. Бисопролол может увеличивать концентрацию в плазме крови препаратов, метаболизирующихся с участием изофермента CYP3A4 и, возможно, CYP2D6.
В фармакокинетических исследованиях не выявлены взаимодействия бисопролола с тиазидными диуретиками, дигоксином и циметидином. Бисопролол не влияет на протромбиновое время у пациентов, получающих стабильную дозу варфарина.

Особые указания
Прекращение терапии и «синдром «отмены»
Не следует резко прерывать лечение бисопрололом или менять рекомендованную дозу без предварительной консультации с врачом, так как это может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС (отмечалось утяжеление приступов стенокардии, развитие инфаркта миокарда и возникновение желудочковых аритмий у пациентов с ИБС при внезапном прекращении приема бета-адреноблокаторов). Если прекращение лечения необходимо, то дозу бисопролола следует снижать постепенно. В случае значительного утяжеления стенокардии или развития острого коронарного синдрома следует временно возобновить прием бисопролола.
Заболевания, при которых необходимо с осторожностью применять препарат
Бисопролол следует применять с осторожностью в следующих случаях: тяжелые формы ХОБЛ и нетяжелые формы бронхиальной астмы; сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови: бисопролол может маскировать симптомы гипогликемии (выраженного снижения концентрации глюкозы в крови), такие как тахикардия, сердцебиение или повышенная потливость; строгая диета; проведение десенсибилизирующей терапии; AV блокада I степени; вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала); нарушения периферического артериального кровообращения легкой и умеренной степени (в начале терапии может возникнуть усиление симптомов); псориаз (в т.ч. в анамнезе).
Заболевания сердечно-сосудистой системы
Бета-адреноблокаторы не должны применяться при декомпенсированной ХСН до тех пор, пока состояние пациента не стабилизировалось.
На начальных этапах применения бисопролола пациенты нуждаются в постоянном наблюдении.
Бета-адреноблокаторы могут вызывать брадикардию. При урежении ЧСС в покое менее 50-55 уд/мин следует уменьшить дозу или прекратить прием бисопролола.
Как и другие бета-адреноблокаторы, бисопролол может вызывать удлинение интервала PQ на ЭКГ. Следует с осторожностью применять бисопролол у пациентов с AV блокадой I степени.
Неселективные бета-адреноблокаторы могут увеличивать частоту и продолжительность ангинозных приступов у пациентов с вазоспастической стенокардией (стенокардией Принцметала) вследствие опосредованной альфа-рецепторами вазоконстрикции коронарной артерии. Кардиоселективные бета$_1$-адреноблокаторы (включая бисопролол) при вазоспастической стенокардии следует применять с осторожностью.
К настоящему времени недостаточно данных относительно применения бисопролола у пациентов с ХСН в сочетании с сахарным диабетом 1 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.
Дыхательная система
Несмотря на то, что селективные бета$_1$-адреноблокаторы в меньшей степени влияют на функцию дыхательной системы, чем неселективные бета-адреноблокаторы, пациентам с ХОБЛ и нетяжелыми формами бронхиальной астмы бисопролол следует назначать с особой осторожностью и только в том случае, если возможные преимущества его применения превышают потенциальный риск. При бронхиальной астме или ХОБЛ показано одновременное применение бронходилатирующих средств. У пациентов с бронхиальной астмой возможно повышение резистентности дыхательных путей, что требует более высокой дозы бета$_2$-адреномиметиков.
У пациентов с ХОБЛ бисопролол, назначаемый в комплексной терапии с целью лечения сердечной недостаточности, следует начинать с наименьшей возможной дозы, а пациентов тщательно наблюдать на появление новых симптомов (например, одышки, непереносимости физических нагрузок, кашля).
Обширные хирургические вмешательства и общая анестезия
При необходимости проведения хирургических вмешательств следует предупредить врача-анестезиолога о том, что пациент принимает бета-адреноблокаторы (риск лекарственных взаимодействий с развитием тяжелых брадиаритмий, уменьшения рефлекторной тахикардии и артериальной гипотензии). Рекомендуется без явной необходимости не прекращать прием бисопролола в периоперационном периоде (т.к. блокада бета-адренорецепторов снижает риск возникновения аритмий и ишемии миокарда во время вводного наркоза и интубации трахеи). В случае необходимости прерывания лечения бисопрололом перед проведением хирургического вмешательства, препарат следует отменить не менее чем за 48 часов до операции.
Феохромоцитома
У пациентов с феохромоцитомой бисопролол может быть назначен только на фоне применения альфа-адреноблокаторов.
Тиреотоксикоз
При гиперфункции щитовидной железы бета-адреноблокаторы (включая бисопролол) могут маскировать тахикардию и уменьшать выраженность симптомов тиреотоксикоза. Резкая отмена препарата может вызвать обострение симптомов заболевания и развитие тиреотоксического криза.
Реакции гиперчувствительности
Бета-адреноблокаторы, включая бисопролол, могут повысить чувствительность к аллергенам и тяжесть анафилактических реакций/реакций гиперчувствительности из-за ослабления адренергической компенсаторной регуляции под действием бета-адреноблокаторов. Применение обычных терапевтических доз эпинефрина (адреналина) на фоне приема бета-адреноблокаторов не всегда приводит к достижению желаемого клинического эффекта. Необходимо соблюдать осторожность при назначении бисопролола пациентам с тяжелыми реакциями гиперчувствительности в анамнезе или проходящим курс десенсибилизации.
Псориаз
При решении вопроса о применении бисопролола у пациентов с псориазом следует тщательно соотнести предполагаемую пользу от применения препарата и возможный риск обострения течения псориаза.
Контактные линзы
Пациенты, пользующиеся контактными линзами, должны учитывать, что на фоне применения бета-адреноблокаторов возможно снижение продукции слезной жидкости.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами
Согласно результатам исследования, у пациентов с ИБС, бисопролол не влияет на способность управлять автотранспортом. Однако вследствие индивидуальных реакций способность управлять автомобилем или работать с технически сложными механизмами может быть нарушена. На это следует обратить особое внимание в начале лечения и после изменения дозы бисопролола.

Форма выпуска
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг, 5 мг, 10 мг.
По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.
По 3, 5 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения
В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска
Отпускают по рецепту.

Производитель
АО «Рафарма», Россия
Липецкая обл., Тербунский муниципальный район, сельское поселение Тербунский сельсовет, с. Тербуны, ул. Дорожная, д. 6А
Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителей
АО «Рафарма», Россия
399540, Липецкая обл., Тербунский район, с. Тербуны, ул. Дорожная, д. 6А
Т./ф.: +7 (47474) 2-16-72

И-14(15,16)-05