Состав

действующее вещество: мельдоний;

1 твердая капсула содержит мельдонию дигидрата 500 мг;

вспомогательное вещество: крахмал прежелатинизированный, кремния диоксид коллоидный безводный, кальция стеарат;

капсула: титана диоксид (Е 171), железа оксид красный (Е 172), железа оксид желтый (Е 172), желатин.

Лекарственная форма

Капсулы жесткие.

Основные физико-химические свойства: твердые желатиновые капсулы, размер №0, крышечка матового красно-коричневого цвета, корпус желтого матового цвета, содержащие порошок от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Прочие кардиологические препараты. Код АТХ С01Е В22.

Фармакодинамика

Механизм деяния

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

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).

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, 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, заменяя «медиатор» 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 сердечно-сосудистую систему

В исследованиях на животных 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 (стабильная стенокардия нагрузки)

Анализ клинических данных о курсовом применении мельдония при лечении стабильной стенокардии нагрузки показал, что он уменьшает частоту и интенсивность приступов стенокардии, а также количество применяемого глицерилтринитрата. 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 мельдония 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 плазме крови и индекс атерогенности.

Хроническая сердечная недостаточность

В отношении многих клинических исследований анализировалась роль мельдония при 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 Томска проверена эффективность мельдония при 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. Однако указано, что мельдоний может вызвать незначительную гипотензию. Другие возможные побочные эффекты мельдония – аллергические реакции кожи, головные боли, ощущение дискомфорта в эпигастрии.

В случае 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 на мозговое кровообращение. Он 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 антистрессовое действие – стимуляция симпатоадреналовой системы, накопление катехоламинов в головном мозге и надпочечниках, защита внутренних органов от изменений, вызванных ст.

Эффективность при неврологических заболеваниях

Доказано, что мельдоний является эффективным средством комплексной терапии острых и хронических нарушений мозгового кровообращения (ишемический инсульт, хроническая недостаточность мозгового кровообращения). 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 неврологическое состояние пациентов (уменьшение повреждения нервов головного мозга и патологии рефлексов, регрессия парезий, улучшение

координации движений и вегетативных функций).

Фармакокинетика

Абсорбция

После однократного перорального применения мельдония максимальная концентрация в плазме крови (Cmax) составляет 2,23-2,43 мкг/мл, а после повторных доз - 2,77 мкг/мл. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови (tmax) составляет 1–3 часа. Биодоступность при пероральном приеме составляет 78%. Еда немного задерживает всасывание.

Распределение

Мельдоний из кровотока быстро распределяется в тканях. Объем распределения составляет 88,07±8,56 л. Связывание с белками плазмы крови составляет 78%. Мельдоний и его метаболиты частично проходят через плацентарный барьер.

Биотрансформация

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

Вывод

В выводе мельдония и его метаболитов из организма имеет значение ренальная экскреция. После перорального применения разовой дозы период полувыведения составляет примерно 3,5-4 часа. При применении повторных доз t1/2 отличается. Эти результаты свидетельствуют о возможном накоплении мельдония в плазме крови.

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 малотоксичн 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 нарушениями функции печени, у которых повышается биодоступность, необходимо снизить дозу мельдония. При исследованиях токсичности на крысах при применении мельдония в дозе более 100 мг/кг установлен окрас 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 до 18 лет, поэтому применение лекарственного средства такой категории пациентов противопоказано.

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

Противопоказания

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

- тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность (нет достаточных сведений о безопасности применения).
- беременность и/или период кормления грудью.
- детский возраст (нет данных о безопасности применения).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Мельдоний можно применять вместе с нитратами пролонгированного действия и другими антиангинальными средствами для лечения стабильной стенокардии нагрузки, сердечными гликозидами и диуретическими средствами для лечения сердечной недостаточности.

Мельдоний можно комбинировать с антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими средствами и другими средствами, улучшающими микроциркуляцию.

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

При одновременном применении мельдония с лизиноприлом выявлено положительное действие комбинированной терапии (вазодилатация главных артерий, улучшение периферического кровообращения и качества жизни, уменьшение психического и физического стресса).

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 (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, который образуется при применении мельдония, может усилить кардиотоксичность, вызванную фосфамидом.

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

Лекарственное средство не следует применять вместе с другими препаратами, содержащими мельдоний, поскольку может увеличиться риск побочных реакций.

Особенности применения

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

Лекарство следует с осторожностью применять пациентам с нарушениями функции печени и/или почек легкой или средней степени тяжести в анамнезе. Во время лечения таким пациентам следует контролировать функции печени и/или почек.

Из-за возможного развития возбудительного эффекта лекарственное средство 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 автотранспортом или другими механизмами 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 человека неизвестен. Лекарственное средство

противопоказано в период беременности.

Период кормления грудью

Доступные данные на животных свидетельствуют о проникновении мельдония в грудное молоко. Неизвестно, проникает ли мельдоний в грудное молоко. Нельзя исключить риск для новорожденных/младенцев, поэтому лекарственное средство противопоказано в период кормления грудью.

Способ применения и дозы

Лекарственное средство предназначено для перорального применения. Капсулы проглатывают, запивая водой, независимо от еды.

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

Взрослые

Заболевания сердца и сосудистой системы, нарушение мозгового кровообращения

Лекарственное средство применять в дозе 500–1000 мг/сут. Суточную дозу можно принимать сразу или разделить на 2 приема. Максимальная суточная дозировка составляет 1000 мг.

Сниженная работоспособность, перенапряжение и период выздоровления

Лекарственное средство следует применять в дозе 500 мг/сут. Суточную дозу можно применять сразу или разделить на 2 приема. 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 нарушениями функции печени и почек может возникнуть необходимость в уменьшении дозы лекарственного средства.

Пациенты с нарушениями функции почек

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

Пациенты с нарушениями функции печени

Пациентам с нарушениями функции печени от легкой до средней тяжести следует применять меньшую дозу лекарственного средства.

Дети

Отсутствуют данные о безопасности и эффективности применения мельдония детям до 18 лет, поэтому лекарственное средство противопоказано таким пациентам.

Передозировка

Симптомы

Не сообщалось о случаях передозировки. Мельдоний малотоксичный и не вызывает угрожающих побочных реакций. При пониженном артериальном давлении возможны головные боли, головокружение, тахикардия, общая слабость.

Лечение

Симптоматическая терапия. 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 системами органов и частотой возникновения MedDRA: часто (≥1/100, <1/10), редко (≥1/10000, <1/1000).

Со стороны иммунной системы:

часто – аллергические реакции*; редко – повышенная чувствительность, включая аллергический дерматит, крапивницу, ангионевротический отек, анафилактические реакции в шок.

Со стороны психики:

редко – возбуждение, чувство страха, навязчивые мысли, нарушение сна.

Со стороны нервной системы:

часто – головная боль*, 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 сосудов:

редко – повышение/снижение АД, гипертензивный криз, гиперемия, бледность кожи.

Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения:

часто – инфекции дыхательных путей; редко – воспаление в горле, кашель, диспноэ, апноэ.

Со стороны пищеварительного тракта:

часто – диспепсия*; редко – дисгевзия (металлический привкус во рту), потеря аппетита, рвотные позывы, тошнота, рвота, метеоризм, диарея, боль в животе, сухость во рту или гиперсаливация.

Со стороны кожи и подкожных тканей:

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 мочевыводящих путей:

редко – полакиурия.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

редко – общая слабость, озноб, астения, отек, отек лица, отек ног, чувство жара, холода, холодный пот.

Исследование:

часто – дислипидемия, повышение уровня С-реактивного белка; редко – отклонения в электрокардиограмме (ЭКГ), ускорение работы сердца,

эозинофилия*.

Также сообщали о развитии мигрени.

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

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях, возникших после регистрации лекарственного средства, очень важны. Это позволяет постоянно наблюдать за балансом польза/риск лекарственного средства. Работников системы здравоохранения просят сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему сообщений.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 ºC в оригинальной упаковке и недоступном для детей месте.

Упаковка

15 капсул в блистере, 4 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

УОРЛД МЕДИЦИН ИЛАЧ САН. ВЕ ТИДЖ. А.Ш.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

15 Теммуз Махаллеши Джами Йолу Джаддеси №50 Гюнешли Багджилар/Стамбул, Турция.

Источник инструкции

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