

## **Состав**

*действующее вещество:* meldonium;

1 мл 3 (2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрата 100 мг;

*вспомогательные вещества:* вода для инъекций.

## **Лекарственная форма**

Раствор для инъекций.

*Основные физико-химические свойства:* прозрачная бесцветная жидкость.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Другие кардиологические препараты. Мельдоний. Код АТХ С01ЕВ22.

## **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.

*Влияние на биосинтез карнитина.*

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

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

В свою очередь, при увеличении биосинтеза предшественника карнитина, то есть ГББ, активизируется NO-синтаза, 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 толерантности 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-эргическую система, которая обеспечивает передачу нервного импульса между клетками. Медиатором этой системы является последний предшественник карнитина - ГББ-эфир. В результате действия ГББ-эстеразы медиатор отдает клетке электрон, таким образом переносит электрический импульс, и 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, в результате чего увеличивается концентрация эфира ГББ.

Мельдоний, как отмечено ранее, является структурным аналогом ГББ и может выполнять функции «медиатора». В противоположность этому ГББ-гидроксилазы «не узнают» мельдоний, поэтому концентрация карнитина не увеличивается, а уменьшается. Таким образом, мельдоний, заменяя «медиатор» и способствуя приросту концентрации ГББ, вызывает ответную реакцию организма. В результате растет общая метаболическая активность и 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 присуща миокардиопротекторная действие (в частности против катехоламинов и алкоголя), он способен предупредить нарушения ритма сердца, уменьшить зону инфаркта миокарда.

*Ишемическая болезнь сердца (стабильная стенокардия нагрузки).*

Анализ клинических данных про курсовое применение мельдония при лечении стабильной стенокардии нагрузки показал, что лекарственное средство уменьшает частоту и интенсивность приступов стенокардии, а также количество глицерилтринитрата, что применяется. Лекарственное средство оказывает выраженное антиаритмическое действие у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и желудочковыми экстрасистолами, меньше действие наблюдается у пациентов с суправентрикулярными экстрасистолами.

Особенно важна способность лекарственного средства уменьшать потребление кислорода в состоянии покоя, 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.*

Во многих 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 исследовании в кардиологических институтах Латвии и Томска изучалась эффективность мельдония при сердечной недостаточности I-III функционального класса средней степени тяжести по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA). 59-78% пациентов, у которых в начале была диагностирована сердечная недостаточность II функционального класса, под влиянием терапии мельдонием были переведены в группу I функционального класса. Установлено, что применение мельдония улучшает инотропную функцию миокарда и повышает толерантность к физической нагрузке, улучшает качество жизни пациентов, не вызывая тяжелых побочных эффектов.

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

#### *Влияние на ЦНС.*

В экспериментах на животных установленные антигипоксическое действие мельдония и положительное влияние на мозговое кровообращение. Лекарственное средство оптимизирует перераспределение объема мозгового кровообращения в пользу ишемизированного участка, повышает прочность

нейронов в условиях гипоксии.

Лекарственному средству присуща стимулирующее действие на ЦНС: повышение двигательной активности и физической выносливости, стимуляция поведенческих реакций, - а также антистрессовое действие: стимуляция симпатoadреналовой системы, накопления 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 головного мозга, восстанавливает 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 дозозависимое положительное воздействие на физическую выносливость и восстановление функциональной независимости в период выздоровления.

При анализе изменений отдельных и суммарных интеллектуальных функций после применения лекарственного средства установлено положительное воздействие на восстановительный процесс интеллектуальных функций в период выздоровления.

Установлено, что мельдоний улучшает качество жизни пациента в реконвалесцентного период (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, улучшения координации движений и вегетативных функций).

## **Фармакокинетика**

## *Всасывание*

Биодоступность составляет 100%. Максимальная концентрация в плазме крови (C<sub>max</sub>) достигается сразу же после введения. После введения многократных доз максимальная концентрация достигает  $25,5 \pm 3,63$  мкг/мл.

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

## *Распределение*

Мельдоний с 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.

## *Метаболизм*

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

## *Выведение*

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

## Особые группы пациентов

### *Пациенты пожилого возраста*

Пациентам пожилого возраста с нарушением функции печени и/или почек, в которых повышается биодоступность, необходимо уменьшать дозу мельдония.

### *Нарушение функции почек*

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

## *Нарушение функции печени*

Пациентам с нарушением функции печени, в которых повышается биодоступность, следует уменьшить дозу мельдония. В исследовании токсичности на крысах при применении мельдония в дозе 100 мг/кг установлено окраски 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 функции печени у людей после применения больших доз 400-800 мг не наблюдалось. Нельзя исключить возможность инфильтрации жиров в клетки печени.

## *Дети*

Нет данных о безопасности и эффективности применения мельдония детям (в возрасте до 18 лет), поэтому применение лекарственного средства этой категории пациентов противопоказано.

## **Показания**

В комплексной терапии:

- заболеваний сердца и сосудистой системы: стабильная стенокардия нагрузки, хроническая сердечная недостаточность (NYHA I-II и функциональный класс), кардиомиопатия, функциональные нарушения деятельности сердца и сосудистой системы;
- острых и хронических ишемических нарушений мозгового кровообращения;
- пониженной работоспособности, физического и психоэмоционального перенапряжения;
- в период выздоровления после цереброваскулярных нарушений, травм головы и энцефалита.

## **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к мельдонию и/или любому из вспомогательных веществ лекарственного средства;
- повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухлях);
- тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность (нет достаточных данных о безопасности применения);
- возраст;
- беременность, период кормления грудью.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Мельдоний можно применять вместе с нитратами пролонгированного действия и другими антиангинальными средствами (стабильная стенокардия нагрузки), сердечных гликозидов и диуретическими препаратами (сердечная недостаточность).

Также его можно комбинировать с антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими средствами и другими лекарственными средствами, улучшающими микроциркуляцию.

Мельдоний может усиливать действие лекарственных средств, содержащих глицерилтринитрат, нифедипин,  $\beta$ -адреноблокаторы, другие гипотензивные средства и периферические вазодилататоры.

В результате одновременного применения препаратов железа и мельдония у пациентов с анемией, вызванной дефицитом железа, улучшалось 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 и опосредованно влияет на реакции оксидативного стресса, вызванных азидотимидином и приводят к дисфункции митохондрий. Применение мельдония в комбинации с азидотимидином или другими препаратами для лечения СПИДа имеет положительное влияние в терапии 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 альфа<sub>2</sub>-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 мельдонином может усилить кардиотоксичность, вызванную циклофосфамидом.

Дефицит карнитина, который образуется при применении мельдония, может усилить кардиотоксичность, вызванную ифосфамидом.

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

Не применять инъекции мельдонию вместе с другими лекарственными средствами, которые содержат мельдоний, поскольку увеличивается риск появления побочных эффектов.

### **Особенности применения**

Если пациент имеет нарушение функции печени и/или почек в анамнезе, при применении препарата необходимо 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 является препаратом первого ряда при остром коронарном синдроме.

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

Исследования для оценки влияния на способность управлять транспортом и обслуживать механизмы не проводились.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

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

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

### **Способ применения и дозы**

Применять внутривенно. Применение лекарственного средства не предусматривает специального приготовления перед введением. В связи с возможным возбуждающим эффектом лекарственное средство рекомендуется применять в первой половине дня.

*Взрослые.*

*Заболевания сердца и сосудистой системы; нарушения мозгового кровообращения.*

Доза составляет 500-1000 мг (5-10 мл) в сутки, дозу вводить за один раз или распределяя ее на 2 приема. Максимальная суточная доза составляет 1000 мг.

*Снижена работоспособность, физическое и психоэмоциональное перенапряжение и период выздоровления после цереброваскулярных нарушений, травм головы и энцефалита.*

Доза составляет 500 мг (5 мл) в сутки. Максимальная суточная доза составляет 500 мг.

Продолжительность лечения обычно составляет 10 - 14 дней, после чего лечение продолжать в пероральной лекарственной форме.

*Пациенты пожилого возраста.*

Пациентам пожилого возраста с нарушением функции печени и/или почек может потребоваться уменьшение дозы мельдония.

*Пациентам с нарушением функции почек.*

Поскольку препарат выводится организмом через почки, пациентам с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести следует применять меньшую дозу мельдония.

*Пациенты с нарушением функции печени.*

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

## **Дети**

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

## **Передозировка**

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

При пониженном артериальном давлении возможны головные боли, головокружение, тахикардия, 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 в соответствии с системами органов и частоте возникновения MedDRA: часто ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ), редко ( $\geq 1/10000$  до  $<1/1000$ ).

*Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения:* часто - инфекции дыхательных путей; редко - воспаление в горле, кашель, одышка, апноэ.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто - диспепсия редко - дисгевзия (металлический привкус во рту), потеря аппетита, тошнота, рвота, метеоризм, диарея, боли в животе, сухость во рту или гиперсаливация.

*Со стороны почек и мочевыделительной системы:* редко - поллакиурия.

*Со стороны обмена веществ, метаболизма:* часто - дислипидемия, повышение С-реактивного белка.

*Со стороны нервной системы:* часто - головные боли; редко - парестезии, тремор, гипестезия, шум в ушах, головокружение, нарушение походки, предобморочное состояние, обморок, вертиго.

*Со стороны психики:* редко - возбуждение, чувство страха, навязчивые мысли, нарушения сна.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* редко - сердцебиение, тахикардия/синусовая тахикардия, фибрилляция предсердий, аритмия, ощущение дискомфорта в груди/боли в груди, изменение ритма сердца, повышение/понижение артериального давления, гипертонический криз, гиперемия, бледность.

*Со стороны иммунной системы:* часто - аллергические реакции, повышенная чувствительность, включая аллергический дерматит, крапивница, ангионевротический отек, анафилактические реакции вплоть до шока.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* редко - сыпь, общие макулезно/папулезные высыпания, зуд.

*Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани:* редко - боль в спине, мышечная слабость, мышечные спазмы.

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

*Лабораторные показатели:* редко - отклонения на ЭКГ, эозинофилия.

#### Сообщение о подозреваемых побочных реакции.

Сообщение о подозреваемых побочных реакции после регистрации лекарственного средства является важной процедурой. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения «польза/риск» для соответствующего лекарственного средства. Медицинским работникам необходимо сообщать о любых подозреваемые побочные реакции через национальную систему сообщений.

#### **Срок годности**

3 года.

#### **Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Упаковка**

По 5 мл в ампуле, по 5 ампул в контурной ячейковой упаковке, по 2 контурные упаковки в пачке.

#### **Категория отпуска**

По рецепту.

#### **Производитель**

ЗАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

#### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.

**Источник инструкции**

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