ЛП-№(012119)-(РГ-RU) от 15.10.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.10.2025 № 25593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Гипотэф, 2,5 мг + 0,75 мг + 25 мг + 5 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: винпоцетин + индапамид + метопролола тартрат + эналаприла малеат.

Каждая таблетка содержит 2,5 мг винпоцетина, 0,75 мг индапамида, 25,0 мг метопролола тартрата и 5,0 мг эналаприла малеата

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (сахар молочный, лактоза 80) (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклой формы. Допускается «мраморность» и некоторая шероховатость поверхности.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Гипотэф показан к применению у пациентов в возрасте старше 45 лет для лечения артериальной гипертензии 1 и 2 степени тяжести.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Внутрь перед едой по 1 таблетке один раз в сутки (утром). При недостаточной эффективности и хорошей переносимости доза может быть увеличена до 2-3 таблеток в сутки, при равномерном распределении времени между приемами. Терапевтический эффект достигается в течение двух-трех недель терапии.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (см. раздел 4.4.)
У пожилых пациентов уровень креатинина в плазме крови должен быть скорректирован в зависимости от возраста, веса и пола. Пожилые пациенты могут получать Гипотэф при нормальной функции почек или при минимальных нарушениях функции почек.

Пациенты с нарушением функции почек (см. раздел 4.3.)
Препарат Гипотэф противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) ниже 30 мл/мин.).

На фоне терапии необходим регулярный контроль концентрации креатинина и содержания калия в плазме крови.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.10.2025 № 25593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Пациенты с нарушением функции печени (см. раздел 4.4.)

Препарат Гипотэф противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции печени.

При умеренном нарушении функции печени коррекция дозы не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Гипотэф у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь, перед едой.

4.3. Противопоказания

Винпоцетин

- Повышенная чувствительность к винпоцетину.
- Острая фаза геморрагического инсульта.
- Тяжеля ишемическая болезнь сердца.
- Тяжелые нарушения ритма сердца.
- Беременность (см. раздел 4.6.).
- Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Индапамид

- Повышенная чувствительность к индапамиду и другим производным сульфонамида.
- Тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин.) и/или печени (в т.ч. с энцефалопатией).
- Гипокалиемия.
- Беременность, период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены) (см. раздел 4.6.).

Метопролол

- Повышенная чувствительность к метопрололу, кардиогенный шок.
- Атриовентрикулярная блокада (AV) II и III степени (без искусственного водителя ритма).
- Синоатриальная блокада, синдром слабости синусового узла, выраженная брадикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) менее 50 уд./мин.), тяжелые нарушения периферического кровообращения, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации.
- Гиперреактивность бронхов (например, при тяжелой бронхиальной астме пациентам, получающим постоянную или интермиттирующую терапию инотропными препаратами, действующими на β-адренорецепторы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в стадии обострения).
- Стенокардия Принцметала.
- Артериальная гипотензия (в случае применения при вторичной профилактике инфаркта миокарда – систолическое артериальное давление (АД) менее 90 мм рт.ст.).
- При подозрении на острый инфаркт миокарда (ЧСС меньше 45 уд./мин., интервал PQ более 0,24 сек. или систолическое АД менее 100 мм рт.ст.).
- Феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.10.2025 № 25593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- Одновременное внутривенное введение блокаторов «медленных» кальциевых каналов (БМКК) типа верапамила (см. раздел 4.5.).
- Одновременный прием ингибиторов моноаминооксидазы (МАО) (см. раздел 4.5.).
- Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Эналаприл

- Повышенная чувствительность к эналаприлу и другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).
- Ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе, связанный с приемом ингибитора АПФ, а также наследственный или идиопатический ангионевротический отек.
- Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) (см. раздел 4.5.).
- Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел 4.5.).
- Одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека (см. раздел 4.5.).
- Беременность (II и III триместры беременности) (см. раздел 4.4. и 4.6.).
- Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Гипотэф

- Повышенная чувствительность к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата.
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.
- Применение у пациентов моложе 45 лет (эффективность и безопасность не установлены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности

Особые указания

Контроль за пациентами, принимающими препарат, включает регулярное наблюдение за ЧСС и АД, концентрацией глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом. При необходимости, для пациентов с сахарным диабетом, дозу инсулина или гипогликемических средств, назначаемых внутрь, следует подобрать индивидуально. Следует обучить пациента методике подсчета ЧСС и проинструктировать о необходимости врачебной консультации при ЧСС менее 50 уд/мин.

Наличие синдрома удлиненного интервала QT и одновременное применение препаратов, удлиняющими интервал Q-T, требует периодического контроля ЭКГ (см. раздел 4.5.).

Наиболее тщательный контроль показан у пациентов, с тяжелой сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца и заболеваниями сосудов мозга, у которых резкое снижение АД может привести к инфаркту миокарда, инсульту или нарушению функции почек, а также у пациентов с циррозом печени.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.10.2025 № 25593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

У пациентов с сахарным диабетом крайне важно контролировать концентрацию глюкозы в крови, особенно при наличии гипокалиемии. При сахарном диабете может маскировать тахикардию, вызванную гипогликемией.

Пациенты с сахарным диабетом, принимающие гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, перед началом применения препарата должны быть проинформированы о необходимости регулярного контроля концентрации глюкозы в крови (гипогликемии), особенно в течение первого месяца одновременного применения данных лекарственных средств (см. раздел 4.5).

У пациентов, принимающих сердечные гликозиды, слабительные средства, на фоне гиперальдостеронизма, а также у пациентов пожилого возраста (старше 60 лет) показан тщательный контроль содержания калия и креатинина (см. раздел 4.5.).

Возможно появление ортостатической гипотензии, которая может провоцироваться приемом алкоголя, барбитуратами, наркотическими препаратами и одновременным приемом других гипотензивных средств.

Может маскировать некоторые клинические проявления тиреотоксикоза (например, тахикардию).

Гиперкальциемия на фоне приема лекарственного препарата Гипотэф может быть следствием ранее не диагностированного гиперпаратиреоза.

Значительная дегидратация может привести к развитию острой почечной недостаточности (снижение СКФ). Пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости и в начале лечения тщательно контролировать функцию почек.

Лекарственный препарат Гипотэф может дать положительный результат при проведении допинг-контроля (в состав препарата входит индапамид).

У пациентов с нарушениями функции печени, особенно в случае нарушения водно-электролитного баланса, возможно развитие печеночной энцефалопатии, которая может прогрессировать до печеночной комы. В этом случае применение препарата следует немедленно прекратить.

Сообщалось о случаях развития реакций фоточувствительности (см. раздел 4.8). В случае развития реакций фоточувствительности на фоне приема лекарственного препарата рекомендуется прекратить лечение. Если повторное назначение препарата признано необходимым, рекомендуется защищать открытые участки от солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей типа А.

Пациентам, принимающим препарат Гипотэф, не следует вводить внутривенно (в/в) БМКК типа верапамила.

У пациентов, принимающих Гипотэф, анафилактический шок может протекать в более тяжелой форме.

Возможно усиление выраженности реакций гиперчувствительности (на фоне отягощенного аллергологического анамнеза) и отсутствие эффекта от введения обычных доз эпинефрина (адреналина).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.10.2025 № 25593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Может усилить симптомы нарушения периферического артериального кровообращения. Отмену препарата проводят постепенно, сокращая дозу в течение 14 дней. При резком прекращении лечения может возникнуть синдром «отмены» (усиление приступов стенокардии, повышение АД).

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

У пациентов с бронхиальной астмой, в качестве сопутствующей терапии должна быть назначена терапия β2-адреномиметиком.

Пациентам с феохромоцитомой следует назначать альфа-адреноблокатор.

Перед хирургическим вмешательством необходимо предупредить врача-анестезиолога о проводимой терапии (выбор средства для общей анестезии с минимальным отрицательным инотропным действием).

В случае появления нарастающей брадикардии (менее 50 уд/мин.), артериальной гипотензии (систолическое АД ниже 100 мм рт.ст.), AV блокады, бронхоспазма, желудочковых аритмий, тяжелых нарушений функции печени и почек необходимо прекратить лечение.

Рекомендуется прекращать терапию при появлении кожных высыпаний и развитии депрессии, вызванной приемом препарата.

У пожилых пациентов рекомендуется регулярно осуществлять контроль функции печени.

Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью рекомендуется осуществлять контроль функции почек.

У некоторых пациентов артериальная гипотензия, развившаяся после начала лечения, может привести к дальнейшему ухудшению функции почек.

Больным с артериальной гипертензией и гипонатриемией (вследствие приема диуретиков) необходимо за 3 дня до начала приема препарата прекратить прием диуретиков (при необходимости прием диуретиков можно возобновить несколько позже).

Следует применять с особой осторожностью у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия и др.), принимающих иммуносупрессивную терапию, аллопуринол или прокаинамид, или комбинацией указанных осложняющих факторов, особенно если уже есть существующие нарушения функции почек (см. раздел 4.5.).

Следует назначать с осторожностью больным с обструкцией пути оттока из левого желудочка (аортальный или митральный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия).

Во время лечения препаратом Гипотэф может развиться гиперкалиемия. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, нарушение функции почек, пожилой возраст (старше 60 лет), сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), а также препаратов калия или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.10.2025 № 25593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также применение других средств, способствующих повышению содержания ионов калия в плазме крови (например, гепарин). Применение препаратов калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли может привести к значительному повышению содержания ионов калия в крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям ритма сердца. Если необходим комбинированный прием указанных выше средств, лечение должно проводиться с осторожностью, на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови (см. раздел 4.5.).

Во врем лечения препаратом Гипотэф возможно развитие ангионевротического отека головы и шеи. У пациентов, получавших ингибиторы АПФ, в т.ч. эналаприл, были зарегистрированы ангиодистрофия лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани. Это может произойти в любой момент во время лечения. В таких случаях необходимо немедленно прекратить применение препарата и обеспечить проведение соответствующей терапии и мониторинга до полного и устойчивого разрешения признаков и симптомов ангионевротического отека. В случаях, когда отек ограничивался зоной лица и губ, состояние обычно разрешалось без лечения, хотя для облегчения симптомов было полезным применение антигистаминных препаратов. Ангионевротический отек гортани может быть фатальным. При поражении языка, голосовой щели или гортани, которое может вызвать обструкцию дыхательных путей, следует незамедлительно провести соответствующую терапию, например внутримышечное введение в верхнюю треть бедра раствора эпинефрина (0,1% раствор от 0,3 до 0,5 мл), и/или принять меры, необходимые для обеспечения проходимости дыхательных путей. Повышенный риск развития ангионевротического отека может быть у пациентов, получающих одновременно ингибитор АПФ и ингибитор mTOR (например, темсиролимус, сиролимус, эверолимус) или ингибитор неприлизина (см. раздел. 4.5.).

У пациентов негроидной расы, принимавших ингибиторы АПФ, ангионевротический отек наблюдался чаще, чем у пациентов других рас, что необходимо учитывать при приеме препарат Гипотэф.

Пациенты, имеющие в анамнезе ангионевротический отек, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, могут быть в большей степени подвержены риску развития ангионевротического отека на фоне терапии препаратом Гипотэф (см. раздел 4.3).

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается интестинальный отек (ангионевротический отек кишечника). Симптомы исчезали после прекращения приема ингибиторов АПФ. Возможность развития интестинального отека необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики болей в животе у пациентов, принимающих препарат Гипотэф.

В редких случаях у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, развивались угрожающие жизни анафилактоидные реакции во время проведения десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых. Нежелательных реакций можно избежать, если до начала проведения десенсибилизации временно прекратить прием препарата Гипотэф.

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ во время приведения афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с использованием декстран сульфата, редко наблюдались опасные

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.10.2025 № 25593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

для жизни анафилактоидные реакции. Развитие данных реакций можно избежать, если временно отменить препарат Гипотэф до начала каждой процедуры ЛПНП-афереза.

Анафилактоидные реакции наблюдались у пациентов, находящихся на диализе с применением высокопроточных мембран (таких как АК 69®) и одновременно получающих терапию ингибиторами АПФ. У пациентов, принимающих Гипотэф, необходимо использовать диализные мембраны другого типа или гипотензивные средства других классов.

Возможно возникновение кашля на фоне терапии препаратом Гипотэф. Как правило, кашель носит непродуктивный, постоянный характер и прекращается после отмены терапии. Кашель, связанный с применением ингибиторов АПФ, должен учитываться при дифференциальной диагностике кашля.

Не рекомендуется одновременное применение препаратов лития (см. раздел радел 4.5).

Не рекомендуется проведение двойной блокады РААС комбинированным применением Гипотэф с АРА II или алискиреном. Противопоказано одновременное применение препарата Гипотэф с алискиреном или алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин./1,73 м^2) (см. раздел 4.3 и раздел 4.5).

Применение препарата в редких случаях может быть связано с развитием синдрома, начинающегося с холестатической желтухи или гепатита, и прогрессирующего до фульминантного некроза печени, иногда с летальным исходом. Механизм данного синдрома не изучен. При появлении желтухи или значительном повышении активности «печеночных» трансаминаз на фоне применения препарата Гипотэф следует отменить лечение и назначить соответствующую вспомогательную терапию. Пациент должен находиться под соответствующим наблюдением.

С осторожностью

Винпоцетин

При одновременном применении с другими гипотензивными препаратами или препаратами, удлиняющими интервал QT, нарушении функции печени, плохой переносимостью алкалоидов Барвинка малого.

Индапамид

Сахарный диабет, гиперурикемия (особенно сопровождающейся подагрой и уратным нефролитиазом), гипонатриемия, гипокалиемия и другие нарушения водно-электролитного баланса, умеренная печеночная и/или почечная недостаточность, асцит, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, одновременный прием препаратов, удлиняющих интервал QT, гиперпаратиреоз, у ослабленных пациентов и пациентов с увеличенным интервалом QT на электрокардиограмме (ЭКГ) или получающих сочетанную терапию с другими антиаритмическими средствами, системная красная волчанка, острая закрытоугольная глаукома, острая миопия и хориоидальный выпот, пожилой возраст (старше 65 лет).

Метопролол

Сахарный диабет (особенно у принимающих инсулин (см. раздел 4.5.)), метаболический ацидоз, нарушение функции печени и/или почек (КК менее 40 мл/мин.), миастения, AV блокада I степени, стенокардия Принцметала, нелеченная хроническая сердечная недостаточность, тиреотоксикоз, феохромоцитома, депрессия (в том числе и в анамнезе),

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.10.2025 № 25593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

псориаз, аллергические реакции в анамнезе (возможно увеличение чувствительности к аллергенам, утяжеление артериальной гипертензии и снижение терапевтического ответа на эпинефрин), бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, эмфизема легких, хронический обструктивный бронхит, облитерирующие заболевания периферических сосудов («перемежающаяся» хромота, синдром Рейно), пожилой возраст (старше 60 лет).

Эналаприл

Стеноз аортального клапана/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; системные заболевания соединительной ткани (в том числе, системная красная волчанка, склеродермия); терапия иммунодепрессантами (риск развития нейтропении, агранулоцитоза); угнетение костномозгового кроветворения; сниженный объем циркулирующей крови (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея); ишемическая болезнь сердца; цереброваскулярные заболевания; сахарный диабет; хроническая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по классификации NYHA); почечная недостаточность (КК <80 мл/мин.); пожилой возраст (старше 60 лет); проведение гемодиализа с использованием высокопроточных мембран (например, AN69®) или десенсибилизация, аферез ЛПНП; отягощенный аллергологический анамнез или ангионевротический отек в анамнезе; стеноз почечной артерии (в том числе, двусторонний); состояние после трансплантации почки; печеночная недостаточность; реноваскулярная гипертензия; гиперкалиемия, у пациентов негроидной расы; не следует назначать ингибиторы во время беременности (при выявлении беременности лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и, при необходимости, начать альтернативную терапию, см. разделы 4.3 и 4.6).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Винпоцетин

Возможно усиление антигипертензивного действия при одновременном применении с метилдопой (необходим контроль АД).

Взаимодействия не наблюдается при одновременном применении с β-адреноблокаторами (хлоранолол, пиндолол), клопамидом, глибенкламидом, дигоксином, аценокумаролом, гидрохлоротиазидом и имипрамином.

Несмотря на отсутствие данных, подтверждающих возможность взаимодействия, рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении с антиаритмиками и антикоагулянтами.

Индапамид

Одновременное применение не рекомендуется

При одновременном применении индапамида и препаратов лития возможно повышение концентрации лития в плазме крови, сопровождающееся появлением признаков передозировки (вследствие уменьшения выведения лития). При необходимости применения данной комбинации следует контролировать концентрацию лития в плазме крови.

Одновременное применение препаратов, требующее особого внимания

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.10.2025 № 25593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Препараты, способные вызывать аритмию типа «пируэт»

- Антиаритмические препараты Ia класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид).
- Антиаритмические препараты III класса (амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилиум, соталол).
- Некоторые нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифторперазин), бензамиды (амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол); другие (пимозид).
- Другие: бепридил, цисаприд, дифеманил, эритромицин (в/в), галофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, астемизол, терфенадин, винкамин (в/в).

Увеличение риска желудочковых аритмий, особенно аритмии типа «пируэт» (фактор риска – гипокалиемия).

Необходимо контролировать содержание калия в плазме крови и, при необходимости, корректировать его до начала комбинированной терапии индапамидом и указанными выше препаратами. Необходим контроль клинического состояния пациента, содержания электролитов плазмы крови, ЭКГ.

У пациентов с гипокалиемией необходимо применять препараты, не вызывающие аритмию типа «пируэт».

Нестероидные противовоспалительные препараты (при системном применении), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), высокие дозы салицилатов (≥ 3 г/сут.)

Возможно снижение антигипертензивного действия индапамида.

При значительной потере жидкости может развиться острая почечная недостаточность (вследствие снижения СКФ). Пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости и регулярно контролировать функцию почек как в начале лечения, так и в процессе терапии.

Ингибиторы АПФ

Применение ингибиторов АПФ у пациентов с гипонатриемией в крови (особенно у пациентов со стенозом почечной артерии) сопровождается риском развития внезапной артериальной гипотензии и/или острой почечной недостаточности.

Пациентам с артериальной гипертензией и возможно сниженным, вследствие приема диуретиков, содержанием натрия в плазме крови необходимо:

- за 3 дня до начала лечения ингибитором АПФ прекратить прием диуретиков. В дальнейшем, при необходимости, прием диуретиков можно возобновить;
- или начинать терапию ингибитором АПФ с низких доз, с последующим постепенным увеличением дозы в случае необходимости.

При хронической сердечной недостаточности лечение ингибиторами АПФ следует начинать с низких доз с возможным предварительным снижением доз диуретиков.

Во всех случаях в первую неделю приема ингибиторов АПФ у пациентов необходимо контролировать функцию почек (концентрацию креатинина в плазме крови).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.10.2025 № 25593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Другие препараты, способные вызывать гипокалиемию: амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикостероиды (при системном применении), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника

Увеличение риска развития гипокалиемии (аддитивный эффект).

Необходим регулярный контроль содержания калия в плазме крови, при необходимости – его коррекция. Особое внимание следует уделять пациентам, одновременно получающим сердечные гликозиды. Рекомендуется применять слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

Баклофен

Отмечается усиление антигипертензивного эффекта.

Пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости и в начале лечения тщательно контролировать функцию почек.

Сердечные гликозиды:

Гипокалиемия усиливает токсическое действие сердечных гликозидов.

При одновременном применении индапамида и сердечных гликозидов следует контролировать содержание калия в плазме крови, ЭКГ, и, при необходимости, корректировать терапию.

Одновременное применение препаратов, требующее внимания

Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен)

Комбинированная терапия индапамидом и калийсберегающими диуретиками целесообразна у некоторых пациентов, однако при этом не исключается возможность развития гипокалиемии (особенно у пациентов с сахарным диабетом и пациентов с почечной недостаточностью) или гиперкалиемии.

Необходимо контролировать содержание калия в плазме крови, показатели ЭКГ и, при необходимости, корректировать терапию.

Метформин

Функциональная почечная недостаточность, которая может возникать на фоне диуретиков, особенно «петлевых», при одновременном назначении метформина повышает риск развития молочнокислого ацидоза.

Не следует применять метформин, если концентрация креатинина превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.

Йодсодержащие контрастные вещества

Обезвоживание организма на фоне приема диуретических препаратов увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении высоких доз йодсодержащих контрастных веществ.

Перед применением йодсодержащих контрастных веществ пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости.

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.10.2025 № 25593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Препараты этих классов усиливают антигипертензивное действие индапамида и увеличивают риск ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Соли кальция

При одновременном назначении возможно развитие гиперкальциемии вследствие снижения выведения ионов кальция почками.

Циклоспорин, такролимус

Возможно увеличение концентрации креатинина в плазме крови без изменения концентрации циркулирующего циклоспорина, даже при нормальном содержании жидкости и ионов натрия.

Кортикостероидные препараты (минерало- и глюкокортикостероиды), тетракозактид (при системном назначении)

Снижение антигипертензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов).

Метопролол

Одновременное применение с осторожностью

При одновременном применении с другими гипотензивными средствами антигипертензивный эффект обычно усиливается, поэтому следует соблюдать осторожность, чтобы избежать развития артериальной гипотензии. Однако для улучшения контроля над артериальной гипертензией можно использовать комбинации антигипертензивных препаратов.

Поскольку β-адреноблокаторы могут влиять на периферическое кровообращение, следует соблюдать осторожность при одновременном применении препаратов с аналогичной активностью, например, эрготамина.

Следует также соблюдать осторожность при назначении β-адреноблокаторов в комбинации с блокаторами симпатических ганглиев, другими β-адреноблокаторами (в том числе в виде глазных капель) или ингибиторами МАО.

Празозин

У пациентов, принимающих β-адреноблокаторы, острая постуральная гипотензия, которая может возникнуть после приема первой дозы празозина, может усиливаться.

Клонидин

Если метопролол и клонидин принимают одновременно, то при отмене метопролола клонидин отменяют через несколько дней (в связи с риском возникновения синдрома «отмены»).

Блокаторы кальциевых каналов

БМКК, такие как верапамил и дилтиазем, могут усиливать угнетающее действие β-адреноблокаторов на АД, частоту сердечных сокращений, сократительную способность сердца и атриовентрикулярную проводимость. Одновременное внутривенное введение верапамила может спровоцировать остановку сердца. Пациенты, принимающие в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.10.2025 № 25593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

комбинации с метопрололом перорально БМКК типа верапамила, должны находиться под пристальным наблюдением врача.

Ингибиторы CYP2D6

Лекарственные препараты, индуцирующие или ингибирующие изофермент CYP2D6, могут оказывать влияние на концентрацию метопролола в плазме крови. Концентрация метопролола в плазме крови может возрасти при одновременном приеме с другими препаратами, являющимися субстратом для изофермента CYP2D6, например, антиаритмическими препаратами, антигистаминными препаратами, антагонистами H2-рецепторов, антидепрессантами (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, например пароксетин, флуоксетин, сертралин), нейролептиками и ингибиторами ЦОГ-2.

Антиаритмические препараты I класса и амиодарон

Антиаритмические препараты I класса могут приводить к суммированию отрицательного инотропного эффекта с развитием выраженных гемодинамических побочных эффектов у пациентов с нарушением функции левого желудочка (следует избегать данной комбинации у пациентов с синдромом слабости синусового узла и нарушением атриовентрикулярной проводимости). Хинидин ингибирует метаболизм метопролола у пациентов с «быстрым» метаболизмом, приводя к значительному повышению концентрации метопролола в плазме крови и усилению его β-адреноблокирующего действия.

Сочетание с амиодароном повышает риск развития выраженной синусовой брадикардии (в том числе через продолжительное время после отмены амиодарона, вследствие его длительного периода полувыведения).

Нитроглицерин

Нитроглицерин может усилить гипотензивный эффект метопролола.

Сердечные гликозиды

Одновременное применение гликозидов наперстянки может привести к чрезмерной брадикардии и/или увеличению времени атриовентрикулярной проводимости.

Симпатомиметики

При одновременном применении метопролол будет ослаблять β_1-эффекты симпатомиметиков, но в обычных терапевтических дозах не должен оказывать существенного влияния на бронходилатирующий эффект β_2-агонистов.

Инсулин и гипогликемические средства

При одновременном применении с гипогликемическими средствами для приема внутрь возможно снижение их эффекта; с инсулином – повышение риска развития гипогликемии, усиление ее выраженности и продолжительности, маскировка некоторых симптомов гипогликемии (тахикардия, повышенное потоотделение, повышение АД).

НПВС

Одновременное применение НПВС, таких как индометацин, может снижать гипотензивный эффект метопролола.

Лидокаин

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.10.2025 № 25593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

При одновременном применении с лидокаином возможно нарушение выведения лидокаина.

Общие анестетики

Некоторые ингаляционные анестетики могут усилить кардиодепрессорный эффект β-блокаторов.

Индукторы / ингибиторы печеночных ферментов

Индукторы микросомальных ферментов печени (например, рифампицин, барбитураты) могут снизить концентрацию метопролола в плазме крови, ингибиторы (например, циметидин) могут повысить его концентрацию в плазме крови.

Алкоголь

При одновременном применении метопролол повышает концентрацию этанола в крови и удлиняет его выведение, увеличивается риск выраженного снижения АД и усиливается угнетающее действие на центральную нервную систему.

Эналаприл

Одновременное применение не рекомендуется

Калийсберегающие диуретики (спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), калийсодержащие соли, калиевые добавки или другие препараты, повышающие содержание калия (циклосерин, гепарин)

При одновременном применении с ингибиторами АПФ возможно развитие гиперкалиемии. Если вследствие диагностированной гипокалиемии все же показано одновременное применение этих препаратов, то их следует применять с осторожностью, при регулярном контроле содержания калия в сыворотке крови и электрокардиограммы.

Ингибиторы нейтральной эндопептидазы

Сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ и рацекадотрила (ингибитор энкефалиназы).

Ингибиторы неприлизина

При одновременном применении ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими сакубитрил (ингибитор неприлизина), возрастает риск развития ангионевротического отека, в связи с чем одновременное применение указанных препаратов противопоказано. Ингибиторы АПФ следует назначать не ранее, чем через 36 часов после отмены препаратов, содержащих сакубитрил. Противопоказано назначение препаратов, содержащих сакубитрил, пациентам, получающим ингибиторы АПФ, а также в течение 36 часов после отмены ингибиторов АПФ.

Тканевые активаторы плазминогена

В обсервационных исследованиях выявлена повышенная частота развития ангионевротического отека у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, после применения алтеплазы для тромболитической терапии ишемического инсульта.

Одновременное применение с осторожностью

Тиазидные или «петлевые» диуретики

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.10.2025 № 25593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Предшествующее лечение диуретиками в высоких дозах может в начале терапии эналаприлом привести к снижению объема циркулирующей крови (ОЦК) и способствовать развитию артериальной гипотензии. Антигипертензивный эффект можно уменьшить, если отменить диуретик, увеличить поступление жидкости или солей в организм или начать терапию с низких доз эналаприла.

Препараты для общей анестезии

При применении с ингибиторами АПФ могут привести к усугублению ортостатической гипотензии.

Наркотические средства / трициклические антидепрессанты / психотропные препараты/барбитураты

может иметь место развитие ортостатической гипотензии.

Другие гипотензивные препараты (альфа- и β-адреноблокаторы, БМКК)

Антигипертензивный эффект может суммироваться или потенцироваться. Требуется осторожность при лечении нитроглицерином в различных лекарственных формах и другими нитратами или другими вазодилататорами.

Циметидин

Повышенный риск развития коллапса.

Аллопуринол, прокаинамид, цитостатики или иммунодепрессанты

При одновременном применении с ингибиторами АПФ повышается риск развития реакций повышенной чувствительности, лейкопении.

Гипогликемические средства

Эпидемиологические исследования показали, что одновременное применение ингибиторов АПФ и гипогликемических средств (инсулина, гипогликемических средств для приема внутрь) может усилить гипогликемический эффект последних с риском развития гипогликемии. Данный феномен, как правило, наиболее часто наблюдался в течение первых недель комбинированной терапии, а также у пациентов с нарушением функции почек. У пациентов с сахарным диабетом, принимающих гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, следует регулярно контролировать концентрацию глюкозы крови, особенно в течение первого месяца одновременного применения с ингибиторами АПФ.

При одновременном применении ингибиторов АПФ с ингибиторами дипептидилпептидазы IV типа (ДПП-IV) (глиптинами), например, ситаглиптином, саксаглиптином, вилдаглиптином, линаглиптином – увеличение риска развития ангионевротического отека.

Симпатомиметики

Могут ослаблять антигипертензивное действие ингибиторов АПФ. Для подтверждения антигипертензивного действия таким пациентам следует находиться под тщательным медицинским контролем.

Антациды

Уменьшают биодоступность ингибиторов АПФ при одновременном применении.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.10.2025 № 25593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Препараты золота (натрия ауротиомалат) для внутривенного введения

При одновременном применении у пациентов наблюдались «приливы» крови к коже лица, тошнота, рвота, а также артериальная гипотензия. Артериальную гипотензию можно расценить как усиление эффекта ингибиторов АПФ под влиянием препарата золота.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Применение ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) или алискиреном (ингибитор ренина) ассоциирована с повышенным риском развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и нарушений функции почек (в том числе острой почечной недостаточности) по сравнению с монотерапией. Необходим регулярный контроль АД, функции почек и содержания электролитов в крови у пациентов, принимающих одновременно эналаприл и другие лекарственные средства, влияющие на РААС. Эналаприл не должен применяться одновременно с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ < 60 мл/мин//1,73 м^2 площади поверхности тела). Одновременное применение эналаприла с АРАII противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией.

Ингибиторы mTOR (mammalian Target of Rapamycin – мишень рапамицина в клетках млекопитающих

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ одновременно с ингибиторами mTOR, например, темсиролимусом, сиролимусом, эверолимусом увеличивается риск развития ангионевротического отека.

Другие лекарственные средства

При одновременном применении с препаратами, содержащими ко-тримоксазол (триметоприм + сульфаметоксазол) – повышенный риск развития гиперкалиемии.

При одновременном применении с эстрамустином – увеличение риска развития ангионевротического отека.

При одновременном применении с пропранололом снижается концентрация эналаприлата в сыворотке крови, но данный эффект не является клинически значимым.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщины с сохраненной детородной функцией должны использовать надежный метод контрацепции во время применения препарата Гипотэф. В противном случае, прием препарата Гипотэф противопоказан.

Беременность

Применение препарата Гипотэф при беременности противопоказано.

Винпоцетин

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. Винпоцетин проникает через плаценту, но плазменная концентрация в плаценте и у плода ниже, чем у матери. В исследованиях на животных тератогенное и эмбриотоксическое действие не выявлено. В исследованиях на животных при введении высоких доз возникали

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.10.2025 № 25593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

плацентарные кровотечения и аборты (предположительно вследствие увеличения плацентарного кровотока).

Индапамид

Длительное применение тиазидных диуретиков в III триместре беременности может вызывать гиповолемию у матери и снижение маточно-плацентарного кровотока, что приводит к фетоплацентарной ишемии и задержке развития плода. В редких случаях на фоне приема диуретиков у новорожденных отмечалась гипогликемия и тромбоцитопения.

Женщины репродуктивного возраста должны использовать адекватные методы контрацепции.

Метопролол

β-адреноблокаторы снижают плацентарную перфузию, что может привести к внутриутробной гибели плода, преждевременным родам. Метопролол может быть использован для лечения артериальной гипертензии после 20 недели беременности под тщательным наблюдением врача в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода (в связи с возможным развитием у плода брадикардии, артериальной гипотензии, гипогликемии). При этом проводят тщательное наблюдение, особенно за развитием плода. Необходимо строгое наблюдение за новорожденными в течение 48-72 ч после родоразрешения.

Несмотря на то, что препарат проникает через плацентарный барьер и присутствует в пуповинной крови, не сообщалось о каких-либо признаках аномалий развития плода. Эксперименты на животных не выявили ни тератогенного потенциала, ни других побочных эффектов для эмбриона и/или плода, которые имели бы значение для оценки безопасности препарата.

Эналаприл

Применение ингибиторов АПФ не рекомендуется в течение I триместра беременности (см. раздел 4.4.) и противопоказано во II и III триместрах беременности (см. раздел 4.3., 4.4.).

Контролируемых клинических исследований по применению ингибиторов АПФ у беременных не проводилось. Ограниченные данные свидетельствуют, что прием ингибиторов АПФ в I триместре не приводил к порокам развития плода, связанным с фетотоксичностью, но полностью исключить фетотоксическое действие ингибиторов АПФ нельзя. При планировании беременности или при ее наступлении на фоне приема препарата Гипотэф следует немедленно прекратить его прием и назначить альтернативную гипотензивную терапию, имеющую установленный профиль безопасности при применении во время беременности.

Известно, что применение ингибиторов АПФ во II и III триместрах беременности может приводить к нарушению развития плода (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление оссификации костей черепа) и развитию осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Если женщина принимала ингибитор АПФ во II и III триместрах беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование почек и черепа плода. У новорожденных, матери которых получали терапию ингибиторами АПФ, может

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.10.2025 № 25593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

наблюдаться артериальная гипотензия, поэтому новорожденные должны находиться под тщательным медицинским наблюдением (см. разделы 4.3., 4.4.).

Лактация

Активные компоненты препарата Гипотэф (метопролол, индапамид, эналаприл, винпоцетин) проникают в грудное молоко. При необходимости применения препарата Гипотэф в период лактации грудное вскармливание рекомендуют отменить.

Винпоцетин

Винпоцетин проникает в грудное молоко. Согласно доклиническим исследованиям с радиоактивно меченым винпоцетином, его концентрация в грудном молоке животных превышала таковую в крови матери в 10 раз. За 1 ч в молоко проникает 0,25% принятой дозы. Поскольку винпоцетин проникает в грудное молоко и опыт его применения у детей отсутствует, применение в период грудного вскармливания противопоказано.

Индапамид

Данных о проникновении индапамида или его метаболитов в грудное молоко у человека недостаточно. У новорождённого может развиться повышенная чувствительность к производным сульфонамида и гипокалиемия. В связи с этим риск для новорождённого/младенца не может быть исключен. Индапамид близок к тиазидным диуретикам, приём которых вызывает уменьшение количества грудного молока или даже подавление лактации. Применение индапамида в период грудного вскармливания не рекомендуется.

Метопролол

Если прием метопролола необходим в период лактации, на время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Эналаприл

Эналаприл и эналаприлат выделяются с грудным молоком матери в следовых количествах. В случае необходимости применения препарата в период грудного вскармливания пациентка должна прекратить кормление грудью.

Фертильность

Винпоцетин

Данные о влиянии винпоцетина на фертильность отсутствуют.

Индапамид

Исследования репродуктивной токсичности показали отсутствие влияния на фертильность самок и самцов крыс. Предположительно, влияние на фертильность у человека отсутствует.

4.7. Влияние на способность управления транспортными средствами и работать с механизмами

Данные о влиянии препарата Гипотэф на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами отсутствуют. В период лечения препаратом Гипотэф необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, в связи с тем, что возможно развитие повышенной утомляемости и головокружения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.10.2025 № 25593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Винпоцетин

Данные о влиянии винпоцетина на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами отсутствуют.

Индапамид

Индапамид не влияет на внимание, но в некоторых случаях могут возникать реакции, связанные со снижением АД, особенно в начале терапии или при добавлении к проводимой терапии других антигипертензивных лекарственных препаратов. В результате способность управлять автомобилем или другими механизмами может быть нарушена.

Метопролол

Метопролол, как и все β-адреноблокаторы, может влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. В период лечения метопрололом необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Эналаприл

Эналаприл оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и другими механизмами, а также при занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций во время терапии эналаприлом в связи с тем, что возможно развитие повышенной утомляемости и головокружения.

4.8. Нежелательные реакции

В целом препарат Гипотэф хорошо переносится. В большинстве случаев нежелательные явления были легкими, преходящими и не требовали отмены терапии.

Винпоцетин

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Редко: лейкопения, тромбоцитопения; очень редко: анемия, агглютинация эритроцитов.

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень редко: реакции гиперчувствительности.

Нарушения метаболизма и питания

Нечасто: гиперхолестеринемия; редко: снижение аппетита, анорексия, сахарный диабет.

Психические нарушения

Редко: бессонница, нарушение сна, беспокойство; очень редко: эйфория, депрессия.

Со стороны нервной системы и органов чувств

Нечасто: головная боль; редко – головокружение, расстройство вкуса, ступор, односторонний парез, сонливость, амнезия; очень редко: тремор, спазмы.

Нарушения со стороны органа зрения

Редко: отек соска зрительного нерва; очень редко: гиперемия конъюнктивы.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.10.2025 № 25593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нечасто: вертиго; редко: гиперакузия, гипоакузия, шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца

Редко: ишемия/инфаркт миокарда, стенокардия, брадикардия, тахикардия, экстрасистолия, ощущение сердцебиения; очень редко: аритмия, фибрилляция предсердий.

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто: снижение АД; редко: повышение АД, «приливы», тромбофлебит; очень редко: лабильность АД.

Желудочно-кишечные нарушения

Нечасто: дискомфорт в животе, сухость во рту, тошнота; редко: боль в эпигастрии, запор, диарея, диспепсия, рвота; очень редко: дисфагия, стоматит.

Со стороны кожи и подкожных тканей

Редко: эритема, гипергидроз, зуд, крапивница, сыпь; очень редко: дерматит.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Редко: астения, недомогание, чувство жара; очень редко: дискомфорт в грудной клетке, гипотермия.

Лабораторные и инструментальные данные

Нечасто: снижение АД; редко: повышение АД, гипертриглицеридемия, депрессия сегмента ST, снижение/повышение количества эозинофилов, нарушение функциональных проб печени; очень редко: повышение/снижение количества лейкоцитов, снижение количества эритроцитов, уменьшение тромбинового времени, повышение массы тела.

Индапамид

Большинство побочных реакций носят дозозависимый характер.

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы

Очень редко: агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения.

Нарушения метаболизма и питания

Часто: гипокалиемия (см. раздел 4.4.), нечасто: гипонатриемия (см. раздел 4.4); редко: гипохлоремия, гипомагниемия; очень редко: гиперкальциемия.

Нарушения со стороны нервной системы

Редко: вертиго; повышенная утомляемость, головная боль, парестезия; частота неизвестна: обморок.

Нарушения со стороны органа зрения

Частота неизвестна: миопия, острая закрытоугольная глаукома (см. раздел 4.4), хориоидальный выпот (см. раздел 4.4), нечёткое зрение, нарушение зрения.

Со стороны сердца

Очень редко: аритмии; частота неизвестна: полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (**потенциально с летальным исходом**) (см. разделы 4.4. и 4.5).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.10.2025 № 25593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нарушения со стороны сосудов

Очень редко: артериальная гипотензия.

Желудочно-кишечные нарушения

Нечасто: рвота; редко: тошнота, запор, сухость во рту; очень редко: панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень редко: нарушение функции печени; частота неизвестна: возможно развитие печёночной энцефалопатии в случае печёночной недостаточности (см. разделы 4.3 и 4.4.), гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: реакции повышенной чувствительности; макулопапулёзная сыпь; нечасто: пурпура; очень редко: ангионевротический отёк, крапивница, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона; частота неизвестна: возможное обострение уже имеющейся острой системной красной волчанки; реакции фоточувствительности (см. раздел 4.4.).

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Частота неизвестна: нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани, спазмы мышц, мышечная слабость, миалгия, рабдомиолиз.

Со стороны со стороны почек и мочевыводящих путей

Очень редко: почечная недостаточность.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Нечасто: эректильная дисфункция.

Лабораторные и инструментальные данные

Частота неизвестна: удлинение интервала QT на ЭКГ (см. разделы 4.4 и 4.5), повышение концентрации глюкозы в крови (см. раздел 4.5), повышение концентрации мочевой кислоты в крови (см. раздел 4.5), повышение активности печёночных ферментов.

Метопролол

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень редко – тромбоцитопения.

Нарушения метаболизма и питания

Нечасто: увеличение массы тела.

Психические нарушения

Нечасто: депрессия, ослабление внимания, сонливость или бессонница, ночные кошмары; редко: повышенная нервная возбудимость, тревожность; очень редко: амнезия/нарушение памяти, подавленность, галлюцинации.

Со стороны нервной системы

Очень часто: повышенная утомляемость; часто – головная боль, головокружение; нечасто: парестезии, сонливость, бессонница; очень редко: нарушение вкусовых ощущений.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.10.2025 № 25593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нарушения со стороны органа зрения

Редко: нарушение зрения, сухость и/или раздражение глаз, конъюнктивит.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Очень редко: звон в ушах.

Нарушения со стороны сердца

Часто: брадикардия, ощущение сердцебиения; нечасто: временное усиление симптомов сердечной недостаточности, AV блокада I степени, кардиогенный шок у пациентов с ОИМ; редко: другие нарушения сердечной проводимости, аритмии.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: ортостатическая гипотензия (очень редко сопровождающаяся обмороком), похолодание конечностей; очень редко: гангрена у пациентов с предшествующими тяжелыми нарушениями периферического кровообращения.

Со стороны дыхательной системы

Часто: одышка при физической нагрузке; нечасто: бронхоспазм; редко: ринит.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: тошнота, боли в животе, диарея, запор; нечасто: рвота; редко: сухость слизистой оболочки полости рта; очень редко – нарушение вкусовых ощущений; неизвестно: ретроперитонеальный фиброз (связь с метопрололом точно не установлена).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Редко – нарушения функции печени; очень редко – гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: кожная сыпь (в виде крапивницы), повышенная потливость; редко: алопеция; очень редко: фотосенсибилизация, обострение течения псориаза.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Нечасто: судороги; очень редко: артралгия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Редко: импотенция/сексуальная дисфункция; неизвестно: болезнь Пейрони (связь с метопрололом точно не установлена).

Общие нарушения и состояние в месте введения

Часто: усталость.

Лабораторные и инструментальные данные

Очень редко: увеличение веса, нарушение функции печени.

Эналаприл

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы

Нечасто: анемия (включая апластическую и гемолитическую анемию); редко – нейтропения, снижение гемоглобина, снижение гематокрита, тромбоцитопения,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.10.2025 № 25593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

агранулоцитоз, подавление функции костного мозга, панцитопения, лимфаденопатия, аутоиммунные заболевания.

Со стороны эндокринной системы

Частота неизвестна: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Нарушения метаболизма и питания

Нечасто: гипогликемия.

Психические нарушения

Часто: депрессия; нечасто: спутанность сознания, бессонница, повышенная нервозность; редко: необычные сновидения, нарушения сна.

Со стороны центральной нервной системы

Часто: головная боль; нечасто: сонливость, парестезия, системное головокружение.

Со стороны органа зрения

Очень часто: нечеткость зрения.

Со стороны органа слуха

Нечасто: вертиго, шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца

Часто: боль в груди, нарушение ритма сердца, стенокардия, тахикардия; нечасто: ощущение сердцебиения; инфаркт миокарда или инсульт*.

Нарушения со стороны сосудов

Очень часто: головокружение; часто: выраженное снижение АД (включая ортостатическую гипотензию), синкопальные состояния; нечасто: ортостатическая гипотензия (возможно вторичная по отношению к выраженной артериальной гипотензии у пациентов, относящихся к группе высокого риска); редко: синдром Рейно.

Со стороны дыхательной системы

Очень часто: кашель; часто: одышка; нечасто: ринорея, боль в горле, охриплость голоса, бронхоспазм/бронхиальная астма; редко: ринит, легочные инфильтраты, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония.

Со стороны пищеварительной системы

Очень часто: тошнота; часто: диарея, боль в животе, нарушение вкуса; нечасто: кишечная непроходимость, панкреатит, рвота, диспепсия, запор, анорексия, раздражение желудка, сухость слизистой оболочки полости рта, язва желудка и двенадцатиперстной кишки; редко: стоматит/афтозные язвы, глоссит; очень редко: интестинальный ангионевротический отек.

Со стороны печени и желчевыводящих путей

Редко: печеночная недостаточность, гепатит (гепатоцеллюлярный или холестатический), гепатит (включая некроз), холестаз (включая желтуху).

Со стороны кожи и подкожных тканей

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.10.2025 № 25593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Часто: кожная сыпь, реакция гиперчувствительности/ангионевротический отек: ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани (см. раздел 4.4); нечасто: повышенное потоотделение, кожный зуд, крапивница, алопеция; редко: многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, пемфигиус, эритродермия.

Сообщалось о развитии симптомокомплекса, который может включать все или некоторые из следующих симптомов: лихорадку, серозит, васкулит, миалгию/миозит, артралгию/артрит, положительный тест на антинуклеарные антитела, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилию, лейкоцитоз. Также возможно появление кожной сыпи, реакций фотосенсибилизации и других кожных реакций.

Со стороны мочеполовой системы

Нечасто: нарушение функции почек, почечная недостаточность, протеинурия; редко: олигурия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы

Нечасто: эректильная дисфункция; редко: гинекомастия.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Очень часто: астения; часто: повышенная утомляемость; нечасто: мышечные судороги, «приливы» крови к коже лица, шум в ушах, ощущение дискомфорта, лихорадка.

Лабораторные и инструментальные данные

Часто: гиперкалиемия, повышение концентрации креатинина в плазме крови; нечасто: повышение концентрации мочевины в плазме крови, гипонатриемия; редко: повышение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение концентрации билирубина в плазме крови.

*Частота случаев была сравнима с частотой, наблюдавшейся в клинических исследованиях при приеме плацебо и в группах активного контроля.

У пациентов, одновременно получающих ингибиторы АПФ, в том числе эналаприл и препараты золота в виде инъекций (натрия ауротиомалат) отмечались редкие случаи нитритоидных реакций (симптомы, включающие «приливы» крови к лицу, тошноту, рвоту и артериальную гипотензию).

Описание отдельных нежелательных реакций

Индапамид

В ходе исследований II и III фазы, в которых проведено сравнение безопасности различных доз индапамида (1,5 мг и 2,5 мг), анализ содержания калия в плазме показал дозозависимость эффекта:

- в дозе 1,5 мг: уровень калия в плазме крови <3,4 ммоль/л наблюдался у 10 % пациентов и < 3,2 ммоль/л у 4 % пациентов после 4-6 недель лечения индапамидом; после 12 недель лечения среднее снижение уровня калия в плазме крови составило 0,23 ммоль/л;
- в дозе 2,5 мг: уровень калия в плазме крови <3,4 ммоль/л наблюдался у 25 % пациентов и < 3,2 ммоль/л у 10 % пациентов после 4-6 недель лечения; после 12

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.10.2025 № 25593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

недель лечения среднее снижение уровня калия в плазме крови составило 0,41 ммоль/л.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 109074, г. Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1
Телефон: +7 (800) 550-99-03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Винпоцетин

Симптомы

Данные о передозировке винпоцетином отсутствуют. Однократный прием 360 мг винпоцетина не вызывал клинически значимых реакций, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы.

Лечение:

Рекомендовано промывание желудка, прием активированного угля, симптоматическое лечение.

Индапамид

Симптомы

Индапамид даже в очень высоких дозах (до 40 мг, т.е. в 16 раз больше терапевтической дозы) не оказывает токсического действия. Признаки острого отравления лекарственным препаратом в первую очередь связаны с нарушением водно-электролитного баланса (гипонатриемия, гипокалиемия). Из клинических симптомов передозировки могут отмечаться тошнота, рвота, артериальная гипотензия, судороги, вертиго, сонливость, спутанность сознания, полиурия или олигурия с возможным переходом в анурию (вследствие гиповолемии).

Лечение:

Меры неотложные помощи, направленные на удаление препарата из организма: промывание желудка и/или назначение активированного угля с последующим восстановлением водно-электролитного баланса, симптоматическая терапия. Специфического антидота нет.

Метопролол

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.10.2025 № 25593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Симптомы

Выраженная синусовая брадикардия, головокружение, тошнота, рвота, цианоз, выраженное снижение АД, аритмия, желудочковая экстрасистолия, бронхоспазм, обморок, при острой передозировке – кардиогенный шок, потеря сознания, кома, AV блокада (вплоть до развития полной поперечной блокады и остановки сердца), кардиалгия, гипогликемия, гиперкалиемия, судороги, остановка дыхания.

Первые признаки передозировки проявляются через 20 мин.-2 ч после приема препарата.
Лечение

Промывание желудка и назначение адсорбирующих средств; симптоматическая терапия: при выраженном снижении АД пациент должен находиться в положении Тренделенбурга; в случае чрезмерного снижения АД, брадикардии и сердечной недостаточности: в/в с интервалом в 2-5 мин. β1-адреномиметик (например, добутамин) до достижения желаемого эффекта или в/в 0,5-2 мг атропина. При отсутствии положительного эффекта – допамин или норэпинефрин (норадреналин). В качестве последующих мер, возможно, постановка искусственного водителя ритма. При бронхоспазме следует ввести в/в β_2-адреномиметики. Метопролол плохо выводится с помощью гемодиализа.

Эналаприл
Симптомы

Наиболее характерные симптомы передозировки: усиленный диурез, выраженное снижение АД с брадикардией или другими нарушениями сердечного ритма, судороги, нарушения сознания (включая кому), острую почечную недостаточность, нарушение кислотно-основного состояния и водно-электролитного баланса крови.

Лечение

Промывание желудка и прием внутрь активированного угля; в более серьезных случаях – пациента перевести в горизонтальное положение с приподнятыми ногами, далее проводить мероприятия, направленные на стабилизацию АД – в/в введение плазмозаменителей, инфузия 0,9 % раствора натрия хлорида. У пациента необходимо контролировать показатели АД, ЧСС, частоту дыхания, сывороточную концентрацию мочевины, креатинина, электролитов и диурез, при необходимости – гемодиализ (скорость выведения эналаприлата – 62 мл/мин.) (см. раздел 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: бета-адреноблокаторы, другие комбинации; бета-адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов.

Код АТХ: C07FB02

Механизм действия

Винпоцетин
Полусинтетическое производное алкалоида девинкана, содержащегося в растении барвинка; активное вещество – этиловый эфир аповинкаминовой кислоты.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.10.2025 № 25593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Винпоцетин улучшает мозговое кровообращение, активирует метаболические процессы в центральной нервной системе, способствует нормализации венозного оттока на фоне снижения сопротивления мозговых сосудов.

Механизм действия винпоцетина складывается из нескольких элементов: он улучшает мозговой кровоток и метаболизм головного мозга, оказывает благоприятное воздействие на реологические свойства крови.

Нейропротективное действие реализуется за счет снижения неблагоприятного цитотоксического влияния возбуждающих аминокислот. Блокирует потенциалзависимые Na^+ и Ca^{2+} каналы и NMDA- и AMPA-рецепторы. Повышает нейропротективное действие аденозина. Винпоцетин стимулирует метаболизм головного мозга: он увеличивает захват и потребление глюкозы и кислорода. Повышает толерантность к гипоксии; увеличивает транспорт глюкозы, единственного источника энергии для ткани головного мозга, через ГЭБ; смещает метаболизм глюкозы в сторону энергетически более выгодного аэробного пути. Селективно ингибирует Ca^{2+}-кальмодулинзависимую цГМФ-фосфодиэстеразу; повышает содержание циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) головного мозга, концентрацию АТФ и соотношение АТФ/АМФ в тканях головного мозга; усиливает обмен серотонина и норадреналина в головном мозге, стимулирует норадренергическую нейромедиаторную систему, а также оказывает антиоксидантное действие; в результате всех этих эффектов винпоцетин оказывает церебропротективное действие.

Винпоцетин улучшает микроциркуляцию в головном мозге за счет ингибирования агрегации тромбоцитов, снижения патологически повышенной вязкости крови, повышения способности эритроцитов к деформации и ингибирования захвата аденозина; способствует переходу кислорода в клетки за счет снижения к нему сродства эритроцитов. Избирательно увеличивает мозговой кровоток за счет увеличения мозговой фракции сердечного выброса, снижения церебрального сосудистого сопротивления без существенного влияния на системные показатели кровообращения (АД, сердечный выброс, ЧСС, ОПСС); не вызывает эффект «обкрадывания». На фоне применения винпоцетина улучшается кровоснабжение поврежденных (но еще не некротизированных) участков ишемии с низкой перфузией («обратный эффект обкрадывания»).

Другой важной мишенью действия винпоцетина является Ca^{2+}. Препарат тормозит вход Ca^{2+}во внутриклеточное пространство или в синаптосомы, индуцированные деполяризацией, и освобождение внутриклеточного Ca^{2+}.

Индапамид

Препарат является тиазидоподобным диуретиком, производным сульфаниламида, который ингибирует обратную абсорбцию натрия в кортикальном сегменте петли нефрона, увеличивает выведение почками натрия, хлора, и, в меньшей степени, кальция и магния. Индапамид снижает чувствительность сосудистой стенки к норадреналину и ангиотензину II; стимулирует синтез простагландина Е2, обладающего сосудорасширяющим и гипотензивным эффектами; угнетает ток кальция в гладкомышечные клетки сосудистой стенки и, таким образом, уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС). Этот механизм приводит к уменьшению вазоконстрикции и нормализации АД.

Метопролол

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.10.2025 № 25593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Действует преимущественно на β_1-адренорецепторы сердца, не обладает внутренней симпатомиметической и мембраностабилизирующей активностью. Уменьшает стимулирующее влияние на сердце симпатической иннервации, оказывает антиангинальное, антигипертензивное, антиаритмическое действие. Урежает ЧСС, замедляет AV проводимость, снижает сократимость и возбудимость миокарда. Снижение АД происходит за счет этих механизмов, а также за счет подавления секреции ренина. Кроме того, происходит снижение давления в системе воротной вены за счет уменьшения печеночного и мезентериального кровотока. Эффект метопролола развивается через 1 час после приема внутрь.

Эналаприл

После приема внутрь эналаприл быстро всасывается и гидролизуется в эналаприлат, который является высокоспецифичным и длительно действующим ингибитором АПФ, не содержащим сульфгидрильную группу. Ингибирует АПФ (пептидил-дипептидаза А), способствующий превращению ангиотензина I в ангиотензин II, уменьшает концентрацию альдостерона в крови, повышает высвобождение ренина, улучшает функционирование калликреин-кининовой системы, стимулирует высвобождение простагландинов и эндотелиального релаксирующего фактора, угнетает симпатическую нервную систему. В совокупности эти эффекты устраняют спазм и расширяют периферические артерии, снижают общее периферическое сопротивление сосудов, систолическое и диастолическое АД, пост- и преднагрузку на миокард. Расширяет артерии в большей степени, чем вены, при этом рефлекторного увеличения ЧСС не отмечается.

Гипотэф

Является комбинированным препаратом, дозы активных компонентов в котором в 2 – 4 раза ниже терапевтических для каждого компонента. Антигипертензивный эффект достигается за счет одновременного воздействия на большую часть стадий, обуславливающих развитие артериальной гипертензии, приводящего к релаксации сосудов (эналаприл, винпоцетин), снижению количества жидкости в организме (индапамид) и нормализации сердечной деятельности (метопролол). Препарат препятствует повышению тонуса мозговых сосудов, обусловленного ренальной гипертензией, обладает терапевтическим эффектом, в том числе и при ишемическом поражении головного мозга – состоянии, характерном для весьма широкого спектра заболеваний, а также для пациентов преклонного возраста. Введение в комбинацию винпоцетина способствует ограничению развития перекисного окисления липидов, поддержанию парциального давления кислорода в мозге, оказывает противоотечное действие и улучшает умственную деятельность при артериальной гипертензии в сочетании с ишемией головного мозга.

Фармакодинамические эффекты

Винпоцетин

Винпоцетин обладает значительным протективным действием в отношении высших функций мозга, оказывает выраженный церебропротективный эффект. Винпоцетин интенсивно и селективно усиливает мозговой кровоток, способствует нормализации венозного оттока на фоне снижения сопротивления мозговых сосудов. Вазодилатирующее действие связано с прямым релаксирующим влиянием на гладкую мускулатуру сосудов преимущественно головного мозга. Винпоцетин не вызывает феномена «обкрадывания»,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.10.2025 № 25593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

прежде всего усиливает кровоснабжение ишемизированной области головного мозга, не меняя при этом кровоснабжение интактных областей.

Индапамид

В клинических исследованиях II и III фаз при использовании индапамида в режиме монотерапии в дозах, не оказывающих выраженного диуретического эффекта, был продемонстрирован 24-часовой гипотензивный эффект. Антигипертензивная активность индапамида связана с улучшением эластических свойств крупных артерий, уменьшением артериолярного и ОПСС. Индапамид уменьшает гипертрофию левого желудочка. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики при определенной дозе достигают плато терапевтического эффекта, в то время как частота побочных эффектов продолжает увеличиваться при дальнейшем повышении дозы препарата. Поэтому не следует увеличивать дозу препарата, если при применении рекомендованной дозы не достигнут терапевтический эффект.

В коротких, средней длительности и долгосрочных исследованиях с участием пациентов с артериальной гипертензией было показано, что индапамид: не влияет на показатели липидного обмена, в том числе на уровень триглицеридов, холестерина, липопротеинов низкой плотности и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП); не влияет на показатели обмена углеводов, в том числе у пациентов с сахарным диабетом.

Одновременное назначение индапамида с другими антигипертензивными средствами (β-адреноблокаторами, БМКК, ингибиторами АПФ) приводит к улучшению контроля артериальной гипертензии и увеличению процента ответивших пациентов по сравнению с монотерапией отдельными препаратами.

Метопролол

Метопролол снижает или ингибирует агонистическое действие, которое оказывают на сердечную деятельность катехоламины, выделяющиеся при эмоциональном напряжении и физических нагрузках. Таки образом, метопролол обладает способностью препятствовать увеличению ЧСС, минутного объема и усилению сократимости сердца, а также повышению АД, вызываемых резким выбросом катехоламинов. Пациентам с симптомами обструктивных заболеваний легких при необходимости можно назначать метопролол в сочетании с β2-адреномиметиками. При совместном применении с β2-адреномиметиками метопролол в терапевтических дозах в меньшей степени влияет на вызываемую β2-адреномиметиками бронходилатацию, чем неселективные β-адреноблокаторы. Метопролол в меньшей степени, чем неселективные β-адреноблокаторы влияет на продукцию инсулина и углеводный метаболизм. Влияние метопролола на реакцию сердечно-сосудистой системы в условиях гипогликемии значительно менее выражено по сравнению с неселективными β-адреноблокаторами.

Клинические исследования показали, что метопролол может вызывать незначительное повышение концентрации триглицеридов и уменьшение содержания свободных жирных кислот в крови. В некоторых случаях отмечалось незначительное уменьшение фракции ЛПВП, что менее выражено, чем в случае применения неселективных β-адреноблокаторов. Качество жизни в период лечения метопрололом не ухудшается или может улучшаться. Улучшение качества жизни при лечении метопрололом наблюдали у пациентов после инфаркта миокарда.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.10.2025 № 25593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Эналаприл

Применение эналаприла у пациентов с артериальной гипертензией приводит к снижению АД как в «положении стоя», так и в «положении лежа» без значимого увеличения ЧСС. Симптоматическая постуральная гипотензия развивается нечасто. У некоторых пациентов достижение оптимального снижения АД может потребовать нескольких недель терапии. Прерывание терапии эналаприлом не вызывает резкого подъема АД. Эффективное ингибирование активности АПФ обычно развивается через 2–4 часа после однократного приема дозы эналаприла внутрь. Антигипертензивное действие развивается в течение 1 часа, максимальное снижение АД наблюдается через 4–6 часов после приема препарата. Продолжительность действия зависит от дозы. Однако при применении рекомендованных доз антигипертензивное действие и гемодинамические эффекты сохраняются в течение 24 часов. В клинических исследованиях гемодинамики у пациентов с эссенциальной гипертензией снижение АД сопровождалось снижением ОПСС, небольшим увеличением сердечного выброса и отсутствием изменений или незначительными изменениями ЧСС. После приема эналаприла наблюдалось увеличение почечного кровотока. При этом СКФ не менялась. Однако у пациентов с исходно сниженной клубочковой фильтрацией ее скорость обычно увеличивалась. Гипотензивная терапия эналаприлом ведет к значительной регрессии гипертрофии левого желудочка и сохранению его систолической функции. Терапия эналаприлом сопровождается благоприятным влиянием на соотношение фракций липопротеинов в плазме крови и благоприятным влиянием или отсутствием его на сывороточную концентрацию общего холестерина.

Клиническая эффективность и безопасность

В открытом проспективном клиническом исследовании с участием 120 больных с артериальной гипертензией 1-2 стадии было показано, что применение препарата Гипотэф (метопролол 25 мг + эналаприл 5 мг + индапамид 0,75 мг + винпоцетин 2,5 мг) обеспечивало равномерный и длительный антигипертензивный эффект, как и монотерапия эналаприлом (20 мг/сут.) или метопрололом (50 мг/сут.) без/с индапамидом (2,5 мг/сут.) по отдельности. Эффективность лечения составила 100% во всех группах (анализ всех пациентов с доступными данными по систолическому и диастолическому АД на момент окончания исследования). В ITT-анализе (пациенты, получившие хотя бы 1 дозу исследуемого препарата) эффективность достижения целевых значений АД (140/90 мм рт. ст.) не отличалась между группами и соответствовала частоте досрочного прекращения участия в исследовании: в группе Гипотэф 1 таблетка в день – 76,9%, в группе Гипотэф 2 таблетки в день – 85,7% в группе метопролола – 92,3% и в группе эналаприла – 84,2%. Статистически значимых различий в отношениях шансов положительного исхода между тремя группами по сравнению с группой Гипотэф 1 таблетка в день не выявлено.

По безопасности и переносимости препарат Гипотэф, применяемый 1-2 раза в сутки, не уступал метопрололу 50 мг/сут. и эналаприлу 20 мг/сут., применяемым без/с индапамидом 2,5 мг/сут. Безопасность проводимой терапии оценивали по частоте нежелательных явлений и доли пациентов, досрочно выбывших из исследования по причине безопасности.

Гипотэф представляет собой удобную лекарственную форму для комбинированного применения эналаприла, метопролола, индапамида и винпоцетина, обеспечивая фармакодинамические преимущества комбинации. Эналаприл уменьшает потерю ионов калия, обусловленную применением индапамида, метопролол препятствует росту

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.10.2025 № 25593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

активности РААС, ассоциированной с эналаприлом, а винпоцетин улучшает мозговой кровоток, препятствуя повышению тонуса мозговых сосудов, обусловленного ренальной гипертензией.

5.2. Фармакокинетические свойства

Гипотэф

Всасывание

Для препарата Гипотэф установлено, что при пероральном введении кроликам в дозе 18,5 мг/кг происходит достаточно быстрое всасывание метопролола в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), максимальная концентрация (C_{max}) достигается в течение 1,17 часа с последующим выведением метопролола из кровяного русла, период полувыведения ($T_{1/2\beta}$) – 2,15 часа. Для остальных компонентов фармакокинетика в комбинации не изучена.

Распределение

Распределение в комбинации не изучено.

Метаболизм

Метаболизм в комбинации не изучен.

Выведение

Выведение в комбинации не изучено.

Винпоцетин

Всасывание

Быстро и полностью адсорбируется из ЖКТ. После многократного приема внутрь в дозе 5 или 10 мг кинетика винпоцетина носит линейный характер. Равновесная концентрация составляет 1,2±0,27 нг/мл и 2,1±0,33 нг/мл соответственно.

Распределение

Легко проходит через гистогематические барьеры (в т.ч. ГЭБ, плацентарный), проникает в грудное молоко. Связь с белками плазмы в организме человека – 66%, объем распределения составляет 246,7±88,5 л, что свидетельствует о значительном связывании с тканями. Клиренс винпоцетина (66,7 л/ч) превышает скорость печеночного кровотока (50 л/ч), что указывает на внепеченочный метаболизм.

Метаболизм

В организме интенсивно метаболизируется, основными метаболитами являются аповинкаминовая кислота и гидроксивинпоцетин.

Выведение

T ½ винпоцетина около 5 часов. Большая часть винпоцетина выводится в виде метаболитов почками, оставшаяся часть – через кишечник (в соотношении 60:40). В неизмененном виде выводится только несколько процентов винпоцетина. В доклинических исследованиях наибольшая радиоактивность определялась в желчи, однако не найдено подтверждения значительной энтерогепатической циркуляции. Аповинкаминовая кислота выводится почками путем простой клубочковой фильтрации, t ½ зависит от принятой дозы и пути введения винпоцетина.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.10.2025 № 25593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

По результатам клинических исследований установлено, что фармакокинетика винпоцетина у пожилых пациентов существенно не отличается от таковой у молодых пациентов, кумуляции не происходит.

Почечная/печеночная недостаточность

При нарушениях функции печени и почек кумуляция не отмечается, что позволяет проводить длительную терапию.

Индапамид

Всасывание

Быстро и полностью адсорбируется из ЖКТ. Биодоступность – высокая (93%). C_{max} индапамида создается через 1-2 часа после приема внутрь. В плазме крови на 71-79 % связывается с белками крови, может сорбироваться и эритроцитами.

Распределение

Имеет высокий объем распределения, около 79 % препарата связывается с белками плазмы крови. T½ составляет 14-24 часа (в среднем 18 часов). При регулярном приёме препарата равновесная концентрация индапамида в плазме крови увеличивается (по сравнению с однократным приёмом). Индапамид проходит через гистогематические (в т.ч. плацентарный) барьеры, проникает в грудное молоко.

Метаболизм

Индапамид почти полностью метаболизируется в печени. Единственный фармакологически активный метаболит образуется в результате гидролиза индольного кольца. В течение 48 часов после приема в неизмененном виде в моче обнаруживается 7% препарата.

Выведение

Выводится в основном почками в виде неактивных метаболитов (60-80 % от введенной дозы) и кишечником (до 20%).

Особые группы пациентов

У пациентов с почечной недостаточностью фармакокинетика индапамида не изменяется.

Метопролол

Всасывание

Метопролола тартрат быстро и почти полностью (95%) всасывается при приеме внутрь, подвергается интенсивному пресистемному метаболизму. Биодоступность составляет около 50% при первом приеме и возрастает до 70% при повторном применении.

Распределение

Около 10% связывается с альбуминами плазмы крови. Проходит через гематоэнцефалический барьер и плацентарный барьер, проникает в грудное молоко (см. раздел 4.6.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.10.2025 № 25593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Метаболизм

Метопролол интенсивно метаболизируется ферментами системы цитохрома P450 (CYP) в печени с образованием 3 основных метаболитов. Окислительный метаболизм находится под генетическим контролем, основной вклад в биотрансформацию вносит полиморфная изоформа CYP2D6. Существуют этнические различия в распространенности фенотипа «медленный метаболизатор». Примерно 7% европеоидов и менее 1% выходцев с Востока являются «медленными метаболизаторами». У «медленных метаболизаторов» концентрация метопролола в плазме крови в несколько раз выше, чем при интенсивном метаболизме с нормальной активностью CYP2D6. Ни один из метаболитов метопролола не обладает клинически значимым β-блокирующим эффектом.

Выведение

Около 5% от принятой дозы выводится почками в неизмененном виде, в отдельных случаях этот показатель может достигать 30%. Средний t½ метопролола из плазмы крови составляет около 3,5 часов (минимально – 1 час, максимально – 9 часов). Плазменный клиренс составляет приблизительно 1 л/мин.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста не наблюдается значительных изменений в фармакокинетике метопролола по сравнению с пациентами молодого возраста.

Почечная недостаточность

Системная биодоступность и выведение метопролола не меняется у пациентов со сниженной функцией почек. Выведение метаболитов у таких пациентов, однако, снижено. Значительное накопление метаболитов наблюдалось у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации менее 5 мл/мин. Однако такое накопление метаболитов не усиливает β-блокирующий эффект.

Печеночная недостаточность

У пациентов со сниженной функцией печени фармакокинетика метопролола (в связи с низким уровнем связи с белками) меняется незначительно. Однако у пациентов с тяжелой формой цирроза печени или портокавальным анастомозом биодоступность метопролола может увеличиваться, а общий клиренс уменьшаться. У пациентов с портокавальным анастомозом общий клиренс составлял приблизительно 300 мл/мин., а площадь под кривой «концентрация в плазме крови – время» (AUC) была в 6 раз больше по сравнению с аналогичным показателем у здоровых пациентов.

Эналаприл

Всасывание

Около 60 % эналаприла адсорбируется из ЖКТ. Объём всасывания составляет 60 %. C_{max} в сыворотке крови достигается через 3-4 часа после приема, равновесная концентрация – через 4 дня. Снижение АД проявляется через 1 час после приема, достигает максимума к 6 часам и продолжается в течение 1 суток.

Распределение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.10.2025 № 25593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Легко проходит через гистогематические барьеры, исключая ГЭБ, проникает через плацентарный барьер. В диапазоне терапевтических концентраций связывание эналаприлата с белками плазмы крови не превышает 60%.

Метаболизм

Подвергается биотрансформации в печени с образованием метаболита – эналаприлата, C_{max} которого определяется через 4 часа.

Выведение

Т ½ при многократном введении составляет 11 ч. Выводится преимущественно почками (до 40 % выводится в виде эналаприлата). В течение 24 часов выводится до 90 % введенного количества.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Экспозиция эналаприла и эналаприлата увеличивается у пациентов с почечной недостаточностью. У пациентов с легкой и умеренной степенью тяжести почечной недостаточности (КК 40-60 мл/мин.) после приема эналаприла в дозе 5 мг 1 раз в сутки значение AUC в равновесном состоянии было приблизительно в 2 раза выше, чем у пациентов с неизмененной функцией почек. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (КК не более 30 мл/мин.) значение AUC увеличивалось приблизительно в 8 раз. Эффективный период полувыведения эналаприлата после многократного применения эналаприла у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести увеличивался, и время наступления равновесного состояния концентрации эналаприлата задерживалось. Эналаприлат может быть выведен из общего кровотока с помощью гемодиализа. Клиренс при гемодиализе составляет 62 мл/мин.

Период грудного вскармливания

После однократного приема внутрь эналаприла в дозе 20 мг у пациенток в послеродовом периоде средняя максимальная концентрация эналаприла в грудном молоке составляла 1,7 мкг/л (от 0,54 до 5,9 мкг/л) через 4-6 ч после приема. Средняя максимальная концентрация эналаприлата составляла 1,7 мкг/л (от 1,2 до 2,3 мкг/л) и определялась в различные интервалы времени в течение 24 ч после приема. С учетом данных о максимальных концентрациях в грудном молоке, максимальное потребление вещества ребенком, находящемся исключительно на грудном вскармливании, составляет приблизительно 0,16% от дозы, принимаемой матерью, с учетом поправки на массу тела.

У женщины, которая принимала эналаприл внутрь в дозе 10 мг 1 раз в сутки в течение 11 месяцев, максимальная концентрация эналаприла в грудном молоке составляла 2 мкг/л через 4 ч после приема, максимальная концентрация эналаприлата – 0,75 мкг/л приблизительно через 9 ч после приема. Общая концентрация эналаприла в грудном молоке в течение 24 ч после приема составляла 1,44 мкг/л и эналаприлата – 0,63 мкг/л.

У одной женщины, которая приняла эналаприл в дозе 5 мг однократно, и у двух женщин, которые приняли эналаприл в дозе 10 мг однократно, через 4 ч после приема концентрация эналаприлата в грудном молоке была ниже предела обнаружения (менее 0,2 мкг/л), концентрация эналаприла не определялась.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.10.2025 № 25593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

5.3. Данные доклинической безопасности

Винпоцетин

Доклинические данные, основанные на традиционных исследованиях фармакологической безопасности, токсичности при повторном приеме, генотоксичности и канцерогенном потенциале, не выявили особый вред для человека. В доклинических исследованиях наблюдались эффекты лишь при воздействии лекарственного препарата в дозах, существенно превосходящих максимальные, что является клинически незначимым. При введении высоких доз винпоцетина возникали плацентарные кровотечения и аборты (предположительно вследствие увеличения плацентарного кровотока).

Индапамид

Доклинические данные, основанные на традиционных исследованиях фармакологической безопасности, токсичности при повторном приеме, генотоксичности и канцерогенном потенциале, не выявили особый вред для человека. В доклинических исследованиях наблюдались эффекты лишь при воздействии лекарственного препарата в дозах, существенно превосходящих максимальные (40-8000 выше терапевтических для человека), что является клинически незначимым.

Метопролол

Доклинические данные, основанные на традиционных исследованиях фармакологической безопасности, токсичности при повторном приеме, генотоксичности и канцерогенном потенциале, не выявили особый вред для человека. В доклинических исследованиях наблюдались эффекты лишь при воздействии лекарственного препарата в дозах, существенно превосходящих максимальные, что является клинически незначимым.

Эналаприл

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности и канцерогенного потенциала, особый вред для человека не выявлен. В исследованиях репродуктивной токсичности установлено, что эналаприл не оказывает влияния на фертильность и репродуктивную функцию у крыс и не является тератогенным. В ходе исследования, в котором самкам крыс вводили препарат перед спариванием, в период беременности и во время лактации наблюдалось увеличение случаев гибели крысят. Было показано, что эналаприлат проникает через плаценту и выделяется с молоком. Доказано, что ингибиторы АПФ обладают фетотоксическим действием (вызывают повреждение и/или смерть плода) при применении во II или III триместре беременности.

Гипотэф

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности (субхроническая токсичность (пероральное введение в течение 30 дней; влияние на центральную нервную систему мышей и крыс) и исследований аллергенных свойств препарата на морских свинках и мышах, особый вред для человека не выявлен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Гипромеллоза-15 тыс. (гидроксипропилметилцеллюлоза 15)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.10.2025 № 25593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Стеариновая кислота

Коповидон (коллидон VA 64, коллидон BA 64)

Кроскармеллоза натрия (примеллоза)

Кремния диоксид коллоидный (аэросил)

Лактозы моногидрат (сахар молочный, лактоза 80)

Целлюлоза микрокристаллическая

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года. Не использовать по истечении срока годности.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Таблетки 2,5 мг + 0,75 мг + 25 мг + 5 мг.

10, 20 таблеток в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

10, 20, 50, 100 таблеток в банки полимерные из полипропилена. Полиэтилена низкого давления, укупоренные крышками натягиваемыми с контролем первого вскрытия или крышками навинчиваемыми. Свободное пространство в банке полимерной при отсутствии уплотнителя пробки заполняют ватой медицинской гигроскопической или амортизатором.

Каждую банку, 1, 2, 5 контурных ячейковых упаковок с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Медимэкс» (ООО «Медимэкс)

105082, г. Москва, Набережная Рубцовская, дом 2, корпус 4, пом. V, комн. 1

Телефон: (3522) 24-83-21

Адрес электронной почты: medimex.ltd@gmail.com

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.10.2025 № 25593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Медимэкс» (ООО «Медимэкс), 105082, г. Москва, Набережная Рубцовская, дом 2, корпус 4, пом. V, комн. 1

Телефон: (3522) 24-83-21

Адрес электронной почты: medimex.ltd@gmail.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Гипотэф доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org/.