

Регистрационный номер: ЛП-000649

Торговое наименование: Бисопролол + Гидрохлоротиазид Канон

Международное непатентованное или группировочное наименование препарата: бисопролол + гидрохлоротиазид

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:  
действующие вещества: бисопролола фумарат 2,50 мг, гидрохлоротиазид 6,25 мг;  
вспомогательные вещества: крахмал прежелатинизированный 17,00 мг; кремния диоксид коллоидный (Аэросил) 1,50 мг; лактозы моногидрат (сахар молочный) 40,00 мг; магнезия стеарат 0,75 мг; целлюлоза микрокристаллическая 32,00 мг;  
состав пленочной оболочки: Селекоат AQ-02140/A 3,00 мг, в том числе: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) 1,65 мг, макрогол (полиэтиленгликоль 400) 0,27 мг, макрогол (полиэтиленгликоль 6000) 0,42 мг, титана диоксид 0,63 мг, краситель солнечный закат желтый 0,03 мг.

**Описание**  
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желто-оранжевого цвета, круглые, двояковыпуклые с крестообразной риской. На поперечном разрезе два слоя: внешний слой почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа**

Гипотензивное комбинированное средство (селективный β<sub>1</sub>-адреноблокатор + тиазидный диуретик).

Код АТХ: С07В07.

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Бисопролол + Гидрохлоротиазид Канон – комбинированный препарат, в состав которого входят бисопролол и гидрохлоротиазид.

Клинические исследования показали, что антигипертензивный эффект этих двух препаратов суммируется, а также продемонстрировали эффективность самой маленькой дозы (2,5 мг+6,25 мг) при лечении артериальной гипертензии легкой или умеренной степени. Фармакодинамические эффекты, включающие гипотензию (гидрохлоротиазид) и брадикардию, астенцию и головную боль (бисопролол), обусловлены дозой. Комбинирование двух лекарственных веществ в одном препарате в дозах одной четвертой + половины от используемых при монотерапии (2,5 мг+6,25 мг) уменьшает проявление таких эффектов.

Бисопролол - селективный бета<sub>1</sub>-адреноблокатор без собственной симпатомиметической активности, не обладает мембраностабилизирующим действием. Бисопролол в терапевтических дозах обладает незначительным сродством 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 выраженного 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 стимулированное катехоламинами образование цАМФ в АТФ, снижает внутриклеточный ток ионов кальция, оказывает отрицательное хронотропное, дромотропное и не явно выраженное инотропное действие. Бисопролол уменьшает частоту сердечных сокращений (ЧСС) в покое и при нагрузке, замедляет атриовентрикулярную проводимость, уменьшает возбудимость миокарда. Снижает сердечный выброс, в 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 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<sub>1</sub>-адреноблокаторы. В электрофизиологических исследованиях бисопролол урежал частоту сердечных сокращений, увеличивал время проведения и рефрактерные периоды синусовального и атриовентрикулярного узлов. Отмечается удлинение интервалов RR и PQ, а также корригированного интервала QT (QTc) на ЭКГ (в пределах нормальных значений).

Гидрохлоротиазид является диуретиком из группы тиазидов с антигипертензивной активностью. Его диуретический эффект обусловлен ингибированием активного транспорта ионов натрия из почечных канальцев в кровь, что влияет на реабсорбцию ионов натрия.

**Фармакокинетика**

**Бисопролол**

*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 % после приема внутрь. Прием пищи не влияет на биодоступность. Бисопролол демонстрирует линейную кинетику, причем его концентрация в плазме крови пропорциональна 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 C<sub>max</sub>, 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. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК < 20 мл/мин) возможна кумуляция препарата, в связи с чем, суточная доза не должна превышать 10 мг/сут.

**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. У пациентов с прогрессирующей печеночной недостаточностью возможна кумуляция препарата, в связи с чем, суточная доза не должна превышать 10 мг/сут.

**Хроническая сердечная недостаточность**

У пациентов с ХСН III 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, C<sub>max</sub>) бисопролола по сравнению с молодыми пациентами, предполагаемое в связи с возрастным снижением почечного клиренса. Однако эти различия не являются клинически значимыми и не требуют коррекции дозы бисопролола.

**Гидрохлоротиазид**

*Всасывание*

Биодоступность гидрохлоротиазида колеблется от 60 % до 80 %. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови составляет около 4 часов (от 1,5 до 5 часов).

*Распределение*

Связь с белками плазмы крови 40 %.

*Выведение*

Гидрохлоротиазид не подвергается метаболизму и почти полностью выводится в неизменном виде посредством клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. Период полувыведения гидрохлоротиазида составляет около 8 часов.

В случае почечной и сердечной недостаточности почечный клиренс гидрохлоротиазида снижается, и период полувыведения увеличивается.

У пациентов с умеренной почечной недостаточностью период полувыведения гидрохлоротиазида составляет в среднем 11,5 часов, а у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин - 20,7 часов.

У пациентов пожилого возраста также возможно увеличение максимальной концентрации в плазме крови (C<sub>max</sub>).

Гидрохлоротиазид проникает через плаценту и выводится с грудным молоком.

**Показания к применению**

Артериальная гипертензия легкой и умеренной степени тяжести.

**Противопоказания**

- повышенная чувствительность к бисопрололу, гидрохлоротиазиду, другим тиазидам, сульфонамидам или другим компонентам препарата,
- тяжелые формы бронхиальной астмы,
- острая сердечная недостаточность или хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии,
- кардиогенный шок,
- синдром слабости синусового узла,
- синоатриальная блокада,
- атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени,
- выраженная брадикардия (ЧСС менее 60 ударов в минуту) до начала терапии,
- артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление (АД) менее 100 мм рт. ст.),
- феохромоцитом (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов),
- тяжелые формы нарушения периферического кровообращения или тяжелые формы синдрома Рейно,
  - метаболический ацидоз,
  - тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин),
  - тяжелые нарушения функции печени,
  - рефрактерная гипотензия, рефрактерная гипонатриемия, гиперкальциемия,
  - детский возраст до 18 лет,
  - беременность и период грудного вскармливания.

**С осторожностью**

Хроническая сердечная недостаточность; сахарный диабет; строгая диета; AV блокада I степени; стенокардия Принцметала; нарушения периферического кровообращения; гиповолемия; нарушение функции печени; гиперурикемия, пориаз, тиреотоксикоз, феохромоцитом (на фоне лечения альфа-адреноблокаторами), водно-электролитные нарушения (гипонатриемия, гипотензия, гипотензия, гипотензия), депрессии (в том числе в анамнезе), миастения, пожилой возраст, аллергические реакции на пенициллин в анамнезе, тяжелые формы хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); нетяжелые формы бронхиальной астмы; бронхоспазм (в анамнезе); аллергические реакции (в анамнезе); обширные хирургические вмешательства и общая анестезия; нарушения функции почек; увеличение интервала QT на ЭКГ; одновременное применение лекарственных препаратов, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» или увеличивать продолжительность интервала QT на ЭКГ; одновременное применение лекарственных препаратов, способных вызвать гипотензию, сердечных гликозидов, препаратов лития; подагра; системная красная волчанка; ишемическая болезнь сердца, выраженный атеросклероз коронарных или церебральных артерий; немеланомный рак кожи в анамнезе (см. раздел Особые указания).

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Применять данный комбинированный препарат во время беременности не рекомендуется.

**Бисопролол**

Бисопролол оказывает фармакологическое действие, которое может иметь отрицательное влияние на беременность и/или плод/новорожденного. В целом блокаторы бета<sub>1</sub>-адренорецепторов уменьшают плацентарную перфузию, что связано с задержкой роста, внутриутробной смертью, выкидышем или преждевременными родами. Нежелательные явления (например, гипогликемия и брадикардия) могут возникнуть у плода и новорожденного. Если лечение блокаторами бета<sub>1</sub>-адренорецепторов необходимо, то бета<sub>1</sub>-селективные блокаторы адренорецепторов являются предпочтительными.

**Гидрохлоротиазид**

Имеет ограниченный опыт использования гидрохлоротиазида во время беременности, особенно в течение первого триместра. Исследования на животных недостаточны. Гидрохлоротиазид проникает через плаценту. На основании фармакологического механизма действия гидрохлоротиазида его использование в течение второго и третьего триместра может нарушить перфузию в системе «плод-плацента» и вызвать появление нежелательных реакций со стороны плода или новорожденного, например, желтуху, нарушение баланса электролитов и тромбоцитопению.

Гидрохлоротиазид не следует использовать для терапии гестационного отека, гестационной гипертензии или преэклампсии из-за риска уменьшения объема плазмы и плацентарной гиперперфузии, без положительного эффекта на течение заболевания. Гидрохлоротиазид не следует использовать для лечения гипертензионной болезни у беременных женщин, кроме как в редких ситуациях, когда нельзя использовать другие препараты для лечения.

**Грудное вскармливание**

Кормление грудью во время лечения препаратом не рекомендовано. Гидрохлоротиазид может подавлять секрецию грудного молока.

**Фертильность**

Исследования по воздействию препарата на фертильность у людей не проводились.

**Способ применения и дозы**

Препарат Бисопролол + Гидрохлоротиазид Канон следует принимать один раз в сутки, утром, можно во время еды. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости. Дозу препарата следует подбирать индивидуально.

Начальная доза соответствует 1 таблетке, содержащей 2,5 мг бисопролола + 6,25 мг гидрохлоротиазида 1 раз в сутки.

Для индивидуального подбора дозы препарат Бисопролол + Гидрохлоротиазид Канон выпускается в следующих дозировках, содержащих:

2,5 мг бисопролола и 6,25 мг гидрохлоротиазида

5 мг бисопролола и 6,25 мг гидрохлоротиазида

10 мг бисопролола и 6,25 мг гидрохлоротиазида.

При недостаточной выраженности терапевтического эффекта дозу можно увеличить до 1 таблетки, содержащей 5 мг бисопролола + 6,25 мг гидрохлоротиазида, 1 раз в сутки. Если терапевтический эффект недостаточно выражен, можно увеличить дозу препарата Бисопролол + Гидрохлоротиазид Канон до 1 таблетки, содержащей 10 мг бисопролола + 6,25 мг гидрохлоротиазида, 1 раз в сутки.

**Продолжительность лечения**

Лечение препаратом Бисопролол + Гидрохлоротиазид Канон обычно является долговременной терапией. При необходимости прекращения терапии рекомендуется постепенная отмена препарата, т.к. резкое прекращение приема бисопролола может приводить к острому ухудшению состояния пациента, в особенности, у пациентов с ишемической болезнью сердца.

**Пациенты с нарушением функции печени или почек**

Коррекции дозы не требуется в случае нарушения функции печени или почек (клиренс креатинина более 30 мл/мин) от легкой до умеренной степени.

**Пожилые пациенты**

Коррекции дозы обычно не требуется.

**Дети**

Данные по применению препарата у детей ограничены, поэтому он не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет.

**Побочное действие**

Классификация частоты развития нежелательных реакций (НР) согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ):  
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), включая отдельные сообщения; частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным.

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Бисопролол + Гидрохлоротиазид	Бисопролол	Гидрохлоротиазид	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	лейкопения	редко	частота неизвестна	очень редко	
	тромбоцитопения	редко	частота неизвестна	-	
	агранулоцитоз	очень редко	частота неизвестна	очень редко	
	гемолитическая анемия, апластическая анемия	-	-	очень редко	
	гипергликемия	нечасто	-	часто	
	глюкозурия	нечасто	-	часто	
	гиперурикемия с развитием приступа подагры	нечасто	-	часто	
	декомпенсация сахарного диабета	-	-	часто	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	снижение толерантности к глюкозе	-	-	часто	
	увеличение концентрации холестерина и триглицеридов в крови	-	-	часто	
Нарушения со стороны психики	потеря аппетита	нечасто	-	-	
	нарушения водно-электролитного баланса (в частности гипонатриемия, гипонатриемия, гипонатриемия, гиперкальциемия)	нечасто	-	-	
	метаболический ацидоз	очень редко	-	-	
	депрессия	нечасто	нечасто	-	
	бессонница, ночные кошмары	редко	редко	-	
	спутанность сознания или кратковременная потеря памяти	-	редко	-	
	галлюцинации	редко	редко	-	
	миастения, тремор	-	редко	-	
	головокружение*	часто	часто	редко	
	головная боль*	часто	часто	редко	
нарушение вкуса	-	редко	-		
Нарушения со стороны органа зрения	парестезия	-	-	редко	
	снижение продукции слезной жидкости (следует учитывать при ношении контактных линз)	редко	редко	редко	
	нарушения зрения	редко	редко	редко	
	острая миопия	-	-	редко	
	острый приступ закрытоугольной глаукомы	-	-	редко	
	канталопия	-	-	редко	
	конъюнктивит	очень редко	очень редко	-	
	сухость и болезненность глаз	редко	очень редко	-	
	хориоидальный выпот	частота неизвестна	-	частота неизвестна	
	снижение слуха	редко	редко	-	
шум в ушах	-	редко	-		
боль в ухе	-	редко	-		
Нарушения со стороны сердца	брадикардия	нечасто	очень часто (особенно у пациентов с ХСН)	редко	
	ощущение сердцебиения	-	очень часто	-	
	нарушение AV проводимости	нечасто	нечасто	-	
	аритмии	-	нечасто	-	
	боль в груди	-	нечасто	-	
	синдром «отмены» (ушание приступов стенокардии, повышение АД)	-	частота неизвестна	-	
	ощущение похолодания и онемения в конечностях	часто	часто	-	
	выраженное снижение АД (особенно у пациентов с ХСН)	часто	часто	-	
	усугубление течения ХСН с развитием периферических отеков (отечность лодыжек, стоп, одышка)	-	часто	-	
	ортостатическая гипотензия	нечасто	нечасто	редко	
обморок	редко	-	-		
Нарушения со стороны сосудов	васкулит	-	-	редко	
	бронхоспазм (у пациентов с бронхиальной астмой или обструктивными заболеваниями дыхательных путей в анамнезе)	нечасто	нечасто	-	
	аллергический ринит	редко	редко	-	
	заложенность носа	-	редко	-	
	интерстициальная болезнь легких	частота неизвестна	-	-	
	тошнота	часто	часто	редко	
	диарея	часто	часто	редко	
	рвота	часто	часто	редко	
	запор	часто	часто	редко	
	боль в животе	нечасто	часто	-	
Нарушения со стороны пищеварительной системы	сухость слизистой оболочки полости рта	-	часто	-	
	анорексия	-	-	редко	
	гингивит	-	-	редко	
	панкреатит	очень редко	-	редко	
	сиалодегит	-	-	редко	
	гепатит	редко	редко	-	
	желтуха	редко	-	редко	
	повышение активности ферментов печени (АСТ, АЛТ), билирубина	-	редко	-	
	Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	реакции повышенной чувствительности (кожный зуд, внезапные «приливы» крови к лицу, кожная сыпь, фотодерматит, пурпура (гемморрагическая сыпь), крапивница)	редко	редко	редко
		некротизирующий васкулит	-	-	редко
синдром Стивенса-Джонсона		-	-	редко	
алопеция		очень редко	очень редко	-	
кожная красная волчанка		очень редко	-	частота неизвестна	
Нарушения со стороны иммунной системы		респираторный дистресс-синдром (включая пневмонит и некардиогенный отек легких)	-	-	редко
		анафилактические реакции вплоть до шока	-	-	редко
		мышечная слабость	нечасто	нечасто	редко
		судороги мышц	нечасто	нечасто	частота неизвестна
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		артралгия	-	нечасто	-
	боль в спине	-	нечасто	-	
	мышечная ригидность, тетания	-	-	частота неизвестна	
	нарушение потенции, ослабление либидо	редко	редко	частота неизвестна	
Общие расстройства и нарушения в месте введения	повышенная утомляемость*	часто	-	-	
	астения	нечасто	-	-	
	боль в груди	очень редко	-	-	
	повышение активности амиллазы	нечасто	-	-	
Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований	обратимое повышение концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови	нечасто	-	-	
	повышение концентрации триглицеридов и холестерина	нечасто	редко	-	
	глюкозурия	нечасто	-	-	
	повышение активности «печеночных» трансаминаз в крови (АСТ, АЛТ)	редко	-	-	
Нарушения со стороны почек и мочевыделительной системы	тромбоцитопения	-	частота неизвестна	-	
	агранулоцитоз	-	частота неизвестна	-	
	лейкопения	-	частота неизвестна	-	
	гипотензия, гипонатриемия, гиперкальциемия	-	-	часто	
Нарушения со стороны почек и мочевыделительной системы	гипохлоремический алкалоз (сухость слизистой оболочки полости рта, чувство жажды, аритмия, изменения в настроении или психике, судороги и боли в мышцах, тошнота, рвота, необычная утомляемость или слабость), Гипохлоремический алкалоз может вызывать печеночную энцефалопатию или печеночную кому	-	-	часто	
	гипонатриемия (спутанность сознания, судороги, летаргия, замедление процесса мышления, повышенная утомляемость, раздражительность, мышечные судороги)	-	-	часто	
	нарушение почечной функции, интерстициальный нефрит	-	-	частота неизвестна	
	Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)				

гипонатриемия, гипохлоремия). Передозировка гидрохлоротиазидом проявляется следующими симптомами.

*со стороны сердечно-сосудистой системы:* тахикардия, снижение артериального давления, шок; *со стороны нервной системы:* слабость, спутанность сознания, головокружение и спазмы икроножных мышц, парестезия, нарушения сознания, усталость;

*со стороны желудочно-кишечного тракта:* тошнота, рвота, жажда;

*со стороны почек и мочевыводящих путей:* полиурия, олигурия или анурия (из-за гемоконцентрации).
*лабораторные показатели:* гипогликемия, гипонатриемия, гипохлоремия, алкалоз, повышенное содержание азота мочевины в крови (особенно у пациентов с почечной недостаточностью).

**Лечение**

При передозировке проводится симптоматическая и поддерживающая терапия. Если препарат был принят недавно, для выведения гидрохлоротиазида показаны индукция рвоты или промывание желудка. Абсорбцию гидрохлоротиазида можно уменьшить приемом внутрь активированного угля. В случае снижения АД или шока следует восполнить объем циркулирующей крови введением плазмозамещающих жидкостей и дефицит электролитов (калий, натрий). При дыхательных нарушениях показана ингаляция кислорода или искусственная вентиляция легких. Следует контролировать водноэлектролитный баланс (особенно содержание калия в сыворотке крови) и функцию почек до их нормализации. Специфического андотда нет. Гидрохлоротиазид выводится при гемодиализе, однако степень его выведения не установлена.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

**Бисопролол**

**Нерекомендуемые комбинации**

*Блокаторы «медленных» кальцевых каналов (БМКК) типа верапамила и дилтиазема:* при одновременном применении с бисопрололом могут приводить к снижению сократительной способности миокарда и нарушению АВ проводимости. Внутреннее введение верапамила пациентам, принимающим бета-адреноблокаторы, может привести к выраженной артериальной гипотензии и АВ блокаде.

*Гипотензивные средства центрального действия (такие как клонидин, метилдопа, моксонидин, риме-нидин):* при одновременном применении с препаратом Бисопролол + Гидрохлоротиазид Канон могут привести к урежению ЧСС и снижению сердечного выброса, а также к вазодилатации вследствие снижения центрального симпатического тонуса. Однако не следует прерывать лечение без консультации лечащего врача. Резкая отмена, особенно до отмены бета-адреноблокаторов, может увеличить риск развития «рикошетной» артериальной гипертензии.

*Иммунодепрессанты (такие как 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 финголимода и препарата Бисопролол + Гидрохлоротиазид Канон требуется тщательное наблюдение за состоянием пациента. Рекомендуется начать комбинированную терапию в условиях стационара и осуществлять соответствующий мониторинг (показан длительный контроль частоты сердечных сокращений, по меньшей мере, до утра следующего дня после первого одновременного приема финголимода и препарата Бисопролол + Гидрохлоротиазид Канон).

**Сочетания лекарственных препаратов, требующие особого внимания**

*БМКК производные дигидропиридина (например, нифедипин, амлодипин):* при одновременном применении с бисопрололом могут увеличивать риск развития артериальной гипотензии. У пациентов с ХСН нельзя исключить риск последующего ухудшения функции желудочков сердца.

Гипотензивные средства и другие средства с возможным антигипертензивным эффектом (трициклические антидепрессанты, барбитураты, производные фенотиазина, баклофен): в комбинации с препаратом Бисопролол + Гидрохлоротиазид Канон могут увеличивать риск развития гипотензии.

*Антиаритмические средства I класса (например, хинидин, дизопирамид; лидокаин, фенитоин; флекаинид; пропафенон):* при одновременном применении с бисопрололом могут снижать АВ проводимость и усиливать отрицательный инотропный эффект.

*Антиаритмические средства III класса (например, амиодарон):* при одновременном применении с бисопрололом могут усиливать нарушение АВ проводимости.

*М-холинэргетики:* при одновременном применении с бисопрололом могут усивать нарушение АВ проводимости и увеличивать риск развития брадикардии.

*Бета-адреноблокаторы для местного применения (например, глазные капли для лечения глаукомы)* могут усиливать системные эффекты биспролола (снижение АД, урежение ЧСС).

*Инсулин или гипогликемические средства для приема внутрь:* гипогликемическое действие может усиливаться. Блокада бета-адренорецепторов может маскировать признаки гипогликемии. Подобные взаимодействия более вероятны при применении неселективных бета-адреноблокаторов.

*Средства для проведения анестезии:* ослабление рефлекторной тахикардии и увеличение риска гипотензии (см. раздел «Особые указания»).

*Сердечные гликозиды:* при одновременном применении с бисопрололом могут увеличивать время проведения импульса, вызывать развитие брадикардии.

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП):* могут снижать антигипертензивный эффект бисопролола.

*Бета-адреномиметики (например, изопреналин, добутамин):* одновременное применение с препаратом Бисопролол + Гидрохлоротиазид Канон может приводить к снижению эффекта обоих препаратов.

*Адреномиметики, действующие на бета- и альфа-адренорецепторы (например, норэпинефрин, эпинефрин):* сочетание с бисопрололом может приводить к повышению АД. Подобные взаимодействия более вероятны при применении неселективных бета- адреноблокаторов.

**Сочетания лекарственных препаратов, требующих внимания**

*Мефлохин:* может увеличивать риск развития брадикардии.

*Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), за исключением ингибиторов МАО В:* могут усилить антипертензивный эффект бета-адреноблокаторов. Одновременное применение также может привести к развитию гипертонического криза.

**Гидрохлортиазид**

**Нерекомендуемые сочетания лекарственных препаратов.**

Препараты лития

При одновременном применении гидрохлоротиазида и препаратов лития снижается почечный клиренс лития в плазме крови, что может привести к повышению концентрации лития в плазме крови и увеличить его токсичность. При необходимости одновременного применения гидрохлоротиазида следует тщательно подбирать дозу препаратов лития, регулярно контролировать концентрацию лития в плазме крови и соответствующим образом подбирать дозу препарата.

**Сочетания лекарственных препаратов, требующие особого внимания**

*Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»*

Следует с особой осторожностью применять гидрохлортиазид одновременно с такими препаратами, как: *антиаритмические лекарственные препараты Ia класса* (хинидин, гидрохинидин, дизоамирид, прокаиномид) и *IС класса* (флекаинид);

*антиаритмические лекарственные препараты III класса* (дофетилитд, ибутилрид, бретилия тозилат), соталол, дронадерон, амидарон;

другие (неантиаритмические) лекарственные средства, такие как:

- нейролептики: *фенотиазины* (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, трифлуопераин, флуфеназин), *бензамиды* (амисульприд, сультоприд, сульприд, тиаприд), *бутирофеноны* (дроперидол, галоперидол); *мимозид*, *сертидол*;

- антидепрессанты: *трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина* (циталопрам, эсциталопрам);

- *антибактериальные средства: фторхинолоны* (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, циклофлосацин); *макролиды* (эритромицин при внутривенном введении, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин), котримоксазол;

- *противовирусные средства:* азолы (вориконазол, итраконазол, кетоконазол, флуконазол);

- *противопаразитарные средства* (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин);

- *противопаразитозные средства* (пентамидин при парентеральном введении);

- *антиангинальные средства* (раноланин);

- *противоопухолевые средства* (вандетаниб, мышьяка триоксид, оксалиплатин, такролимус);

- *противорвотные средства* (домперидон, ондансетрон);

- *средства, влияющие на моторику желудочно-кишечного тракта* (цизаприд);

- *антигистаминные средства* (астемзол; терфенадин; мизолгестин);

- *прочие лекарственные средства* (анагрелид, вазопрессин, дифеманил метилсульфат, кетансерин, пробукол, пропופол, свефолуран, терлипрессин, теродилин, ципрогастол);

- в связи с увеличением риска желудочковых аритмий, особенно полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (фактор риска - гипокалиемия).

Следует определять содержание калия в плазме крови и, при необходимости, корректировать его до начала комбинированной терапии гидрохлортиазидом с указанными выше препаратами. Необходим контроль клинического состояния пациента, содержания электролитов плазмы крови и показателей ЭКГ. У пациентов с гипокалиемией необходимо применять препараты, не вызывающие полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт».

*Лекарственные средства, способные увеличиваться продолжительность интервала QT*

Одновременное применение гидрохлортиазидом с лекарственными препаратами, способными увеличивать продолжительность QT, должно основываться на тщательной оценке для каждого пациента соотношения ожидаемой пользы и потенциального риска (возможно увеличение риска развития полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт»). При применении таких комбинаций необходимо регулярно регистрировать ЭКГ (для выявления удлинения интервала QT), а также контролировать содержания калия в крови.

Препараты, способные вызвать гипокалиемию: амфотерицин В (при внутривенном введении), глюко- и минералокортикостероиды (при системном применении), тетракалолий (АКТ), глицирризиновая кислота (карбенексолон, препараты, содержащие корень солодки), слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника

Увеличение риска развития гипокалиемии при одновременном применении с гидрохлортиазидом (аддитивный эффект). Необходим регулярный контроль содержания калия в плазме крови, при необходимости - его коррекция. На фоне терапии гидрохлортиазидом рекомендуется применять слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

**Сердечные гликозиды**

Гипокалиемия и гипомagneмия, обусловленные действием тиазидных диуретиков, усиливают токсичность сердечных тиазидных диуретиков, усиливают токсичность сердечных гликозидов. При одновременном применении гидрохлортиазидом и сердечных гликозидов следует регулярно контролировать концентрацию калия в плазме крови, показатель ЭКГ, и, при необходимости, корректировать терапию.

*Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (например, каптоприл, эналаприл), ангиотензи- ные рецепторы ангиотензина II:* риск значительного снижения АД и/или острая почечная недостаточность в начале лечения ингибиторами АПФ или ангиотензины рецепторов ангиотензина II у пациентов с гипонатриемией (в особенности у пациентов со стенозом почечной артерии). Если предшествующий прием диуретиков вызвал гипонатриемию, необходимо либо прекратить прием диуретиков за три дня до начала лечения ингибиторами АПФ, либо начинать лечение последними в малых дозах, с постепенным их увеличением.

**Сочетания лекарственных препаратов, требующие внимания**

*Другие гипотензивные препараты*

Потенцирование антигипертензивного действия гидрохлортиазидом (аддитивный эффект). Может появиться необходимость в коррекции дозы одновременно назначенных гипотензивных препаратов.

*Этанол, барбитураты, антипсихотические средства (нейролептики), антидепрессанты, анксиолитики, наркотические анальгетики и средства для общей анестезии*

Возможно усиление антигипертензивного действия гидрохлортиазидом и потенцирование ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

*Недеполяризующие миорелаксанты (например, тубокурарин)*

Возможно усиление эффекта недеполяризующих миорелаксантов.

*Адреномиметики (прессорные амины)*

Гидрохлортиазид может снижать эффект адреномиметиков, таких, как эпинефрин (адреналин) и норэпинефрин (норадреналин).

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (≥ 3 г/сутки)*

НПВП могут снижать диуретическое и антигипертензивное действие гидрохлортиазидом. При одновременном применении существует риск развития острой почечной недостаточности вследствие снижения скорости клубочковой фильтрации. Гидрохлортиазид может усиливать токсичное действие высоких доз салицилатов на центральную нервную систему.

*Гипогликемические средства для приема внутрь и инсулин*

Тиазидные диуретики влияют на толерантность к глюкозе (возможно развитие гипергликемии) и снижают эффективность гипогликемических средств (может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств).

Следует с осторожностью совместно применять гидрохлортиазид и метформин в связи с риском развития лактоацидоза на фоне нарушения функции почек, вызванного гидрохлортиазидом.

**Бета-адреноблокаторы, диаскидил**

Одновременное применение тиазидных диуретиков (включая гидрохлортиазид), с бета- адреноблокаторами или диаскидилом может увеличить риск развития гипертонии.

*Лекарственные препараты, применяющиеся для лечения подагры (пробенецид, сульфиниразон, аллопуринол)*

Может потребоваться коррекция дозы урикозурических лекарственных средств, так как гидрохлортиазид увеличивает концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови. Тиазидные диуретики могут увеличивать частоту развития реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

**Амантадин**

Тиазидные диуретики (включая гидрохлортиазид) могут снижать клиренс амантадина, приводить к повышению концентрации амантадина в плазме крови и увеличивать риск его нежелательных эффектов.

*Антихолинергические препараты (холиноблокаторы)*

Антихолинергические препараты (например, атропин, биприден) увеличивают биодоступность тиазидных диуретиков за счет снижения моторики желудочно-кишечного тракта и скорости опорожнения желудка.

*Цитотоксические (противоопухолевые) препараты*

Тиазидные диуретики уменьшают почечную экскрецию цитотоксических лекарственных средств (например, циклофосамида и метотрексата) и потенцируют их миелосупрессивное действие.

**Метилдопа**

Описаны случаи гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлортиазидом и метилдопы.

*Противозлепительные препараты (карбамазепин, окскарбазепин, топират)*

Риск развития симптоматической гипонатриемии. При одновременном применении гидрохлортиазидом и карбамазепина необходим наблюдение за состоянием пациента и контроль содержания натрия в сыворотке крови. При одновременном применении гидрохлортиазидом и топирата также следует контролировать содержание топирата в сыворотке крови, при необходимости назначать препараты калия или корректировать дозу топирата.

*Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина*

При одновременном применении с тиазидными диуретиками возможно потенцирование гипонатриемии. Необходимо контроль содержания натрия в плазме крови.

**Циклоспорин**

При одновременном применении тиазидных диуретиков и циклоспорина увеличивается риск развития гипе- руриемии и обострение подагры.

**Пероральные антикоагулянты**

Тиазидные диуретики могут уменьшать эффект пероральных антикоагулянтов.

**Иодосодержащие контрастные вещества**

Обезвоживание организма на фоне приема тиазидных диуретиков увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении высоких доз иодосодержащих контрастных веществ. Перед применением иодосодержащих контрастных веществ необходимо компенсировать потерю жидкости.

**Препараты калия**

При одновременном применении возможно повышение содержания калия в крови и развитие гиперкальциемии вследствие снижения выведения ионов кальция почками. Если необходимо одновременное назначение кальцийсодержащих лекарственных средств, то следует контролировать содержания калия в плазме крови и корректировать дозу препаратов калия.

*Анионные обменные смолы (колестирамин и колестипол)*

Анионные обменные смолы уменьшают абсорбцию гидрохлортиазидом. Однократные дозы колестирамина и колестипола уменьшают всасывание гидрохлортиазидом в желудочно-кишечном тракте на 85 % и 43 % соответственно.

**Особые указания**

Применение препарата Бисопролол + Гидрохлортиазид Канон у пациентов с острым инфарктом миокарда не рекомендуется в связи с недостаточным опытом клинического применения. Лекарственный препарат Бисопролол + Гидрохлортиазид Канон не следует применять для купирования гипертонического криза. При применении препарата у пациентов, получающих контактные линзами, возможно снижение продукции слезной жидкости.

**Меры предосторожности, связанные с бисопрололом**

**Преждевание терапии**

Не следует внезапно прекращать лечение, в особенности у пациентов с ишемической болезнью сердца (стенокардия). Резкое прекращение терапии может привести к тяжелой сердечной аритмии, инфаркту миокарда или внезапной смерти.

*Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких*

Несмотря на то, что кардиоселективные бета-блокаторы (бета<sub>1</sub>) могут оказывать меньшее влияние на

функцию легких, чем неселективные бета-блокаторы, как и для всех бета<sub>1</sub>- блокаторов следует избегать их применения у пациентов с обструктивными заболеваниями дыхательных путей, если нет убедительных клинических показаний для их использования. Если такие показания существуют, препарат следует применять с осторожностью. У пациентов с обструктивными заболеваниями дыхательных путей лечение с помощью биспролола начинают с минимально возможной дозы. Следует тщательно следить за пациентами на предмет появления у них новых симптомов (например, одышки, непереносимости физической нагрузки, кашля). При симптоматических проявлениях бронхиальной астмы или ХОБП показано одновременное применение бронходилатирующих средств. У пациентов с бронхиальной астмой возможно повышение резистентности дыхательных путей, что требует более высокой дозы бета<sub>2</sub>-адреномиметиков.

*Хроническая сердечная недостаточность*

Пациентам с компенсированной ХСН, которым показано лечение бета-адреноблокаторами, следует начинать лечение с минимальных доз препарата, постепенно увеличивая дозу, под контролем врача.

*Атриовентрикулярная блокада I степени*

Учитывая отрицательное дромоторное действие бета-адреноблокаторов, их следует назначать с осторожностью пациентам с АВ блокадой I степени.

**Стенокардия Принцметала**

У пациентов со стенокардией Принцметала были отмечены случаи коронароспазма. Несмотря на высокую бета<sub>1</sub>-селективность, приступы стенокардии нельзя полностью исключить при приеме биспролола у пациентов со стенокардией Принцметала. Следует с особой осторожностью принимать препарат.

*Нарушения периферического кровообращения*

У пациентов с нарушениями периферического кровообращения или синдромом Рейно бета-адреноблокаторы могут вызвать обострение течения заболевания. Таким пациентам предпочтительно назначать β<sub>1</sub>-селективные бета-блокаторы.

**Феохромоцитомы**

Пациентам с феохромоцитомой не следует назначать препарат Бисопролол + Гидрохлортиазид Канон до тех пор, пока не проведено лечение альфа-адреноблокаторами. Необходим тщательный контроль АД.

**Пожилые пациенты**

Обычно не требуется коррекции дозы. Лечение необходимо проводить под тщательным контролем состояния пациента (см. Водно-электролитный баланс).

**Сахарный диабет**

Пациенты, принимающие препарат Бисопролол + Гидрохлортиазид Канон, должны быть предупреждены о возможности возникновения гипогликемии и о необходимости регулярного контроля концентрации глюкозы в крови в начале лечения.

Симптомы выраженного снижения концентрации глюкозы (гипогликемии), такие как тахикардия, сердцебиение или повышенное потоотделение, могут маскироваться.

**Псориаз**

Терапия бета-адреноблокаторами может обострять течение псориаза. Бисопролол можно назначать только в случае необходимости.

**Аллергические реакции**

У пациентов, которые в анамнезе отмечали анафилактические реакции независимо от причины их возникновения, в особенности при применении иодосодержащих контрастных веществ или при проведении десенсибилизирующей терапии, лечение бета- адреноблокаторами может обострять возникновение этих реакций и вызывать развитие резистентности к лечению элинефрином (адреналином) в обычных дозах, используемых в терапии реакций гиперчувствительности.

**Общая анестезия**

При проведении общей анестезии блокада бета-адренорецепторов снижает вероятность возникновения аритмии и ишемии миокарда во время вводного наркоза и интубации, а также в послеоперационном периоде. В настоящее время рекомендуется продолжать терапию бета-адреноблокаторами интраоперационно. Врачу-анестезиологу следует учитывать риск возникновения блокады бета-адренорецепторов из-за потенциально возможного взаимодействия с другими лекарственными средствами, что может вызвать брадикардию, подавление рефлекторной тахикардии и снижение рефлекторной способности компенсировать потерю крови. Если необходимо прекратить терапию препаратом Бисопролол + Гидрохлортиазид Канон перед хирургическим вмешательством, это следует делать постепенно, и завершать за 48 часов до проведения общей анестезии.

**Тиреотоксикоз**

При лечении бисопрололом симптомы тиреотоксикоза со стороны сердечно-сосудистой системы могут маскироваться.

**Строгая диета**

Препарат Бисопролол + Гидрохлортиазид Канон следует применять с осторожностью пациентам, соблюдающим строгую диету.

*Комбинация с верапамиллом или дилтиаземом*

Подобные комбинации требуют тщательного контроля состояния пациента и ЭКГ, в особенности у пожилых пациентов и в начале лечения.

**Меры предосторожности, связанные с гидрохлортиазидом**

**Нарушения функции почек**

У пациентов с нарушениями функции почек гидрохлортиазид может вызывать азотемию. При почечной недостаточности возможна кумуляция гидрохлортиазидом.

У пациентов со сниженной функцией почек необходим периодический контроль клиренса креатинина. При прогрессировании нарушения функции почек и/или наступлении олигурии (анурии) гидрохлортиазид следует отменить.

**Нарушения функции печени**

При применении тиазидных диуретиков у пациентов с нарушениями функции печени возможно развитие печеночной энцефалопатии. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью или печеночной энцефалопатией применение тиазидов противопоказано. У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести и/или прогрессирующим заболеванием печени гидрохлортиазид следует применять с осторожностью, поскольку даже небольшое изменение водно-электролитного баланса и накопления аммония в сыворотке крови может вызвать печеночную кому. В случае появления симптомов энцефалопатии прием диуретиков следует немедленно прекратить.

*Водно-электролитный баланс и метаболические нарушения*

Тиазидные диуретики (включая гидрохлортиазид) могут вызывать уменьшение объема циркулирующей жидкости (гиповолемия) и нарушения водно-электролитного баланса (в т.ч. гипокалиемия, гипонатрие- мия, гипохлоремический алкалоз). Клиническими симптомами нарушений водно-электролитного баланса являются сухость во рту, жажда, слабость, вялость, утомляемость, сонливость, беспокойство, мышечная боль или судороги, мышечная слабость, выраженное снижение артериального давления, олигурия, тахикардия, аритмия и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (такие как тошнота и рвота). У пациентов, получающих терапию гидрохлортиазидом (особенно при продолжительном курсовом лечении), следует выявлять клинические симптомы нарушений водно-электролитного баланса регулярно контролировать содержание электролитов в крови.

**Тириад**

Все диуретические препараты могут вызывать гипонатриемию, иногда приводящую к тяжелым осложнениям. Гипонатриемия и гиповолемия могут приводить к обморожению и ортостатической гипотензии. Сопутствующее снижение ионов хлора может приводить к вторичному компенсаторному метаболическому алкалозу, однако частота и степень выраженности этого эффекта незначительны. Рекомендуется определить содержание ионов натрия в плазме крови до начала лечения и регулярно контролировать этот показатель на фоне приема гидрохлортиазидом.

**Калий**

При применении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков существует риск резкого снижения содержания калия в плазме крови и развития гипокалиемии (концентрация калия менее 3,4 ммоль/л). Гипокалиемия повышает риск развития нарушений сердечного ритма (в т.ч. тяжелых аритмий) и усиливает токсическое действие сердечных гликозидов. Кроме того, гипокалиемия (так же, как и брадикардия) является состоянием, способствующим развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», которая может приводить к летальному исходу.

Гипокалиемия представляет наибольшую опасность для следующих групп пациентов: лица пожилого возраста, пациенты, одновременно получающие терапию антиаритмическими и неантиаритмическими препаратами, которые могут вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» и увеличивать продолжительность интервала QT на ЭКГ, пациенты с нарушениями функции печени, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью. Кроме того, к группе повышенного риска относятся пациенты с увеличенным интервалом QT. При этом не имеет значения, вызвано это увеличение врожденными причинами или действием лекарственных средств.

Во всех описанных выше случаях необходимо избегать риска развития гипокалиемии и регулярно контролировать содержание калия в плазме крови. Первое измерение содержания ионов калия в крови