

## Карведилол (Carvedilolum)

Фармакологическое действие:

Карведилол – неселективный блокатор бета-адренорецепторов. Является также селективным блокатором альфа-рецепторов. Не имеет внутренней симпатомиметической активности. Снижает общую предсердечную нагрузку за счет избирательного блокирования альфа-адренорецепторов. За счет неселективной блокады бета-адренорецепторов наблюдается подавление ренин-ангиотензиновой системы почек (уменьшение активности плазменного ренина), уменьшение артериального давления, частоты сердечных сокращений и сердечного выброса. Блокируя альфа-рецепторы, карведилол расширяет периферические сосуды, за счет чего уменьшается сосудистое сопротивление.

Комбинация вазодилатации и блокады бета-рецепторов сопровождается следующими эффектами: у пациентов с ишемической болезнью сердца – профилактика ишемии миокарда, болевого синдрома; у пациентов с артериальной гипертензией – снижение артериального давления; у пациентов с недостаточностью кровообращения и дисфункцией левого желудочка – улучшение гемодинамики, уменьшение размеров левого желудочка и увеличение фракции выброса из него. Препарат не имеет влияния на липидный обмен.

Биодоступность карведилола составляет 25%. Стах наблюдается после приема внутрь через 60 минут. Препарат отличается линейными взаимоотношениями между концентрацией в крови и принятой дозой. Биодоступность не зависит от употребления пищи. Карведилол – высоколипофильное вещество. Примерно 98-99% его связывается с белками крови. Период полувыведения составляет 6-10 часов. Первичное прохождение через печень – 60-75%. Объем распределения в организме – 2 л/кг. Плазменный клиренс - 590 мл/мин.

Метаболизм карведилола проходит в печени за счет глюкуронизации и окисления фенольного кольца. После гидроксирования и диметилирования ароматического кольца происходит образование 3 метаболитов, которые и имеют бета-блокирующие свойства. На доклиническом этапе выявлено, что метаболит 4'-гидрокси-фенол имеет в 13 раз большую активность, чем карведилол. Содержание метаболитов в крови примерно в 10 раз меньше, чем концентрация карведилола. Другие два метаболита (гидроксикарбазольные) имеют выраженные адреноблокирующие и антиоксидантные эффекты. Антиоксидантный эффект метаболитов в 30-80 раз больше, чем у карведилола. Элиминация препарата осуществляется с желчью (затем – с калом). Небольшая часть в виде элиминируется почками.

У пациентов пожилого возраста наблюдается более высокая концентрация препарата (на 50% выше). Биодоступность карведилола у пациентов с циррозом печени в 4 раза больше, а его концентрация в крови – в 5 раз больше, чем у здоровых лиц. У некоторых пациентов с артериальной гипертензией и почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее  $\leq 20$  мл/мин) наблюдается увеличение содержания препарата в крови на 40-55% по сравнению с больными с неизменной функцией почек.

Показания к применению:

- Артериальная гипертензия (монотерапия или в сочетании с другими гипотензивными

препаратами),

- стенокардия (стабильная),
- хроническая сердечно-сосудистая недостаточность.

Способ применения:

Карведилол принимается внутрь, независимо от приема еды. В случае, если у больного сердечно-сосудистая недостаточность, рекомендуется употреблять препарат во время приема пищи (для увеличения абсорбции, что уменьшает риск развития ортостатической гипотензии).

При артериальной гипертензии

Рекомендованный режим применения – 1-2 р/сутки. Для взрослых начальная доза – 12,5 мг/сутки первые 1-2 дня. Поддерживающая дозировка составляет 25 мг/сутки. В случае необходимости можно провести постепенное увеличение дозировки с интервалом 14 дней (не меньше!) до рекомендованной максимальной дозы 50 мг/сутки. Для пациентов пожилого возраста начальная рекомендованная доза – 12,5 мг/сутки (однократно). Эта доза иногда достаточна для дальнейшего приема. При артериальной гипертензии максимально допустимая дозировка составляет не более 50 мг/сутки.

При стабильной стенокардии

В течение первых 1-2 дней для взрослых рекомендованная дозировка составляет 25 мг/сутки, разделенная на 2 приема. Поддерживающая дозировка – 50 мг/сутки (по 25 мг на прием). Максимально рекомендованная доза – 100 мг/сутки (в 2 приема). Для пациентов пожилого возраста начальная рекомендованная дозировка – однократно 12,5 мг/сутки первые 1-2 дня. Затем перевести пациента на поддерживающую дозу в 50 мг/сутки (разделить на 2 приема). Эта доза является максимальной для пациентов данной категории.

Хроническая сердечно-сосудистая недостаточность

Карведилол назначается в качестве вспомогательного средства к традиционному лечению ингибиторами ангиотензин-превращающего фактора, диуретиками, препаратам группы наперстянки и вазодилататорами. Для приема препарата требуется стабильное состояние больного на протяжении последних 4 недель до перехода на лечение с использованием карведилола. Другими важными условиями назначения препарата являются частота сердечных сокращений не больше 50 ударов в минуту, систолическое артериальное давление более 85 мм рт.ст. Стартовая доза – 6,25 мг однократно в сутки. В случае хорошей переносимости дозу можно постепенно повысить с интервалом 14 дней (не менее!) по схеме: 6,25 мг 2 раза в сутки - 12,5 мг 2 р/с - 25 мг 2 р/сутки. Максимально рекомендованная доза – 50 мг/сутки (разделить на 2 приема) для больных массой ≤ 85 кг и 100 мг/сутки (разделить на 2 приема) для больных массой ≥ 85 кг (исключая случаи тяжелой сердечно-сосудистой недостаточности). Необходимо проводить повышение дозировки под тщательным врачебным наблюдением.

Может наблюдаться некоторое ухудшение признаков сердечно-сосудистой недостаточности в начале терапии (особенно у больных, которые применяют в высоких дозах диуретики и(или) при тяжелой сердечно-сосудистой недостаточности). В этих случаях отмена препарата не требуется, необходимо лишь воздержаться от повышения дозировки карведилола.

При лечении карведилолом общее состояние больного должно контролироваться врачом-терапевтом (или кардиологом). Перед повышением дозировки препарата необходимо дополнительное обследование больного, которое включает определение печеночных функций, массы тела, частоты сердечных сокращений, ритма сердца и уровня артериального давления. В случае развития признаков декомпенсации, задержки жидкости необходима симптоматическая терапия (увеличение дозировки диуретиков). При этом следует воздержаться от повышения дозировки карведилола (по крайней мере до тех пор, пока общее состояние больного не станет стабильным). Иногда требуется уменьшение дозы карведилола или даже временное прекращение лечения (в этих случаях возможно провести титровку дозы препарата).

Если лечение карведилолом прервано, то снова начинать прием препарата необходимо с минимальной дозы (6,25 мг однократно в сутки), эту дозу можно постепенно повышать согласно приведенным выше правилам.

Карведилол в педиатрии (для пациентов моложе 18 лет) не назначается, так как информации о безопасности и эффективности препарата у этой возрастной категории лиц недостаточно. Важно помнить, что при приеме карведилола больными пожилого возраста необходимо постоянное врачебное наблюдение, так как эти пациенты больше чувствительны к карведилолу.

Для отмены препарата необходимо постепенное уменьшение дозы на протяжении 7-14 дней.

Побочные действия:

Система кроветворения: тромбоцитопения (легкая степень).

Обмен веществ: периферические отеки, гиперхолестеринемия, задержка жидкости, гиперволемиа, гипергликемия. Гипергликемия чаще встречается у больных с сахарным диабетом.

Центральная нервная система: синкопе, нарушения сна, парестезии, головная боль, депрессия, головокружение.

Орган зрения: нарушения зрения, сниженное слезообразование, раздражение глаз.

Мочевыделительная система: периферические отеки, нарушение мочеиспускания, почечная недостаточность.

Желудочно-кишечный тракт: тошнота, запор, сухость во рту, боли в животе, диарея, рвота, повышенный уровень трансаминаз.

Половая система: отек гениталий, импотенция.

Сердечно-сосудистая система: брадикардия, нарушение периферического кровообращения, ортостатическая гипотензия.

Опорно-двигательная система: боль в конечностях.

Дыхательная система: сухость слизистой носа, одышка (обструктивный синдром) у пациентов с ХОБЛ.

Кожа и подкожная клетчатка: крапивница, аллергическая экзантема, зуд, реакция наподобие красного плоского лишая, псориаза. В случае наличия у пациента псориаза возможно ухудшение кожных симптомов.

Другие: отек в месте введения, общая слабость.

Редкие: стенокардия, атриовентрикулярная блокада, обострение признаков заболеваний периферических сосудов (синдром Рейно, перемежающаяся хромота и др.).

Прием карведилола может провоцировать латентный сахарный диабет, ухудшение течения сахарного диабета, недостаточный контроль над содержанием глюкозы сыворотки крови.

При титровании карведилола возможно уменьшение сократительной способности миокарда (редко).

Противопоказания:

- Декомпенсированная сердечно-сосудистая недостаточность,
- хронические обструктивные бронхо-легочные заболевания,
- бронхиальная астма,
- кардиогенный шок,
- атриовентрикулярная блокада (II–III степени),
- брадикардия — частота сердечных сокращений  $\leq 50$  уд./мин,
- аллергические реакции на действующее вещество или другие компоненты карведилола,
- синдром слабости синусового узла (в том числе и синоаурикулярная блокада сердца);
- стенокардия Принцметала,
- феохромоцитома нелеченная,
- сочетание с парентеральным введением в сосуды дилтиазема или верапамила,
- тяжелая гипотензия с систолическим артериальным давлением менее 85 мм рт. ст.,
- заболевание периферических сосудов,
- наследственная непереносимость лактозы, мальабсорбция глюкозы или галактозы, лактазная недостаточность Лаппа.

Беременность:

Карведилол не рекомендуется при беременности и кормлении грудью. В эксперименте на животных не был подтвержден тератогенный эффект препарата, однако клинических исследований по изучению безопасности приема у этой категории пациенток недостаточно. Карведилол может уменьшить показатели плацентарного кровотока, что провоцирует преждевременные роды или утробную гибель плода. При приеме карведилола беременной у плода или новорожденного могут возникнуть брадикардия, гипогликемия, легочная недостаточность, кардиореспираторные осложнения и гипотермия. Карведилол назначают при беременности только тогда, когда предполагаемая польза от препарата превышает потенциальные риски для новорожденного (плода). Если карведилол принимается беременной, его следует отменить за 2-3 дня до срока родов. В случае, если это не соблюдено, следует наблюдать новорожденного первые 2-3 дня жизни.

Препарат липофилен, эксперименты на животных показали способность проникновения молекулы и ее метаболитов в грудное молоко. Если прием препарата осуществляется кормящей женщиной, вскармливание грудью прекращают.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Антагонисты кальция и антиаритмические средства. При одновременном приеме карведилола с амиодароном, дилтиаземом и(или) верапамилом наблюдались случаи брадикардии и гипотонии. Необходимо проводить мониторинг артериального давления и электрокардиографическое исследование у этих пациентов. Синергический эффект

карведилола и антагонистов кальция может обусловить нарушения атриовентрикулярной проводимости сердца с развитием декомпенсации. Необходим тщательный медицинский контроль за больными, которые принимают одновременно с карведилолом антиаритмические средства класса I или амиодарон. Есть сообщения о случаях фибрилляции желудочков, брадикардии и остановки сердца в начале терапии карведилолом больными, принимающими амиодарон. Если антиаритмический препарат вводится парентерально, возможно возникновение сердечно-сосудистой недостаточности (антиаритмические препараты Ia или Ic класса).

Отмечены случаи брадикардии при комбинации препарата с гуанетидином, резерпином, метилдопой, гуанфацином или ингибиторами монооксигеназы (кроме ингибиторов монооксигеназы группы B). В таких случаях необходимо наблюдение за сердечным ритмом. Не рекомендуется одновременно использовать карведилол и дигидропиридины (риск тяжелой гипотензии, сердечно-сосудистой недостаточности). Нитраты провоцируют развитие гипотензии при комбинации с карведилолом.

При комбинации препарата с дигоксином наблюдается увеличение равновесных концентраций дигоксина и дигитоксина (соответственно, на 16 и 13%). Если используется данная комбинация, необходимо определение содержания дигоксина в крови в начале лечения и на момент окончания подбора поддерживающей дозы.

Карведилол усиливает гипотензивное действие препаратов других фармакологических групп (фенотиазинов, барбитуратов, трициклических антидепрессантов, антагонистов рецептора  $\alpha_1$ , алкоголя, вазодилататоров).

При сочетании карведилола с циклоспорином необходимо исследование концентрации последнего в крови, так как его содержание может увеличиться.

Гипогликемические средства (в т.ч. инсулин). Карведилол может нивелировать признаки гипогликемии, так же противодиабетические средства и инсулин могут быть потенцированы карведилолом, поэтому необходим регулярный контроль за содержанием глюкозы в сыворотке крови у таких пациентов.

Если пациент принимает комбинацию клонидин-карведилол, и ему нужна отмена обоих препаратов, то вначале отменяют карведилол, а затем постепенно уменьшают дозировку клонидина.

При необходимости ингаляционного наркоза следует помнить об отрицательных гипотензивных и инотропных взаимодействиях анестетиков с карведилолом.

Эффективность карведилола уменьшается при сочетании с препаратами, задерживающими жидкость и натрий в организме (противовоспалительные обезболивающие средства, кортикостероиды, эстрогены).

Пациенты, которые принимают барбитураты, циметидин, флуоксетин, кетоконазол, галоперидол, эритромицин, верапамил или рифампицин (препараты, которые индуцируют или ингибируют ферменты цитохрома P450) должны находиться под медицинским наблюдением, так как концентрация карведилола может увеличиться (если применяются ингибиторы), или уменьшиться (если применяются индукторы).

Комбинация с эрготамином имеет значительный сосудосуживающий эффект.

При сочетании с нейро-мышечными блокаторами наблюдается усиление блокирования нервно-мышечной передачи. Повышается риск возникновения выраженной брадикардии

и гипертензии при комбинации карведилола с симпатомиметиками (бета-, альфа-адреномиметики).

#### Передозировка:

Превышение дозы карведилола может спровоцировать брадикардию, выраженную гипотонию, сердечную недостаточность, потерю сознания, рвоту, остановку сердца, нарушения дыхания, бронхоспазм, судороги и кардиогенный шок. В лечении необходимо проводить контроль за основными жизненными показателями. Пациенты с передозировкой должны при необходимости находиться в условиях палаты интенсивной терапии. Поддерживающее лечение: для профилактики тяжелой брадикардии – атропин 0,5–2 мг внутривенно, для поддержки сердечно-сосудистой системы: глюкагон (сначала внутривенно струйно 1–10 мг, затем - внутривенная инфузия 2–5 мг/час). Назначаются симпатомиметические средства (изопреналин, добутамин или эпинефрин – доза зависит от массы тела больного).

При рефрактерной к медикаментозной терапии брадикардии – электростимуляция сердца. Для купирования бронхоспазма – бета-симпатомиметики в виде внутривенной инфузии или ингаляционного введения, эффективен также аминофиллин внутривенно. Для купирования судорожного синдрома – медленно внутривенно диазепам. Поскольку карведилол быстро связывается протеинами крови, проведение гемодиализа неэффективно.

В случае тяжелого течения симптомов передозировки поддерживающее лечение проводится достаточно долго, так как перераспределение и выведение препарата будет замедленным. Продолжительность терапии зависит от состояния пациента (до тех пор, пока состояние не будет стабильным).

#### Форма выпуска:

Таблетки, покрытые оболочкой, по 12,5; 25 мг. Таблетки плоскоцилиндрической формы, белого цвета. В блистере – 30 таблеток.

#### Условия хранения:

В защищенном от света месте, при комнатной температуре в пределах 15–25°С. Беречь от детей.

#### Синонимы:

Атрам, карведигамма, карведилол оболенское, карведилол гексал, кардивас, карвидил, кредекс, таллитон, карвенал, ведикардол, карветренд, кориол, дилатренд.

#### Состав:

Активный ингредиент: карведилол.

Неактивные ингредиенты: сахароза, лактоза, поливидон К25, метилцеллюлоза, кросповидон, кроскармеллоза натрия.

Дополнительно:

Нижеследующие предостережения особенно следует учитывать в терапии больных с сердечно-сосудистой недостаточностью. Препарат можно назначать совместно с ингибиторами ангиотензинпревращающего фактора, диуретиками и(или) вазодилататорами. Дозы последних рекомендуется не изменять на протяжении как минимум 4 недель. В случае наличия у больного дефицита натрия или жидкости, тяжелой сердечной недостаточности, гипотензии требуется лечение под строгим врачебным наблюдением (а также при терапии пациентов пожилого возраста). В случае развития снижения артериального давления необходимо уменьшение дозировки диуретиков. Если признаки гипотензии не купируются, то уменьшают дозировку ингибитора ангиотензинпревращающего фактора. Далее можно провести уменьшение дозы карведилола (или полностью отменить препарат). Нельзя увеличивать дозировку карведилола при усугублении симптомов сердечно-сосудистой недостаточности или при вазодилатации.

У больных с системным атеросклерозом, систолическим артериальным давлением  $\leq 100$  мм рт. ст., ишемической болезнью сердца и/или почечной недостаточностью может наблюдаться ухудшение почечных функций (обратимое). В случае необходимости титрования карведилола следует контролировать почечные функции пациента. Если они выражено снижаются, то прием препарата прекращают или уменьшают дозу карведилола.

При сочетании «карведилол-препараты наперстянки» необходимо помнить, что эта комбинация удлиняет атриовентрикулярную проводимость.

Пациентам, страдающим хроническими бронхообструктивными заболеваниями и не принимающим ингаляционные и пероральные средства, нельзя назначать карведилол (исключая случаи, когда ожидаемая польза приема карведилола превышает потенциальные риски, связанные с приемом препарата). В этом случае пациенты должны находиться под тщательным врачебным наблюдением в начале лечения карведилолом и при титровке дозировки. Если наблюдается бронхообструкция, то дозу карведилола необходимо уменьшить.

Карведилол может нивелировать признаки острой гипогликемии. При лечении больных сахарным диабетом необходим тщательный контроль за содержанием глюкозы в сыворотке крови.

Карведилол может нивелировать признаки тиреотоксикоза. При развитии брадикардии у пациента, который принимает карведилол, необходимо уменьшение дозы препарата (если частота сердечных сокращений становится менее 55 ударов в минуту).

При комбинации «карведилол-антагонисты кальция» (дилтиазем, верапамил) или при сочетании карведилола с антиаритмическими средствами (амиодарон) необходим контроль за электрокардиографическими показателями и артериальным давлением. Нельзя совместно с карведилолом назначать эти препараты внутривенно.

Не рекомендуется назначать пациентам, принимающим карведилол, циметидин (поскольку он усиливает действие препарата).

Если пациент пользуется контактными линзами, его предупреждают о возможности снижения слезоотделения. С осторожностью назначают карведилол больным, которые

получают десенсебилизирующие средства, а так же в случаях анамнестического указания на тяжелые анафилактические реакции, так как препарат повышает аллергенность и выраженность анафилактоидных реакций.

С осторожностью назначают больным псориазом (возможно ухудшение кожных проявлений заболевания).

При замедленном метаболизме дебризохина больных необходимо тщательно наблюдать из-за риска развития чрезмерного эффекта карведилола (особенно в начале терапии). Карведилол снижает риск аритмии во время проведения ингаляционной анестезии, но повышает риск возникновения гипотензии. Нельзя внезапно прекращать прием препарата. Лечение отменяют постепенно путем уменьшения дозы в 2 раза на протяжении 3 дней. При этом проводить тщательный мониторинг частоты сердечных сокращений и артериального давления.

При приеме препарата возможно ухудшение внимания и психо-двигательных реакций, что учитывают при вождении транспорта и работе с точными механизмами.

**Внимание!**

Перед использованием препарата Карведилол вы должны проконсультироваться с врачом. Данная инструкция по применению приведена в свободном переводе и предназначена исключительно для ознакомления. Для получения более полной информации просим обращаться к аннотации производителя.