Состав

действующее вещество: мельдоний фосфат;

1 таблетка содержит мельдония фосфата (в пересчете на мельдоний) 500 мг;

другие составляющие: маннит (Е 421), повидон, крахмал картофельный, кремния диоксид, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат.

Лекарственная форма

Таблетки.

Основные физико-химические свойства: белого цвета двояковыпуклые таблетки овальной формы с тиснением «GX» с одной стороны и «500» – с другой.

Фармакотерапевтическая группа

Кардиологические препараты. Прочие кардиологические препараты.

Код АТХ С01Е В22.

Фармакодинамика

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

1. Воздействие на биосинтез карнитина.

Мельдоний, обратимо ингибируя гамма-бутиробетаингидроксилазу, уменьшает 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, предупреждается повреждение клеточных мембран.

При уменьшении концентрации карнитина в условиях ишемии задерживается β-оксидация жирных кислот и оптимизируется потребление кислорода в клетках, стимулируется окисление глюкозы и возобновляется транспортировка аденозинтрифосфата (АТФ) от мест его биосинтеза (митохондрии) до мест потребления (цитозоль). Таким образом, клетки снабжаются питательными веществами и кислородом, а также оптимизируется использование 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 сосудам.

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-ергическая система, обеспечивающая перенос нервного импульса между клетками. Медиатором этой системы является последний предшественник карнитина – ГББ-эфир. В результате действия ГББ-эстеразы медиатор отдает клетке электрон, таким образом переносящий электрический импульс, превращается в ГББ. Далее гидролизованная форма ГББ активно транспортируется в печень, почки и семенники, 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 отмечено 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, заменяя медиатор, и способствуя приращению концентрации ГББ, приводит к развитию ответной реакции организма. В результате возрастает общая метаболическая активность и в других системах, например, в центральной нервной системе (ЦНС).

Воздействие на сердечно-сосудистую систему

В исследованиях на животных установлено, что мельдоний положительно влияет на сократительную активность миокарда, ему присуще миокардиопротекторное действие (в т. ч. против катехоламинов и алкоголя), он способен предотвращать нарушения ритма сердца, уменьшать зону инфаркта миокарда.

Ишемическая болезнь сердца

Анализ клинических данных о курсовом применении мельдония при лечении стенокардии показал, что препарат уменьшает частоту и интенсивность приступов стенокардии, а также количество применяемого глицерилтринитрата. Препарат оказывает выраженное антиаритмическое действие у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и желудочковыми экстрасистолами, меньшее действие наблюдается у пациентов с суправентрикулярными экстрасистолами. Особенно важна способность препарата уменьшать потребление кислорода в состоянии покоя, что считают 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

В относительно многочисленных клинических исследованиях анализировалась роль мельдония в лечении хронической сердечной недостаточности в результате ИБС и отмечена его способность увеличивать толерантность к физической нагрузке, а также объем выполненной работы пациентами с сердечной недостаточностью.

В отдельном исследовании в кардиологических институтах Латвии и России проверена эффективность мельдония при сердечной недостаточности I–III функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) 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. Однако указано, что мельдоний может вызвать незначительную гипотензию. Другие возможные побочные эффекты мельдония – аллергические реакции кожи, головные боли, ощущение дискомфорта в эпигастрии.

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

Воздействие на ЦНС

В экспериментах на животных установлены антигипоксическое действие мельдония и действие, способствующее мозговому кровообращению. Препарат

оптимизирует перераспределение мозгового кровообращения в пользу ишемических очагов, увеличивает прочность нейронов в условиях гипоксии.

Препарату присуще стимулирующее действие на ЦНС – повышение двигательной активности и физической выносливости, стимуляция поведенческих реакций, а также антистрессовое действие – стимуляция симпатоадреналовой системы, накопление катехоламинов в головном мозге и надпочечниках, защита против изменений внутренних органов, 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 мозга, восстанавливает их реактивность.

Изучено влияние мельдония на процесс реабилитации у 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 действии 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 восстановительный 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 – 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).

Фармакокинетика

Всасывание

После разовой дозы, примененной перорально, максимальная концентрация в плазме крови (Смакс) составляла 0,36–19,08 мкг/мл в зависимости от применяемой дозы, а после повторной пероральной дозы – 4,05–5,66 мкг/мл. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови (tмакс) составляло 1–6 часов. Площадь под кривой концентрация времени (AUC) после применения разовой пероральной дозы в зависимости от применяемой дозы составляла 3,15–106,41 мкг/ч/л. Биодоступность при пероральном применении составила 78%. При применении повторных доз равновесная концентрация в плазме крови достигается через 72–96 ч после первой дозы. Распределение

Мельдоний из кровотока быстро распределяется в тканях. Объем распределения составляет 84,1-88,73 литра. Связывание с белками плазмы крови увеличивается в зависимости от времени после применения дозы и составляет 61,7%. Мельдоний и его метаболиты частично проходят через плацентарный барьер.

Биотрансформация

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

Вывод

В выведении мельдония и его метаболитов из организма имеет значение почечная экскреция. После применения пероральной дозы 500 мг мельдония фосфата ранний период (t1/2) полувыведения по сравнению с мельдонием составляет соответственно 1,75–5,28 часа и 4 часа. При применении повторных доз период полувыведения отличается. Окончательный период полувыведения фосфата мельдония по сравнению с мельдонием составляет соответственно 50,2 часа и 44,7 часов.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста с нарушениями функции печени или почек, у которых повышается 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 мельдоний, перорально применяемый в дозах 20, 100 и 500 мг/кг, является малотоксичным и не влияет на деятельность почек. Существует взаимодействие почечной реабсорбции мельдония или его метаболитов

(например, 3-гидроксимельдония) и карнитина, в результате которого 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 крысах при применении мельдония в дозе более 100 мг/кг установлена окраска печени в желтый цвет и денатурация жиров. При 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.

Дети

Нет данных о безопасности и эффективности применения мельдония детям и подросткам, поэтому применение препарата такой категории пациентов противопоказано.

Показания

В комплексной терапии в следующих случаях:

- болезни сердца и кровеносной системы: стабильная нагрузочная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность (NYHA I–III функциональный класс), кардиомиопатия, функциональные нарушения деятельности сердца и кровеносной системы;
- острые и хронические ишемические нарушения кровоснабжения мозга;
- пониженная работоспособность, физические и психоэмоциональные перегрузки;
- в период выздоровления после цереброваскулярных нарушений, травм головы и энцефалита.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к мельдонию или к любому из вспомогательных веществ лекарственного средства.
- повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях)

- тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность (нет достаточных данных по 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.

Необходимо иметь в виду, что мельдоний может усиливать действие препаратов, содержащих глицерилтринитрат, нифедипин, β-адреноблокаторы и другие гипотензивные средства и периферические вазодилататоры.

В результате одновременного применения комбинированного препарата на основе железа безводной сульфата и аскорбиновой кислоты и мельдония у пациентов с анемией, вызванной дефицитом железа, улучшался состав жирных кислот в эритроцитах.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью, применяющих для уменьшения проявлений симптомов мельдоний и лизиноприл, выявлено положительное действие комбинированной терапии (вазодилатация главных артерий, улучшение периферического кровообращения и качества жизни, уменьшение психического и физического стресса).

Мельдоний помогает устранить патологические изменения сердца, вызванные азидотимидином (АЗТ), и косвенно влияет на реакции окислительного стресса, вызванного 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.

В опытах на животных у самцов крыс с повышенным уровнем тироидных гормонов и основным метаболизмом при внутрибрюшном введении мельдония в дозе 150 мг/кг в течение 20 суток наблюдали нормализацию уровня тироксина и показателей метаболизма липидов.

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 α2-адреноблокатора йохимбина в дозе 2 мг/кг и ингибитора синтазы оксида азота (СОА) 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 следует применять таблетки мельдония вместе с другими содержащими мельдоний препаратами, поскольку может увеличиться риск возникновения побочных реакций.

Особенности применения

При применении лекарственного средства пациентам с легкими нарушениями или с нарушениями средней тяжести деятельности печени и/или почек в анамнезе следует осторожничать (следует контролировать 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 возбудительного эффекта препарат рекомендуется применять в первой половине дня.

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

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

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.

Кормление грудью

Имеющиеся данные на животных свидетельствуют о проникновении мельдония в молоко самки. Не установлено, проникает ли мельдоний в грудное молоко человека. Нельзя исключить риск новорожденных/младенцев, поэтому во время кормления ребенка грудью мельдоний противопоказан.

Способ применения и дозы

Применять внутрь до или после еды.

Взрослые

Болезни сердца и кровеносной системы, нарушение мозгового кровообращения

Оптимальная доза для взрослых составляет 500–1000 мг/сут. Дозу можно применять сразу или распределяя на два приема. Максимальная суточная дозировка составляет 1 г.

При пониженной работоспособности, перенапряжении, в период выздоровления

Суточная дозировка составляет 500 мг. Максимальная суточная дозировка составляет 500 мг.

Продолжительность курса лечения – 4–6 недель. Курс лечения можно повторять 2–3 раза в год.

Пациенты пожилого возраста

Для пациентов пожилого возраста с нарушением функций печени и/или почек возможно снижение дозы мельдония.

Пациенты с нарушениями функции почек

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

Пациенты с нарушениями функции печени

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

Дети

Нет данных о безопасности и эффективности применения мельдония детям и подросткам в возрасте до 18 лет, поэтому мельдоний противопоказан для применения этой категории пациентов.

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 крови.

Побочные реакции

Побочные эффекты классифицированы в соответствии с группами органов и частоты возникновения MedDRA: часто (≥1/100 до <1/10), редко (≥1/10000 до <1/1000).

Побочные эффекты, которые наблюдались в клинических исследованиях и пострегистрационный период:

Со стороны иммунной системы	
Часто	Редко
Аллергические реакции*	Реакции гиперчувствительности, включая аллергический дерматит, крапивницу, ангионевротический отек, анафилактические реакции
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, 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 АД, гипертензивный криз, гиперемия, бледность
Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	
Редко	Воспаление в горле, кашель, диспное, апноэ
Со стороны желудочно-кишечного тракта	
Часто	Диспепсия*
Редко	Дисгевзия (металлический привкус во рту), потеря аппетита, тошнота, рвота, метеоризм, диарея, боли в животе
Со стороны кожи и подкожных тканей	
Редко	Сыпь, общие/макулезные/папулезные высыпания, зуд
Со стороны скелетно-мышечной и соединительной систем	

Редко	Боли в спине, мышечная слабость, мышечные спазмы
Со стороны почек и мочевыделительной системы	
Редко	Полакиурия
Общие нарушения	
Редко	Общая слабость, озноб, астения, отек, отек лица, отек ног, чувство жара, чувство холода, холодный пот
Исследование	
Редко	Отклонения в электрокардиограмме (ЭКГ), ускорение работы сердца, эозинофилия*

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

В связи с применением мельдония сообщалось о болях в верхней части живота и мигрени.

Срок годности

5 лет.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 6 таблеток в блистере.

По 10 блистеров в пачке из картона.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

АО "Гриндекс".

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Ул. Крустпилс, 53, Рига, LV-1057, Латвия.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — Государственного реестра лекарственных средств Украины.