

Состав

действующее вещество: мельдоний (триметилгидразиния пропионат);

1 мл раствора содержит мельдония дигидрата 100 мг;

вспомогательные вещества: вода для инъекций.

Лекарственная форма

Раствор для инъекций.

Основные физико-химические свойства: прозрачная бесцветная жидкость.

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 на атом 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 АТФ от его биосинтеза (митохондрии) до мест 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 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 терпимости 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 передачи нейрональных сигналов – ГББ-эргическая система, обеспечивающая передачу 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, 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 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, заменяя медиатор и способствуя увеличению 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 сердечно-сосудистую систему. Установлено, что мельдоний оказывает положительное влияние на сократительную активность миокарда, ему присуще миокардиопротекторное действие (в т. ч. против катехоламинов и алкоголя), он способен предупредить нарушение ритма сердца, уменьшить зону инфаркта миокарда.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС, стабильная стенокардия нагрузки). Анализ клинических данных о курсовом применении мельдония при лечении стабильной стенокардии нагрузки показал, что препарат уменьшает частоту и интенсивность приступов стенокардии, а также количество применяемого глицерилтринитрата. Препарат оказывает выраженное антиаритмическое

действие у больных с ИБС и желудочковыми экстрасистолами, меньшее действие наблюдается у пациентов с суправентрикулярными экстрасистолами.

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

Мельдоний оказывает благоприятное влияние на атеросклеротические процессы в коронарных и периферических сосудах, уменьшая общий уровень холестерина в сыворотке крови и индекс атерогенности.

Хроническая сердечная недостаточность. Отмечена способность мельдония увеличивать толерантность к физической нагрузке, а также объем выполненной работы пациентами с сердечной недостаточностью.

Исследована эффективность мельдония в случае сердечной недостаточности NYHA I–III функционального класса средней степени тяжести. Под влиянием терапии мельдонием 59-78% пациентов, у которых в начале была диагностирована сердечная недостаточность II функционального класса, были включены в группу I функционального класса. Установлено, что применение мельдония улучшает инотропную функцию миокарда и увеличивает толерантность к физической нагрузке, улучшает качество жизни пациентов, не вызывая тяжелых побочных эффектов.

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

Воздействие на ЦНС. Установлены антигипоксическое действие мельдония и действие на мозговое кровообращение. Препарат оптимизирует перераспределение объема мозгового кровообращения в пользу ишемических очагов, повышает прочность нейронов в условиях гипоксии.

Препарату присуще стимулирующее действие на ЦНС – повышение подвижной активности и физической выносливости, стимуляция поведенческих реакций, а также антистрессовое действие – стимуляция симпатoadреналовой системы, накопление катехоламинов в головном мозге и надпочечниках, защита внутренних органов от изменений, вызванных стрессом.

Эффективность при неврологических заболеваниях. Доказано, что мельдоний является эффективным средством комплексной терапии острых и хронических нарушений мозгового кровообращения (ишемический инсульт, хроническая недостаточность мозгового кровообращения). Мельдоний нормализует тонус и сопротивляемость капиллярам и артериолам головного мозга, восстанавливает

их реактивность.

Изучено влияние мельдония на 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 он устраняет психологические нарушения.

Мельдонию присуще положительное влияние на функцию нервной системы уменьшать нарушения 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).

Фармакокинетика

Фармакокинетика изучалась при применении мельдония внутривенно и перорально.

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

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

Распределение. Мельдоний из кровотока быстро распределяется в тканях с высокой сердечной аффиностью. Мельдоний и его метаболиты частично проходят через плацентарный барьер. Установлено, что мельдоний проникает в молоко матери.

Биотрансформация. Установлено, что мельдоний в основном метаболизируется в печени.

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста. Пациентам пожилого возраста с нарушениями функции печени и почек, в которых повышается биодоступность, необходимо снижать дозу мельдония.

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

Нарушение функции печени. Пациентам с нарушениями функции печени, у которых повышается биодоступность, необходимо снизить дозу мельдония. При применении мельдония в дозе более 100 мг/кг установлен окрас печени в желтый цвет и денатурация жиров. После применения больших доз мельдония (400 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.

Дети. Нет данных о безопасности и эффективности применения мельдония детям до 18 лет, поэтому применение препарата такой категории пациентов противопоказано.

Показания

В комплексной терапии таких заболеваний:

- 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;
- пониженная работоспособность, физическое и психоэмоциональное перенапряжение;
- в период выздоровления после цереброваскулярных нарушений, травм головы и энцефалита.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к мельдонию и/или к любому из вспомогательных веществ препарата;
- повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухлях);
- тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность (нет достаточных сведений о безопасности применения).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Мельдоний можно применять вместе с нитратами пролонгированного действия и другими антиангинальными средствами (стабильная стенокардия нагрузки), сердечными гликозидами и диуретическими препаратами (сердечная недостаточность). Также его можно комбинировать с антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими средствами и другими препаратами, улучшающими микроциркуляцию.

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

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

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

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 ифосфамидом.

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

Не применять вместе с другими препаратами, содержащими мельдоний, поскольку может увеличиться 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.

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

Исследований для оценки влияния на способность управлять транспортом и обслуживать механизмы не проводилось.

Применение в период беременности или кормления грудью

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

Период кормления 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

Применять внутривенно. Применение препарата не подразумевает специального приготовления перед введением. В связи с возможным возбуждающим эффектом препарат рекомендуется применять в первой половине дня.

Взрослые

Доза составляет 500-1000 мг (5-10 мл) в сутки, дозу вводить за один раз или распределяя ее на 2 дозы. Продолжительность лечения обычно составляет 10-14 дней, после чего лечение продолжается пероральной лекарственной формой. Продолжительность курса лечения составляет 4-6 недель. Курс лечения можно повторить 2-3 раза в год.

Пациенты пожилого возраста. Пациентам пожилого возраста с нарушениями функции печени и почек возможно уменьшение 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 нарушением функции печени. Пациентам с нарушениями функции печени от легкой до средней степени тяжести следует применять меньшую дозу мельдония.

Дети

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

Передозировка

Не сообщалось о случаях передозировки мельдония. Препарат малотоксичный и не вызывает угрожающих побочных эффектов.

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

При тяжелой передозировке необходимо контролировать функции печени и почек.

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

Побочные реакции

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

Побочные эффекты, которые наблюдались в клинических исследованиях и постмаркетинговом периоде:

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, ощущение дискомфорта в груди/боль в груди.

Со стороны кровеносной системы: редко: повышение/снижение АД, гипертензивный криз, гиперемия, бледность.

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 привкус во рту), потеря аппетита, тошнота, рвота, метеоризм, диарея, боль в животе, сухость во рту или гиперсаливация.

Со стороны кожи и подкожной ткани: редко: высыпания, общие/макулезные/папулезные высыпания, зуд.

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: редко: боли в спине, мышечная слабость, мышечные спазмы.

Со стороны почек и мочевыводящей системы: редко: поллакирурия.

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

Исследование: часто: дислипидемия, повышение уровня С-реактивного белка, редко: отклонения в электрокардиограмме, ускорение работы сердца, эозинофилия*.

* - побочные эффекты, наблюдавшиеся в ранее проведенных неконтролируемых клинических испытаниях.

Срок годности

4 года.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 5 мл в ампулах №10 в коробке; №5х2 в блистерах в коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Общество с ограниченной ответственностью «Фармацевтическая компания Здоровье».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 61013, Харьковская обл., город Харьков, улица Шевченко, дом 22.

Источник инструкции

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