

Состав

действующее вещество: meldonium;

1 мл 3 (2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрата 100 мг;

вспомогательные вещества: вода для инъекций.

Лекарственная форма

Раствор для инъекций.

Основные физико-химические свойства: прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Другие кардиологические препараты. Мельдоний. Код АТХ C01EB22.

Фармакодинамика

Мельдоний является предшественником карнитина, структурным аналогом гамма-бутиробетаина (ГББ), у которого один атом углерода замещен атомом азота. Его действие на организм можно объяснить двояко.

Влияние на биосинтез карнитина.

Мельдоний, обратимо ингибируя гамма-бутиробетаингидроксилаза, снижает биосинтез карнитина и поэтому препятствует транспортировке длинноцепочечных жирных кислот через оболочки клеток, таким образом препятствуя накоплению в клетках сильного детергента - активированных форм недоокисленных жирных кислот. Таким образом, мельдоний предотвращает повреждение клеточных мембран.

При уменьшении концентрации карнитина в условиях ишемии задерживается бета-оксидация жирных кислот и оптимизируется потребление кислорода в клетках, стимулируется окисления глюкозы и восстанавливается транспортировка аденозинтрифосфата (АТФ) от мест его биосинтеза (митохондрии) к местам потребления (цитозоль). По сути, клетки обеспечиваются питательными веществами и кислородом, а также оптимизируется потребление этих веществ.

В свою очередь, при увеличении биосинтеза предшественника карнитина, то есть ГББ, активизируется NO-синтетаза, в результате чего улучшаются

реологические свойства крови и уменьшается периферическое сопротивление сосудов.

При уменьшении концентрации мельдония биосинтез карнитина снова усиливается, и в клетках постепенно увеличивается количество жирных кислот.

Считается, что основой эффективности действия мельдония является повышение толерантности к клеточной нагрузке (при изменении количества жирных кислот).

Функция медиатора в гипотетической ГББ-эргической системе.

Выдвинута гипотеза о том, что в организме существует система передачи нейрональных сигналов - ГББ-эргическая система, которая обеспечивает передачу нервного импульса между клетками. Медиатором этой системы является последний предшественник карнитина - ГББ-эфир. В результате действия ГББ-эстеразы медиатор отдает клетке электрон, таким образом переносит электрический импульс, и превращается в ГББ. Далее гидролизованная форма ГББ активно транспортируется в печень, почки и яичники, где превращается в карнитин. В соматических клетках в ответ на раздражение снова синтезируются новые молекулы ГББ, обеспечивая распространение сигнала.

При уменьшении концентрации карнитина стимулируется синтез ГББ, в результате чего увеличивается концентрация эфира ГББ.

Мельдоний, как отмечено ранее, является структурным аналогом ГББ и может выполнять функции «медиатора». В противоположность этому ГББ-гидроксилазы «не узнают» мельдоний, поэтому концентрация карнитина не увеличивается, а уменьшается. Таким образом, мельдоний, заменяя «медиатор» и способствуя приросту концентрации ГББ, вызывает ответную реакцию организма. В результате растет общая метаболическая активность и в других системах, например в центральной нервной системе (ЦНС).

Влияние на сердечно-сосудистую систему.

В исследованиях на животных установлено, что мельдоний положительно влияет на сократительную активность миокарда, ему присуща миокардиопротекторная действие (в частности против катехоламинов и алкоголя), он способен предупредить нарушения ритма сердца, уменьшить зону инфаркта миокарда.

Ишемическая болезнь сердца (стабильная стенокардия нагрузки).

Анализ клинических данных про курсовое применение мельдония при лечении стабильной стенокардии нагрузки показал, что лекарственное средство уменьшает частоту и интенсивность приступов стенокардии, а также количество глицерилтринитрата, что применяется. Лекарственное средство оказывает выраженное антиаритмическое действие у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и желудочковыми экстрасистолами, меньше действие наблюдается у пациентов с суправентрикулярными экстрасистолами.

Особенно важна способность лекарственного средства уменьшать потребление кислорода в состоянии покоя, считается эффективным критерием антиангинальной терапии ИБС.

Мельдоний благоприятно влияет на атеросклеротические процессы в коронарных и периферических сосудах, уменьшая общий уровень холестерина в сыворотке крови и индекс атерогенности.

Хроническая сердечная недостаточность.

Во многих клинических исследованиях анализировалась роль мельдония при лечении хронической сердечной недостаточности в результате ИБС и отмечена его способность увеличивать толерантность к физической нагрузке, а также объема выполненной работы пациентами с сердечной недостаточностью.

В исследовании в кардиологических институтах Латвии и Томска изучалась эффективность мельдония при сердечной недостаточности I-III функционального класса средней степени тяжести по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA). 59-78% пациентов, у которых в начале была диагностирована сердечная недостаточность II функционального класса, под влиянием терапии мельдонием были переведены в группу и функционального класса. Установлено, что применение мельдония улучшает инотропное функцию миокарда и повышает толерантность к физической нагрузке, улучшает качество жизни пациентов, не вызывая тяжелых побочных эффектов.

В случае тяжелой сердечной недостаточности мельдоний необходимо применять в сочетании с другими традиционными средствами терапии сердечной недостаточности.

Влияние на ЦНС.

В экспериментах на животных установленные антигипоксическое действие мельдония и положительное влияние на мозговое кровообращение.

Лекарственное средство оптимизирует перераспределение объема мозгового кровообращения в пользу ишемизированного участка, повышает прочность

нейронов в условиях гипоксии.

Лекарственному средству присуща стимулирующее действие на ЦНС: повышение двигательной активности и физической выносливости, стимуляция поведенческих реакций, - а также антистрессовое действие: стимуляция симпатoadреналовой системы, накопления катехоламинов в головном мозге и надпочечниках, защита внутренних органов от изменений, вызванных стрессом.

Эффективность при неврологических заболеваниях.

Доказано, что мельдоний является эффективным средством в комплексной терапии острых и хронических нарушений мозгового кровообращения (ишемический инсульт, хроническая недостаточность мозгового кровообращения). Мельдоний нормализует тонус и сопротивляемость капилляров и артериол головного мозга, восстанавливает их реактивность.

Изучено влияние мельдония на процесс реабилитации пациентов с нарушениями неврологического характера (после перенесенных заболеваний кровеносных сосудов головного мозга, операций на головном мозге, травм, перенесенного клещевого энцефалита).

Результаты проверки терапевтической активности мельдония свидетельствуют о его дозозависимое положительное воздействие на физическую выносливость и восстановление функциональной независимости в период выздоровления.

При анализе изменений отдельных и суммарных интеллектуальных функций после применения лекарственного средства установлено положительное воздействие на восстановительный процесс интеллектуальных функций в период выздоровления.

Установлено, что мельдоний улучшает качество жизни пациента в реконвалесцентного период (главным образом за счет обновления физической функции организма), к тому же он устраняет психологические нарушения.

Мельдонию присуще положительное влияние на функцию нервной системы: уменьшение нарушений у пациентов с неврологическим дефицитом в период выздоровления.

Улучшается общее неврологическое состояние пациентов (уменьшение повреждения нервов головного мозга и патологии рефлексов, регрессия парезов, улучшения координации движений и вегетативных функций).

Фармакокинетика

Всасывание

Биодоступность составляет 100%. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается сразу же после введения. После введения многократных доз максимальная концентрация достигает $25,5 \pm 3,63$ мкг/мл.

При внутривенном введении площадь под кривой «концентрация - время» (AUC) после разового и повторного введения доз мельдония отличается, что свидетельствует о возможном накопления мельдония в плазме крови.

Распределение

Мельдоний с кровотока быстро распределяется в тканях с высокой сердечной аффинностью. Мельдоний и его метаболиты частично проходят через плацентарный барьер. В исследованиях на животных установлено, что мельдоний проникает в молоко матери.

Метаболизм

В исследованиях метаболизма на экспериментальных животных установлено, что мельдоний главным образом метаболизируется в печени.

Выведение

В выводе мельдония и его метаболитов из организма имеет значение почечная экскреция. После однократного применения доз мельдония в 250 мг, 500 мг и 1000 мг период раннего полувыведения мельдония составляет 5,56-6,55 часа, конечный период выведения составляет 15,34 часа.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста с нарушением функции печени и/или почек, в которых повышается биодоступность, необходимо уменьшать дозу мельдония.

Нарушение функции почек

Пациентам с нарушением функции почек, в которых повышается биодоступность, следует уменьшить дозу мельдония. Существует взаимодействие почечной реабсорбции мельдония или его метаболитов (например, 3-гидроксимельдония) и карнитина, в результате которой увеличивается почечный клиренс карнитина. Отсутствует прямое воздействие мельдония, ГББ и комбинации мельдония/ГББ на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему.

Нарушение функции печени

Пациентам с нарушением функции печени, в которых повышается биодоступность, следует уменьшить дозу мельдония. В исследовании токсичности на крысах при применении мельдония в дозе 100 мг/кг установлено окраски печени в желтый цвет и денатурация жиров. В гистопатологических исследованиях на животных после применения больших доз мельдония (400 мг/кг и 1600 мг/кг) установлено накопление липидов в клетках печени. Изменения функции печени у людей после применения больших доз 400-800 мг не наблюдалось. Нельзя исключить возможность инфильтрации жиров в клетки печени.

Дети

Нет данных о безопасности и эффективности применения мельдония детям (в возрасте до 18 лет), поэтому применение лекарственного средства этой категории пациентов противопоказано.

Показания

В комплексной терапии:

- заболеваний сердца и сосудистой системы: стабильная стенокардия нагрузки, хроническая сердечная недостаточность (NYHA I-II и функциональный класс), кардиомиопатия, функциональные нарушения деятельности сердца и сосудистой системы;
- острых и хронических ишемических нарушений мозгового кровообращения;
- пониженной работоспособности, физического и психоэмоционального перенапряжения;
- в период выздоровления после цереброваскулярных нарушений, травм головы и энцефалита.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к мельдонию и/или любому из вспомогательных веществ лекарственного средства;
- повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухлях);
- тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность (нет достаточных данных о безопасности применения);
- возраст;
- беременность, период кормления грудью.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Мельдоний можно применять вместе с нитратами пролонгированного действия и другими антиангинальными средствами (стабильная стенокардия нагрузки), сердечных гликозидов и диуретическими препаратами (сердечная недостаточность).

Также его можно комбинировать с антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими средствами и другими лекарственными средствами, улучшающими микроциркуляцию.

Мельдоний может усиливать действие лекарственных средств, содержащих глицерилтринитрат, нифедипин, β -адреноблокаторы, другие гипотензивные средства и периферические вазодилататоры.

В результате одновременного применения препаратов железа и мельдония у пациентов с анемией, вызванной дефицитом железа, улучшалось состав жирных кислот в эритроцитах.

При применении мельдония в комбинации с оротовой кислотой для устранения повреждений, вызванных ишемией/реперфузией, наблюдается дополнительный фармакологический эффект.

Мельдоний помогает устранить патологические изменения сердца и опосредованно влияет на реакции оксидативного стресса, вызванных азидотимидином и приводят к дисфункции митохондрий. Применение мельдония в комбинации с азидотимидином или другими препаратами для лечения СПИДа имеет положительное влияние в терапии приобретенного иммунодефицита (СПИД).

В тесте потери рефлекса равновесия, вызванного этанолом, мельдоний уменьшал продолжительность сна. Во время судорог, вызванных пентилентетразолом, установлено выраженное противосудорожное действие мельдония. В свою очередь, при применении перед терапией мельдонием альфа₂-адреноблокатора йохимбина в дозе 2 мг/кг и ингибитора синтазы оксида азота (COA) N- (G) -нитро-L-аргинина в дозе 10 мг/кг полностью блокируется противосудорожное действие мельдонию.

Передозировка мельдонием может усилить кардиотоксичность, вызванную циклофосфамидом.

Дефицит карнитина, который образуется при применении мельдонию, может усилить кардиотоксичность, вызванную ифосфамидом.

Мельдоний оказывает защитное действие в случае кардиотоксичности, вызванной индинавиром, и нейротоксичности, вызванной эфавирензом.

Не применять инъекции мельдонию вместе с другими лекарственными средствами, которые содержат мельдоний, поскольку увеличивается риск появления побочных эффектов.

Особенности применения

Если пациент имеет нарушение функции печени и/или почек в анамнезе, при применении препарата необходимо соблюдать осторожность (следует проводить контроль функции печени и/или почек).

Многолетний опыт лечения острого инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии в кардиологических отделениях показывает, что мельдоний не является препаратом первого ряда при остром коронарном синдроме.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Исследования для оценки влияния на способность управлять транспортом и обслуживать механизмы не проводились.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность. Для оценки влияния мельдония на беременность, развитие эмбриона/плода, роды и дальнейшее развитие ребенка исследований на животных недостаточно. Потенциальный риск для человека неизвестен, поэтому мельдоний в период беременности противопоказан.

Кормление грудью. Доступные данные на животных свидетельствуют о проникновении мельдония в молоко матери. Неизвестно, проникает мельдоний в грудное молоко. Нельзя исключить риск для новорожденных/младенцев, поэтому в период кормления грудью мельдоний противопоказан.

Способ применения и дозы

Применять внутривенно. Применение лекарственного средства не предусматривает специального приготовления перед введением. В связи с возможным возбуждающим эффектом лекарственное средство рекомендуется применять в первой половине дня.

Взрослые.

Заболевания сердца и сосудистой системы; нарушения мозгового кровообращения.

Доза составляет 500-1000 мг (5-10 мл) в сутки, дозу вводить за один раз или распределяя ее на 2 приема. Максимальная суточная доза составляет 1000 мг.

Снижена работоспособность, физическое и психоэмоциональное перенапряжение и период выздоровления после цереброваскулярных нарушений, травм головы и энцефалита.

Доза составляет 500 мг (5 мл) в сутки. Максимальная суточная доза составляет 500 мг.

Продолжительность лечения обычно составляет 10 - 14 дней, после чего лечение продолжать в пероральной лекарственной форме.

Пациенты пожилого возраста.

Пациентам пожилого возраста с нарушением функции печени и/или почек может потребоваться уменьшение дозы мельдония.

Пациентам с нарушением функции почек.

Поскольку препарат выводится организмом через почки, пациентам с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести следует применять меньшую дозу мельдония.

Пациенты с нарушением функции печени.

Пациентам с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести следует применять меньшую дозу мельдония.

Дети

Отсутствуют данные о безопасности и эффективности применения мельдония детям (в возрасте до 18 лет), поэтому применение мельдония этой категории пациентов противопоказано.

Передозировка

Не сообщалось о случаях передозировки мельдония. Лекарственное средство малотоксичен и не вызывает угрожающих побочных эффектов.

При пониженном артериальном давлении возможны головные боли, головокружение, тахикардия, слабость. Лечение симптоматическое.

В случае тяжелой передозировки необходимо контролировать функции печени и почек.

Гемодиализ не имеет существенного значения при передозировке мельдония в связи с выраженным связыванием с белками крови.

Побочные реакции

Побочные эффекты классифицированы в соответствии с системами органов и частоте возникновения MedDRA: часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$), редко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$).

Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения: часто - инфекции дыхательных путей; редко - воспаление в горле, кашель, одышка, апноэ.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - диспепсия редко - дисгевзия (металлический привкус во рту), потеря аппетита, тошнота, рвота, метеоризм, диарея, боли в животе, сухость во рту или гиперсаливация.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: редко - поллакиурия.

Со стороны обмена веществ, метаболизма: часто - дислипидемия, повышение С-реактивного белка.

Со стороны нервной системы: часто - головные боли; редко - парестезии, тремор, гипестезия, шум в ушах, головокружение, нарушение походки, предобморочное состояние, обморок, вертиго.

Со стороны психики: редко - возбуждение, чувство страха, навязчивые мысли, нарушения сна.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко - сердцебиение, тахикардия/синусовая тахикардия, фибрилляция предсердий, аритмия, ощущение дискомфорта в груди/боли в груди, изменение ритма сердца, повышение/понижение артериального давления, гипертонический криз, гиперемия, бледность.

Со стороны иммунной системы: часто - аллергические реакции, повышенная чувствительность, включая аллергический дерматит, крапивница, ангионевротический отек, анафилактические реакции вплоть до шока.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: редко - сыпь, общие макулезно/папулезные высыпания, зуд.

Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани: редко - боль в спине, мышечная слабость, мышечные спазмы.

Общие нарушения и реакции в месте введения: редко - общая слабость, озноб, астения, отек, отек лица, отек ног, ощущение жара, ощущение холода, холодный пот, реакции в месте введения, включая боль в месте введения.

Лабораторные показатели: редко - отклонения на ЭКГ, эозинофилия.

Сообщение о подозреваемых побочных реакции.

Сообщение о подозреваемых побочных реакции после регистрации лекарственного средства является важной процедурой. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения «польза/риск» для соответствующего лекарственного средства. Медицинским работникам необходимо сообщать о любых подозреваемые побочные реакции через национальную систему сообщений.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 5 мл в ампуле, по 5 ампул в контурной ячейковой упаковке, по 2 контурные упаковки в пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ЗАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).