Состав

действующее вещество: meldonium;

5 мл раствора (1 ампула) содержат мельдония дигидрата 0,5 г;

вспомогательные вещества: вода для инъекций.

Лекарственная форма

Раствор для инъекций.

Основные физико-химические свойства: прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Другие кардиологические препараты. Код АТХ C01E B22.

Фармакодинамика

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

1. Влияние на биосинтез карнитина.

Мельдоний, обратимо ингибируя гамма-бутиробетаингидроксилазу, уменьшает биосинтез карнитина и поэтому препятствует транспортировке длинноцепочных жирных кислот через оболочки клеток, таким образом, препятствуя накоплению в клетках сильного детергента – активированных форм неокисленных жирных кислот. Таким образом, предотвращаются повреждения 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) до мест потребления (цитозоль). По существу, клетки снабжаются питательными веществами и кислородом, а также оптимизируется использование этих веществ.

В свою очередь, при увеличении биосинтеза предшественника карнитина, т. е. ГББ, активизируется NO-синтетаза, в результате чего улучшаются реологические свойства крови, и уменьшается периферическое сопротивление сосудов.

При уменьшении концентрации мельдония биосинтез карнитина вновь 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-ергической системе.

Выдвинута гипотеза о том, что в организме существует система переноса нейрональных сигналов – ГББ-ергическая система, которая обеспечивает 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, 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 опять синтезируются новые молекулы ГББ, обеспечивая распространение сигнала.

При уменьшении концентрации карнитина стимулируется синтез ГББ, в результате 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 путем замены «медиатора», так и способствуя приросту концентрации ГББ, приводит к развитию ответной реакции организма. В результате возрастает общая метаболическая активность также 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 присуще миокардиопротекторное действие (в т. ч. против катехоламинов и алкоголя), он способен предотвратить нарушения ритма сердца, уменьшать зону инфаркта миокарда.

Ишемическая болезнь сердца (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 глицерилтринитрата, который применяется. Препарат проявляет выраженное антиаритмическое действие у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и

желудочковыми экстрасистолами, меньшее действие наблюдается у пациентов с суправентрикулярными экстрасистолами.

Особо важной является способность препарата уменьшать потребление кислорода в состоянии покоя, что 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.

В относительно многочисленных 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 отдельном исследовании в кардиологических институтах Латвии и Томска проверена эффективность мельдония в случае сердечной недостаточности I–III функционального класса NYHA (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация) средней степени тяжести. Под влиянием терапии мельдонием 59–78 % пациентов, у которых изначально 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 комбинации с другими традиционными средствами терапии сердечной недостаточности.

Влияние на ЦНС.

В экспериментах на животных установлено 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 двигательной активности и физической выносливости, стимуляция поведенческих реакций, а также антистрессорное действие – стимуляция симпатоадреналовой 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 в комплексной терапии острых и хронических нарушений мозгового кровообращения (ишемический инсульт, хроническая недостаточность мозгового кровообращения). Мельдоний нормализует тонус и сопротивляемость капилляров и артериол мозга, возобновляет 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 дозозависимом позитивном действии на физическую выносливость и восстановление функциональной независимости в период выздоровления.

При анализе изменений отдельных и суммарных интеллектуальных функций после применения препарата установлено позитивное действие 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 психические нарушения.

Мельдонию присуще позитивное 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 парезий, улучшение координации движений и вегетативных функций).

Фармакокинетика

Фармакокинетика изучалась у здоровых добровольцев при применении мельдония внутривенно и перорально.

Всасывание

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

При внутривенном применении площадь под кривой концентрация-время (AUC) после разового 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 аффинностью. Мельдоний и его метаболиты частично проходят через плацентарный барьер. В исследованиях на животных установлено, что мельдоний проникает в молоко матери.

Биотрансформация

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

Выведение

В выведении мельдония и его метаболитов из организма имеет значение почечная экскреция. После разового внутривенного применения доз мельдония в 250 мг, 500 мг и 1000 мг начальный период раннего полувыведения мельдония составляет 5,56–6,55 часа, конечный период полувыведения составляет 15,34 часа.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пожилым пациентам с нарушениями функции печени или почек, у которых повышается биодоступность, следует уменьшать дозу мельдония.

Нарушения функции почек

Пациентам с нарушениями функции почек, у которых повышается биодоступность, следует уменьшать дозу мельдония. 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 мельдония/ГББ на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему.

Нарушения функции печени

Пациентам с нарушениями функции печени, у которых повышается биодоступность, следует уменьшать дозу мельдония. При исследовании токсичности на крысах при применении мельдония в дозе более 100 мг/кг установлено окрашивание 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. Изменений показателей деятельности 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 в возрасте до 18 лет, поэтому применение препарата такой категории пациентов противопоказано.

Показания

В комплексной терапии следующих 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 вспомогательному веществу препарата;
- повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях);
- тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность (нет достаточных 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 (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 оротовой кислотой для устранения повреждений, вызванных ишемией/реперфузией, наблюдается дополнительный фармакологический эффект.

Мельдоний помогает устранить патологические изменения сердца, вызванные азидотимидином (АЗТ), и опосредованно воздействует на реакции окислительного стресса, вызванные АЗТ, приводящих к дисфункции митохондрий. Применение мельдония в комбинации с азидотимидином или другими препаратами для лечения СПИДа имеет положительное влияние при лечении приобретенного иммунодефицита (СПИД).

В тесте утраты рефлекса равновесия, вызванной этанолом, мельдоний уменьшал продолжительность сна. Во время судорог, вызванных пентилентетразолом, установлено выраженное противосудорожное действие мельдония. В свою очередь, при применении перед терапией мельдонием альфа$_2$-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 ифосфамидом.

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

Не применять инъекции мельдония вместе с другими препаратами, содержащими мельдоний, т. к. может увеличиться риск возникновения побочных реакций.

Особенности применения

В случае наличия у пациента легкой или средней степени тяжести нарушений функции печени и/или почек в анамнезе при применении препарата следует

быть осторожными (необходимо проводить контроль функций 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

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

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

Способ применения и дозы

Внутривенно. Применение препарата не предусматривает специального приготовления перед введением.

В связи с возможным стимулирующим эффектом препарат рекомендуют применять в первой половине дня.

Взрослые

Доза составляет 500 –1000 мг (5–10 мл) в вену, ее вводят за один раз или делят на два приема. Длительность лечения обычно составляет 10–14 дней, после чего лечение продолжают пероральной лекарственной формой.

Длительность 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/или почек может понадобиться уменьшение дозы мельдония.

Пациенты с нарушениями функции почек

Поскольку препарат выводится организмом через почки, пациентам с нарушениями функции почек от легкой до средней степени 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.

Дети

Отсутствуют данные про безопасность и эффективность применения мельдония детям (в возрасте до 18 лет), поэтому применение мельдония этой категорией пациентов противопоказано.

Передозировка

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

При пониженном артериальном давлении возможны головные боли, головокружение, тахикардия, общая 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 по системам органов и частоте возникновения в соотвествии с MedDRA: часто (≥1/100 до <1/10), редко (≥1/10 000 до <1/1000).

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

Со стороны иммунной системы	
Часто	Аллергические реакции*
Редко	Повышенная чувствительность, включая аллергический дерматит, крапи ангионевротический отек, анафилактические реакции до шока
Со стороны психики	
Редко	Возбуждение, чувство страха, навязчивые мысли, нарушения сна
Со стороны нервной системы	
Часто	Головные боли*
Редко	Парестезии, тремор, гипестезия, шум в ушах, вертиго, головокружение, нарушения походки, предобморочное состояние, обморок
Со стороны сердца	
Редко	Изменение ритма сердца, сердцебиение, тахикардия/синусовая тахикарди фибрилляция предсердий, аритмия, ощущение дискомфорта в груди/боли
Со стороны кровеносной системы	
Редко	Повышение/понижение артериального давления, 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 вкус во рту), потеря аппетита, тошнота, рвота метеоризм, диарея, боли в животе, сухость во рту или гиперсаливация
Со стороны кожи и подкожных тканей	
Редко	Высыпания, общие/макулезные/папулезные высыпания, зуд
Со стороны скелетно-мышечной и сопутствующей системы	
Редко	Боли в спине, мышечная слабость, мышечные спазмы
Со стороны почек и мочевыводящей системы	
Редко	Поллакиурия
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Редко	Общая слабость, озноб, астения, отек, отек лица, отек ног, ощущение жар ощущение холода, холодный пот, реакции в месте введения, включая бол месте введения
Исследования	
Часто	Дислипидемия, повышение уровня С-реактивного белка
Редко	Отклонения в электрокардиограмме (ЭКГ), ускорение работы сердца, эозинофилия*

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

Срок годности

5 лет.

Не применять после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °C. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 ампул в картонной упаковке.

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.