

## **Анаприлин**

Международное непатентованное наименование — Пропранолол

Лекарственная форма - таблетки

Описание - Таблетки белого цвета, круглые, плоскоцилиндрической формы с фаской без риски.

Фармакотерапевтическая группа - Бета-адреноблокатор

Фармакодинамика:

Неселективный бета-адреноблокатор. Обладает антиангинальным, антигипертензивным и антиаритмическим действием. Неселективно блокируя бета-адренорецепторы (75% бета1 и 25% бета2-адренорецепторов), уменьшает стимулированное катехоламинами образование циклического аденозинмонофосфата из аденозинтрифосфата, в результате чего снижает внутриклеточное поступление кальция, оказывает отрицательное хроно-, дромо-, батмо- и инотропное действие (урежает число сердечных сокращений, угнетает проводимость и возбудимость, снижает сократимость миокарда).

В начале применения бета-адреноблокаторов общее периферическое сосудистое сопротивление в первые 24 ч увеличивается (в результате реципрокного возрастания активности альфа-адренорецепторов и устранения стимуляции бета2-адренорецепторов сосудов скелетной мускулатуры), но через 1-3 сут возвращается к исходному, а при длительном применении снижается.

Антигипертензивное действие связано с уменьшением минутного объема крови, симпатической стимуляции периферических сосудов, снижением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (имеет значение у пациентов с исходной гиперсекрецией ренина), чувствительности барорецепторов дуги аорты (не происходит усиления их активности в ответ на снижение артериального давления) и влиянием на центральную нервную систему. Антигипертензивное действие стабилизируется к концу 2 недель курсового применения.

Антиангинальное действие обусловлено снижением потребности миокарда в кислороде (за счет отрицательного хронотропного и инотропного эффекта). Уменьшение числа сердечных сокращений ведет к удлинению диастолы и улучшению перфузии миокарда. За счет повышения конечного диастолического давления в левом желудочке и увеличения растяжения мышечных волокон желудочков сердца может

повышать потребность в кислороде, особенно у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Антиаритмическое действие обусловлено устранением аритмогенных факторов (тахикардии, повышенной активности симпатической нервной системы, увеличенного содержания циклического аденозинмонофосфата, артериальной гипертензии), уменьшением скорости спонтанного возбуждения синусного и эктопического водителей ритма и замедлением атриовентрикулярного проведения. Угнетение проведения импульсов отмечается преимущественно в антеградном и в меньшей степени в ретроградном направлениях через атриовентрикулярный узел и по дополнительным путям. По классификации антиаритмических лекарственных средств относится к препаратам II группы.

Уменьшение выраженности ишемии миокарда - за счет снижения потребности миокарда в кислороде, постинфарктной летальности - благодаря антиаритмическому действию.

Способность предупреждать развитие мигрени сосудистого генеза обусловлена уменьшением выраженности расширения церебральных артерий вследствие бета-адреноблокады сосудистых рецепторов, ингибированием вызываемых катехоламинами агрегации тромбоцитов и липолиза, снижением адгезивности тромбоцитов, предотвращением активации факторов свертывания крови во время высвобождения адреналина, стимуляцией поступления кислорода в ткани и уменьшением секреции ренина.

Уменьшение тремора на фоне применения пропранолола обусловлено преимущественно блокадой периферических бета<sub>2</sub>-адренорецепторов.

Повышает атерогенные свойства крови.

Усиливает сокращения матки (спонтанные и вызванные лекарственными средствами, стимулирующими миометрий).

Повышает тонус бронхов.

Фармакокинетика:

Быстро и достаточно полно (90%) всасывается при приеме внутрь и относительно быстро выводится из организма. Биодоступность после приема внутрь - 30-40% (эффект "первичного" прохождения через печень, микросомальное окисление), при длительном приеме увеличивается (образуются метаболиты, ингибирующие ферменты печени), ее величина зависит от характера пищи и интенсивности печеночного кровотока. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1-1,5 ч. Обладает высокой липофильностью, накапливается в ткани легких, головном мозге, почках, сердце. Проникает через гематоэнцефалический,

плацентарный барьер, в грудное молоко. Объем распределения - 3-5 л/кг. Связь с белками плазмы - 90-95%.

Метаболизируется 3 путями - ароматическое гидроксирование, п-деалкилирование, глюкуронирование в печени (в том числе с участием изоферментов цитохрома сур2d6, сур1a2, сур2c19) - попадая с желчью в кишечник, деглюкуронируется и реабсорбируется, в результате период полувыведения на фоне курсового введения может удлиняться до 12 ч, также у пожилых пациентов и пациентов с нарушениями функции почек и печени увеличивается концентрация препарата в плазме крови и удлиняется период полувыведения. Период полувыведения - 3-5 ч. Выводится почками - 90%, в неизменном виде - менее 1%. Не удаляется при гемодиализе.

### **Показания:**

Артериальная гипертензия, стенокардия напряжения, нестабильная стенокардия, синусовая тахикардия (в т. ч. при тиреотоксикозе), наджелудочковая тахикардия, мерцательная тахиаритмия, наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия, инфаркт миокарда (для снижения сердечно-сосудистой смертности после инфаркта миокарда у пациентов со стабильными показателями гемодинамики, систолическое артериальное давление более 100 мм рт. ст.), феохромоцитомы (при одновременном применении альфа-адреноблокаторов), эссенциальный тремор, мигрень (профилактика приступов), диффузно-токсический зоб и тиреотоксический криз (в качестве вспомогательного лекарственного средства, в том числе при непереносимости тиреостатических лекарственных средств), симпатoadреналовые кризы на фоне диэнцефального синдрома.

### **Противопоказания:**

Повышенная чувствительность к компонентам препарата, острая и хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, кардиогенный шок, атриовентрикулярная блокада II-III ст, тяжелая синусовая брадикардия (число сердечных сокращений менее 50 (ударов) в минуту), синоатриальная блокада, синдром слабости синусового узла, стенокардия Принцметала, кардиомегалия, тяжелые нарушения периферического кровообращения, метаболический ацидоз, бронхиальная астма, склонность к бронхообструкции, хроническая обструктивная болезнь легких, одновременный прием ингибиторов моноаминоксидазы, антипсихотических анксиолитических средств, период лактации; хроническая сердечная недостаточность с указанием функционального класса, отек легких, сахарный диабет, дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, т.к. препарат содержит сахарозу, возраст до 18 лет, тяжелая артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление менее 90 мм рт. ст.), острый

инфаркт миокарда (систолическое артериальное давление менее 100 мм. рт.ст.), одновременное внутривенное введение, верапамила и дилтиазема, феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов).

### **С осторожностью:**

Почечная и/или печеночная недостаточность, гипертиреоз, депрессия; миастения, феохромоцитома (при одновременном применении альфа-адреноблокаторов), псориаз, нарушения периферического кровообращения, отягощенный аллергологический анамнез, атриовентрикулярная блокада I степени, хроническая сердечная недостаточность I-II функционального класса по NYHA, беременность, пожилой возраст.

Беременность и лактация:

Применение при беременности возможно в том случае, если польза для матери превышает риск развития побочных эффектов у плода и ребенка. При необходимости приема во время беременности - тщательное наблюдение за состоянием плода, за 48-72 ч до родов следует отменить.

Применение препарата противопоказано в период грудного вскармливания.

### **Способ применения и дозы:**

*При артериальной гипертензии* принимают внутрь, по 40 мг 2 раза в сутки. При недостаточной выраженности антигипертензивного эффекта дозу увеличивают до 40 мг 3 раза или по 80 мг 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза - 320 мг.

*При стенокардии, нарушениях сердечного ритма* - в начальной дозе 20 мг 3 раза в сутки, затем дозу постепенно увеличивают до 80-120 мг за 2-3 приема. Максимальная суточная доза - 240 мг.

*Для профилактики мигрени, а также при эссенциальном треморе* - в начальной дозе 40 мг 2-3 раза в сутки, при необходимости дозу постепенно увеличивают до 160 мг/сут.

При нарушении функции печени необходимо снижение доз. Нарушение функции почек коррекции дозы не требует.

*Профилактика повторного инфаркта миокарда* - терапию начинать между 5-ым и 21-ым днем после перенесенного инфаркта миокарда в дозе 40 мг 4 раза в сутки, в течение 2-3 дней. Затем в дозе 80 мг 2 раза в сутки.

*При феохромоцитоме* - применять только с блокаторами альфа-адренорецепторов.

*Перед операцией* назначают 60 мг в сутки, в течение 3 дней.

*При гипертиреозе* (вспомогательное средство) - 40 мг 3-4 раза в сутки, при необходимости возможно повышение дозы до 120-160 мг в сутки.

### **Побочные эффекты:**

*Со стороны нервной системы:* повышенная утомляемость, слабость, головокружение, мигрень, сонливость или бессонница, яркие сновидения, депрессия, беспокойство, спутанность сознания, галлюцинации, тремор, парестезии, нервозность, снижение скорости психомоторных реакций, повышенная утомляемость, кратковременная потеря памяти, эмоциональная лабильность, кататония.

*Со стороны органов чувств:* уменьшение секреции слезной жидкости (сухость и болезненность глаз), нарушение остроты зрения, кератоконъюнктивит.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* синусовая брадикардия, атриовентрикулярная блокада (вплоть до развития полной поперечной блокады и остановки сердца), аритмии, развитие (усугубление) хронической сердечной недостаточности, выраженное снижение артериального давления, ортостатическая гипотензия, проявление ангиоспазма (усиление нарушения периферического кровообращения, похолодание нижних конечностей, синдром Рейно), боль в груди, ощущение сердцебиения, мезентериальный тромбоз.

*Со стороны пищеварительной системы:* тошнота, рвота, дискомфорт в эпигастральной области, запор или диарея, нарушения функции печени (темная моча, желтушность склер или кожи, холестаза), изменения вкуса, сухость слизистой оболочки полости рта, ишемический колит.

*Со стороны дыхательной системы:* заложенность носа, бронхоспазм, ринит, одышка, ларингоспазм.

*Со стороны эндокринной системы:* изменение концентрации глюкозы крови (гипо- или гипергликемия).

*Аллергические реакции:* кожный зуд, кожная сыпь, крапивница, синдром Стивенса-Джонсона.

*Со стороны кожных покровов:* усиление потоотделения, псориазоподобные кожные реакции, обострение симптомов псориаза, токсический эпидермальный некролиз, эксфолиативный дерматит, мультиформная эритема, алопеция, экзантема.

*Лабораторные показатели:* тромбоцитопения (необычные кровотечения и кровоизлияния), лейкопения, повышение активности "печеночных" трансаминаз, лактатдегидрогеназы, агранулоцитоз, повышение титров антинуклеарных антител, гипербилирубинемия.

*Влияние на плод:* внутриутробная задержка роста, гипогликемия, брадикардия.

*Прочие:* боль в спине, артралгия, снижение потенции, синдром "отмены" (усиление приступов стенокардии, инфаркт миокарда, повышение артериального давления), болезнь Пейрони.

### **Передозировка:**

*Симптомы:* выраженная брадикардия, головокружение, атриовентрикулярная блокада, выраженное снижение артериального давления, обморочные состояния, аритмия, желудочковая экстрасистолия, сердечная недостаточность - острая или усугубление течения хронической сердечной недостаточности, цианоз ногтей пальцев или ладоней, судороги, затруднение дыхания, бронхоспазм.

*Лечение:* промывание желудка, применение активированного угля, при нарушении атриовентрикулярной проводимости - внутривенно вводят 1-2 мг атропина, при низкой эффективности осуществляют постановку временного кардиостимулятора; при желудочковой экстрасистолии - лидокаин (препараты IA класса не применяются); при снижении артериального давления - больной должен находиться в положении Тренделенбурга; при брадикардии - 1-2 мг атропина внутривенно, при необходимости постановка водителя ритма; при атриовентрикулярной блокаде - эпинефрин, постановка водителя ритма. Если нет признаков отека легких, внутривенно вводят плазмозамещающие растворы, при неэффективности - эпинефрин, допамин, добутамин; при сердечной недостаточности - сердечные гликозиды, диуретики, глюкагон; при судорогах - внутривенно диазепам; при бронхоспазме - ингаляционно или парентерально бета-адреномиметики.

### **Взаимодействие:**

Аллергены, используемые для иммунотерапии, или экстракты аллергенов для кожных проб повышают риск возникновения тяжелых системных аллергических реакций или анафилаксии у пациентов, получающих пропранолол.

Йодсодержащие рентгеноконтрастные лекарственные средства для внутривенного введения повышают риск развития анафилактических реакций.

Фенитоин при внутривенном введении, лекарственные средства для ингаляционной общей анестезии (производные углеводородов) повышают выраженность кардиодепрессивного действия и вероятность снижения артериального давления.

Изменяет эффективность инсулина и гипогликемических лекарственных средств для приема внутрь, маскирует симптомы развивающейся гипогликемии (тахикардия, повышение артериального давления).

Снижает клиренс лидокаина и ксантинов (кроме дифиллина) и повышает их концентрацию в плазме, особенно у пациентов с исходно повышенным клиренсом теофиллина под влиянием курения.

Антигипертензивный эффект ослабляют нестероидные противовоспалительные препараты (задержка натрия и блокада синтеза простагландина почками), глюкокортикостероиды и эстрогены (задержка натрия).

Сердечные гликозиды, метилдопа, резерпин и гуанфацин, блокаторы "медленных" кальциевых каналов (верапамил и дилтиазем при их одновременном внутривенном введении с бета-адреноблокаторами), амиодарон и другие антиаритмические лекарственные средства повышают риск развития или усугубления брадикардии, атриовентрикулярной блокады, остановки сердца и сердечной недостаточности. Одновременное применение пропранолола и нифедипина может приводить к значительному снижению артериального давления.

Диуретики, клонидин, симпатолитики, гидралазин и другие гипотензивные лекарственные средства могут привести к чрезмерному снижению артериального давления.

Удлиняет действие недеполяризующих миорелаксантов и антикоагулянтный эффект варфарина.

Три- и тетрациклические антидепрессанты, антипсихотические лекарственные средства (нейролептики), этанол, седативные и снотворные лекарственные средства усиливают угнетение центральной нервной системы.

Флувоксамин повышает концентрацию пропранолола в плазме крови.

Противопоказано совместное применение пропранолола с антипсихотическими и анксиолитическими препаратами.

Не рекомендуется одновременное применение с ингибиторами моноаминоксидазы вследствие значительного усиления антигипертензивного действия, перерыв в лечении между приемом ингибиторов моноаминоксидазы и пропранолола должен составлять не менее 14 дней.

Негидрированные алкалоиды спорыньи повышают риск развития нарушений периферического кровообращения.

Усиливает действие тиреостатических и утеротонизирующих лекарственных средств; снижает действие антигистаминных средств.

Одновременное применение с производными фенотиазина повышает концентрации обоих лекарственных средств в плазме.

Сульфасалазин и циметидин; увеличивают концентрацию пропранолола в плазме (тормозят метаболизм), рифампицин укорачивает период полувыведения.

### **Особые указания:**

Контроль за пациентами, принимающими пропранолол, должен включать наблюдение за числом сердечных сокращений и артериальным давлением (в начале лечения ежедневно, затем 1 раз в 3-4 месяца), электрокардиограммой, концентрацией глюкозы в плазме крови у пациентов с сахарным диабетом (1 раз в 4-5 месяцев). У пожилых пациентов рекомендуется следить за функцией почек (1 раз в 4-5 месяцев).

Следует обучить больного методике подсчета числа сердечных сокращений и проинструктировать о необходимости врачебной консультации при числе сердечных сокращений менее 50 уд/мин.

Перед применением пропранолола пациентам с хронической сердечной недостаточностью (ранние стадии) необходимо применять сердечные гликозиды и/или диуретики.

У "курильщиков" эффективность бета-адреноблокаторов ниже.

Пациенты, пользующиеся контактными линзами, должны учитывать, что на фоне лечения возможно уменьшение продукции слезной жидкости.

Пациентам с феохромоцитомой назначают только в сочетании с приемом альфа-адреноблокаторов.

При тиреотоксикозе пропранолол может маскировать определенные клинические признаки тиреотоксикоза (например, тахикардию). Резкая отмена у пациентов с тиреотоксикозом противопоказана, поскольку способна усилить симптоматику.

При назначении бета-адреноблокаторов пациентам, получающим гипогликемические лекарственные средства, следует соблюдать осторожность, поскольку во время продолжительных перерывов в приеме пищи может развиваться гипогликемия. Причем такие ее симптомы, как тахикардия или тремор, будут маскироваться за счет действия препарата. Пациентов следует проинструктировать в отношении того, что основным симптомом гипогликемии во время лечения бета-адреноблокаторами является повышенное потоотделение.

При одновременном приеме клонидина его прием может быть прекращен только через несколько дней после отмены пропранолола.



Возможно усиление выраженности реакции гиперчувствительности и отсутствие эффекта от обычных доз эпинефрина на фоне отягощенного аллергологического анамнеза.

За несколько дней перед проведением общей анестезии необходимо прекратить прием препарата. Если больной принял препарат перед хирургическим вмешательством, ему следует подобрать лекарственное средство для общей анестезии с минимальным отрицательным инотропным действием.

Реципрокную активацию блуждающего нерва можно устранить внутривенным введением атропина (1-2 мг).

Лекарственные средства, снижающие запасы катехоламинов (например, резерпин), могут усилить действие бета-адреноблокаторов, поэтому пациенты, принимающие такие сочетания лекарственных средств, должны находиться под постоянным наблюдением врача на предмет выявления артериальной гипотензии или брадикардии.

Нельзя одновременно применять с антипсихотическими лекарственными средствами (нейролептиками) и анксиолитическими лекарственными средствами (транквилизаторами).

Осторожно применять совместно с психоактивными лекарственными средствами, например, ингибиторами моноаминоксидазы, при их курсовом применении более 2 недель.

Избегать внутривенного введения верапамила и дилтиазема на фоне терапии препаратом Анаприлин.

В случае появления у пациентов пожилого возраста нарастающей брадикардии (менее 50 уд/мин), артериальной гипотензии (систолическое артериальное давление ниже 100 мм рт.ст.), атриовентрикулярной блокады, бронхоспазма, желудочковых аритмий, тяжелых нарушений функции печени и почек необходимо уменьшить дозу или прекратить лечение. Рекомендуется прекращать терапию при развитии депрессии, вызванной приемом бета-адреноблокаторов.

Нельзя резко прерывать лечение из-за опасности развития тяжелых аритмий и инфаркта миокарда. Отмену проводят постепенно, снижая дозу в течение 2 недель и более (на 25% в 3-4 дня).

Следует отменять препарат перед исследованием в плазме крови и моче катехоламинов, норметанефрина и ванилилминдальной кислоты; титров антинуклеарных антител.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами:

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска/дозировка:

Таблетки по 10 мг