

Состав

действующее вещество: мельдоний дигидрат (meldonium);

1 капсула содержит мельдонию дигидрата 250 мг;

другие составляющие: крахмал картофельный, кремния диоксид коллоидный безводный, кальция стеарат; капсула: титана диоксид (Е 171), желатин.

Лекарственная форма

Капсулы.

Основные физико-химические свойства: желатиновые твердые капсулы № 1 белого/белого цвета, содержащие порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Прочие кардиологические препараты. Код АТХ С01Е В22.

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.

1. Воздействие на биосинтез карнитина.

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

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

В свою очередь, при увеличении биосинтеза предшественника карнитина, то есть ГББ, активируется НО-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 в основе эффективности действия мельдония лежит повышение толерантности к клеточной нагрузке (при изменении количества жирных кислот).

2. Функция медиатора в гипотетической ГББ-эргической системе.

Выдвинута гипотеза о том, что в организме существует система переноса нейрональных сигналов — ГББ-эргическая система, обеспечивающая перенос нервного импульса между клетками. Медиатором этой системы является последний предшественник карнитина – ГББ-эфир. В результате действия ГББ-эстеразы медиатор отдает электронной клетке, таким образом перенося электрический импульс, а сам 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, вследствие чего увеличивается концентрация эфира ГББ.

Мельдоний, как указано ранее, является структурным аналогом ГББ и может выполнять функции медиатора. В противоположность этому ГББ-гидроксилаза "не узнает" мельдоний, поэтому концентрация карнитина не увеличивается, а уменьшается. Таким образом, мельдоний как сам, заменяя «медиатор», так и способствуя приращению концентрации ГББ, приводит к развитию ответной реакции организма. В результате возрастает общая метаболическая активность в других системах, например, в центральной нервной системе (ЦНС).

Воздействие на ЦНС

В экспериментах на животных установлены антигипоксическое действие мельдония и действие, способствующее мозговому кровообращению. Мельдоний оптимизирует перераспределение объема мозгового кровообращения в пользу ишемических очагов, повышает прочность нейронов в условиях гипоксии.

Мельдонию присуще стимулирующее действие на ЦНС - повышение подвижной активности и физической выносливости, стимуляция поведенческих реакций, а

также антистрессорное действие - стимуляция симпатoadренальной системы, накопление катехоламинов в головном мозге и надпочечниках, защита внутренних органов от изменений, причин.

Эффективность при неврологических заболеваниях

Изучен процесс реабилитации пациентов с нарушениями неврологического характера (после перенесенных заболеваний кровеносных сосудов головного мозга, операций головного мозга, травм, перенесенного клещевого энцефалита).

Результаты проверки терапевтической активности мельдония свидетельствуют о его дозозависимом положительном воздействии на физическую выносливость и восстановление функциональной независимости в период выздоровления.

При анализе изменений отдельных и суммарных интеллектуальных функций после применения препарата установлено положительное воздействие на возобновляемый процесс интеллектуальных функций в период выздоровления.

Установлено, что мельдоний улучшает реконвалесцентное качество жизни (главным образом за счет обновления физической функции организма), к тому же способствует устранению психических нарушений.

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, улучшение координации движений и вегетативных функций).

Мельдоний в добавлении в базовую терапию неалкогольного стеатогепатита и токсического гепатита способствует снижению уровня гамма-глутамилтранспептидазы более чем в 1,5 раза. Мельдоний снижает активность воспалительного процесса в печени, а также выраженность цитолитического и холестатического синдромов. Выявляет репаративные свойства, что проявляется уменьшением размеров печени в короткие сроки. Кроме того, мельдоний оказывает метаболический эффект, что приводит к нормализации гликемии натощак.

Фармакокинетика

Всасывание

После перорального применения мельдония в дозах 25, 50, 100, 200, 400, 800 или 150 мг максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) и площадь под кривой время/концентрация (AUC) увеличивается пропорционально примененной дозе. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови (t_{max}) составляет 1–2 ч. При повторном применении доз равновесная концентрация в плазме крови достигается через 72–96 ч после применения первой дозы. Возможно накопление мельдония в плазме крови. Пища немного задерживает всасывание мельдония без изменения показателей C_{max} и AUC.

Распределение

Мельдоний из кровотока быстро распределяется в тканях. Связывание с белками плазмы крови увеличивается в зависимости от времени после применения дозы. Мельдоний и его метаболиты частично проходят через плацентарный барьер. В исследованиях на животных доказано, что мельдоний проникает в грудное молоко.

Биотрансформация

При исследовании метаболизма на экспериментальных животных установлено, что мельдоний в основном метаболизируется в печени.

Вывод

В выводе мельдония и его метаболитов из организма имеет значение ренальная экскреция. Период полувыведения мельдония ($t_{1/2}$) составляет около 4 часов. При применении повторных доз период полувыведения отличается.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста с нарушениями функции печени или почек, у которых повышена биодоступность, следует снижать дозу мельдония.

Нарушение функции почек

Пациентам с нарушением функции почек, в которых повышается биодоступность, следует снижать дозу мельдония. Неклинические исследования показали, что при пероральном применении животным мельдоний в дозах 20, 100 и 500 мг/кг малотоксичен и не влияет на деятельность почек. Существует взаимодействие почечной реабсорбции мельдония или его метаболитов (например, 3-гидроксимельдония) и карнитина, в результате которой увеличивается почечный клиренс карнитина. Отсутствует прямое влияние мельдония, ГББ и комбинации мельдоний/ГББ на ренин-ангиотензин-

альдостероновую систему.

Нарушение функции печени

Пациентам с нарушением функции печени, у которых повышается биодоступность, следует снижать дозу мельдония. При исследовании токсичности на животных при применении мельдония в дозе более 100 мг/кг установлен окрас 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 показателей функции печени у людей после применения больших доз 400–800 мг не наблюдалось. Нельзя исключить возможную инфильтрацию жиров в клетки печени.

Показания

В комплексной терапии в следующих случаях:

- заболевания сердца и сосудистой системы: стабильная стенокардия нагрузки, хроническая сердечная недостаточность (NYHA, I-III функциональный класс), кардиомиопатия, функциональные нарушения деятельности сердца и сосудистой системы;
- острые и хронические ишемические нарушения мозгового кровообращения;
- в период выздоровления после цереброваскулярных нарушений, травм головы и энцефалита;
- в составе комплексной терапии неалкогольного стеатогепатита и токсического гепатита;
- пониженная работоспособность, физическое и психоэмоциональное перенапряжение.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к мельдонию или вспомогательным веществам препарата.
- Повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухлях).
- Тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность (нет достаточных данных о безопасности применения).
- Период беременности или кормление грудью.
- Детский возраст (до 18 лет).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Препарат можно комбинировать с нитратами пролонгированного действия и другими антиангинальными средствами, сердечными гликозидами и диуретическими препаратами, антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими средствами и другими препаратами, улучшающими микроциркуляцию.

Препарат может усиливать действие препаратов, содержащих глицерилтринитрат, нифедипин, адреноблокаторы, другие гипотензивные средства и периферические вазодилататоры.

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

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

Мельдоний помогает устранить патологические изменения сердца, вызванные азидотимидином (АЗТ), и косвенно влияет на реакции окислительного стресса, вызванные АЗТ, которые приводят к дисфункции митохондрий.

Применение мельдония в сочетании с азидотимидином или другими препаратами для лечения СПИДа оказывает положительное влияние при лечении 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 мельдония.

Передозировка мельдония может усилить кардиотоксичность, вызванную циклофосфамидом.

Дефицит карнитина, образующийся при применении мельдония, может усилить кардиотоксичность, вызванную фосфамидом.

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

Не применять препарат вместе с другими препаратами, содержащими мельдоний, поскольку увеличивается риск побочных реакций.

Особенности применения

Пациентам с нарушением функции печени и/или почек легкой или средней степени тяжести в анамнезе при применении препарата следует 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 препарат первого ряда при остром коронарном синдроме.

Из-за возможного развития возбуждательного эффекта препарат рекомендуется применять в первой половине дня.

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

Данные относительно негативного влияния препарата на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами отсутствуют.

Применение в период беременности или кормления грудью

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

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

Способ применения и дозы

Назначать взрослым внутрь. Капсулы глотать целиком, запивая водой. Препарат применяют независимо от еды.

В связи с возможным возбуждательным эффектом препарат рекомендуется применять в первой половине дня.

Взрослые

Доза составляет 500 мг/сут (2 капсулы по 250 мг). Суточную дозу можно применять сразу или разделить на две разовые дозы. Максимальная суточная дозировка составляет 500 мг.

Продолжительность курса лечения составляет 4-6 недель. Курс лечения можно повторить 2-3 раза в год.

Пациенты пожилого возраста

Для пациентов пожилого возраста с нарушением функции печени и/или почек может возникнуть необходимость в снижении дозы мельдония.

Пациенты с нарушениями функции почек

Поскольку препарат выводится из организма почками, пациентам с нарушениями функции почек от легкой до средней тяжести следует применять меньшую дозу мельдония.

Пациенты с нарушениями функции печени

Пациентам с нарушениями функции печени от легкой до средней степени тяжести следует применять меньшую дозу мельдония.

Для лечения неалкогольного стеатогепатита и токсического гепатита – 500 мг/сут.

Курс лечения составляет 30 дней.

Дети

Опыт применения препарата детям отсутствует, поэтому применение детям (до 18 лет) противопоказан.

Передозировка

Случаи передозировки неизвестны. Препарат малотоксичный и не вызывает угрожающих побочных эффектов.

При пониженном артериальном давлении возможны головные боли, головокружение, тахикардия, общая слабость. Терапия симптоматическая.

При передозировке необходимо контролировать функции почек и печени.

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

Побочные реакции

Побочные эффекты классифицированы по системам органов и частоте возникновения MedDRA: часто ($\geq 1/10$); редко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$); очень редко ($<1/10000$).

Со стороны иммунной системы	
Часто	Аллергические реакции*
Редко	Повышенная чувствительность, включая аллергический дерматит, крапивница, ангионевротический отек, анафилактические реакции в шок
Со стороны психики	
Редко	Возбуждение, чувство страха, навязчивые мысли, нарушение сна
Со стороны нервной системы	
Часто	Головные боли *
Редко	Парестезии, тремор, гипестезия, шум в ушах, вертиго, головокружение, нарушение походки, предобморочное состояние, обморок
Со стороны сердца	
Редко	Изменение ритма сердца, сердцебиение, тахикардия/синусовая тахикардия, фибрилляция предсердий, аритмия, дискомфорт в груди/боли в груди

Со стороны кровеносной системы	
Редко	Повышение/снижение артериального давления, гипертензивный криз, гиперемия, бледность кожных покровов
Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	
Часто	Инфекции дыхательных путей
Редко	Воспаление в горле, кашель, диспноэ, апноэ
Со стороны желудочно-кишечного тракта	
Часто	Диспепсия*
Редко	Дисгевзия (металлический вкус во рту), потеря аппетита, тошнота, рвота, метеоризм, диарея, боли в животе, сухость во рту или гиперсаливация
Со стороны кожи и подкожной ткани	
Редко	Сыпь, общие/макулезные/папулезные высыпания, зуд
Со стороны скелетно-мышечной системы	
Редко	Боли в спине, мышечная слабость, мышечные спазмы
Со стороны почек и мочевыводящей системы	
Редко	Полакиурия
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Редко	Общая слабость, озноб, астения, отек, отек лица, отек ног, чувство жара, чувство холода, холодный пот
Исследование	

Часто	Дислипидемия, повышение уровня С-реактивного белка
Редко	Отклонения в электрокардиограмме (ЭКГ), ускорение сердцебиения, эозинофилия*

*- Побочные эффекты, которые наблюдались в ранее проведенных неконтролируемых клинических испытаниях.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке в сухом месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 капсул в блистере; по 4 блистера в картонной пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

АО "Олайнфарм".

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Ул. Рупницу 5, Олайне, LV-2114, Латвия

Источник инструкции

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