

30/05/2024 UZ-RU/C/500/6

11/10/2022 UZ-RU/C/500/5

“Ma'qullangan”

O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi huzuridagi  
Farmatsevtika tarmog'ini rivojlantirish agentligining  
“Dori vositalari, tibbiy buyumlar va tibbiy texnika  
ekspertisasi va standartlashtirish davlat markazi” DUK  
28.09.2022 №19

## ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА МИЛДРОНАТ®

**Препаратнинг савдо номи:** Милдронат®

**Таъсир этувчи модда (ХПН):** мельдоний

**Дори шакли:** капсулалар

**Таркиби:**

Бир капсула қуйидагиларни сақлайди:

*фаол модда:* 500 мг мельдоний дигидрати;

*ёрдамчи моддалар:* қуритилган картошка крахмали, кремний диоксиди, (Силоид 244 FP), кальций стеарати;

*капсула* (корпуси ва қопқоғи): титан диоксиди (Е 171), желатин.

**Таърифи:** оқ рангли қаттиқ желатинли капсулалар. Капсула ичидагиси –оқ кристалл кукун.

**Фармакотерапевтик гуруҳи:** юрак касалликларини даволаш учун бошқа препаратлар.

**АТХ коди:** С01ЕВ22

### Фармакологик хусусиятлари

#### Фармакодинамикаси

Мельдоний – одам организмнинг ҳар бир хужайрасида бўладиган гамма-бутиробетаин моддасининг структурали аналоги.

Кучли зўриқиш шароитларида мельдоний хужайраларнинг кислородга бўлган эҳтиёжи ва уни етказиб берилиши орасидаги мувозанатни тиклайди, хужайраларда уларда модда алмашинувининг захарли маҳсулотларини тўпланишини бартараф этиб, уларни шикастланишлардан ҳимоя қилади; шунингдек тонусни оширувчи таъсир кўрсатади. Уни қўллаш натижасида организм зўриқишга чидамлик ва энергетик захираларни тезда тиклаб олиш қобилиятига эга бўлади. Ушбу хусусиятлари туфайли мельдонийдан юрак қон-томир тизими фаолиятидаги, мияни қон билан таъминланишидаги турли бузилишларни даволаш, шунингдек жисмоний ва ақлий ишлаш қобилиятини ошириш учун фойдаланилади. Карнитин концентрациясини пасайиши натижасида қон томирларини кенгайтирувчи хусусиятларга эга бўлган гамма-бутиробетаин (ГББ) кучли равишда синтезланади. Миокард ўткир ишемик шикастланганда мельдоний некротик соҳани ҳосил бўлишини секинлаштиради, реабилитация даврини қисқартиради. Юрак етишмовчилигида миокардни қисқарувчанлигини оширади, жисмоний зўриқишга толерантликни оширади, стенокардия хуружлари сонини камайтиради. Мияда қон айланишини ўткир ва сурункали ишемик бузилишларида ишемия ўчоғида қон айланишини яхшилади, қонни ишемияга учраган соҳа фойдасига қайта тақсимлашга ёрдам беради. Кўз тубининг васкуляр ва дистрофик патологиясида самарали ҳисобланади. Препарат сурункали алкоғолизм билан хасталанган беморларда абстиненция синдромида нерв тизимининг функционал бузилишларини бартараф этади.

Неврологик характерга эга бузилишларда (мияда қон айланиши бузилишлари, бош миядаги жарроҳлик операциялари, бош жароҳатлари, ўтказилган канали энцефалитдан кейинги) соғайиш даврида жисмоний ва интеллектуал фаолиятларни тикланиш жараёнига ижобий таъсир кўрсатади.

### **Фармакокинетикаси**

#### *Сўрилиши*

Бир марталик перорал дозадан кейин қон плазмасидаги максимал концентрацияси ( $C_{max}$ ) 2,23-2,43 мкг/мл ни, такрорий дозалар қўлланилганидан кейин эса 2,77 мкг/мл ни ташкил этади. Қон плазмасидаги максимал концентрациясига эришиш вақти ( $t_{max}$ ) 1-3 соатни ташкил этади. Перорал юборилганида биокираолишлиги 78% ни ташкил этади. Овқат ушбу дори воситасини сўрилишини бироз секинлаштиради.

#### *Тақсимланиши*

Мельдоний қон оқимидан тўқималарда тезда тарқалади. Тақсимланиш ҳажми  $88,07 \pm 8,56$  л ни ташкил этади. Плазма оқсиллари билан боғланиш 78% ни ташкил этади. Мельдоний ва унинг метаболитлари плацентар тўсиқ орқали қисман ўтади.

#### *Биотрансформацияси*

Экспериментал ҳайвонларда метаболизмни ўрганиш юзасидан тадқиқотларда мельдоний асосан жигарда метаболизмга учраши аниқланган.

#### *Организмдан чиқарилиши*

Мельдоний ва унинг метаболитларини организмдан чиқарилишида буйрак орқали экскрецияси муҳим аҳамият касб этади. Бир марталик доза перорал қабул қилинганидан кейин мельдонийнинг организмдан эрта чиқарилишининг ярим даври ( $t_{1/2}$ ) тахминан 3,5-4,0 соатни ташкил этади. Такрорий дозалар қўлланилганида мельдонийни ярим чиқарилиш даври фарқланади. Ушбу натижалар мельдонийни қон плазмасида тўпланиши мумкинлигидан далолат беради.

### **Пациентларнинг алоҳида гуруҳлари**

#### *Кекса ёшдаги пациентлар*

Жигар ёки буйрак функциясини бузилишлари бўлган ва тахмин қилинган биокираолишлиги юқори бўлган кекса ёшдаги пациентларда мельдонийнинг дозасини пасайтириш лозим.

#### *Буйрак фаолиятини бузилишлари*

Буйрак фаолияти кучсизланган ва тахмин қилинган биокираолишлиги ошган пациентларга мельдонийнинг дозасини пасайтириш лозим. Мельдоний ёки унинг метаболитлари (масалан, 3-гидроксимельдоний) ва карнитиннинг буйрак қайта сўрилиши жараёнида ўзаро таъсири мавжуд бўлиб, унинг натижасида карнитиннинг буйрак клиренси ошади. Мельдоний, ГББ ва мельдоний/ГББ мажмуасининг ренин-ангиотензин-альдостерон тизимига тўғридан-тўғри таъсири йўқ.

#### *Жигар фаолиятини бузилишлари*

Жигар фаолиятини бузилишлари ва тахмин қилинган биокираолишлиги ошган пациентларга мельдонийнинг дозасини пасайтириш лозим. Мельдоний 100 мг/кг дан ортиқ дозада қўлланилганида, каламушларда препаратнинг захарлилигини ўрганишга оид тадқиқотларда жигарни сариқ рангга кириши ва ёғларни денатурацияси аниқланган. Мельдонийнинг катта дозалари (400 мг/кг ва 1600 мг/кг) қўлланилганидан кейин ҳайвонларда ўтказилган гистопатологик тадқиқотларда жигар хужайраларида ёғларни тўпланиши аниқланган. Мельдонийнинг 400-800 мг ли катта дозалари қўлланилганидан кейин одамларда жигар фаолиятини кўрсаткичларини ўзгаришлари кузатилмаган. Жигар хужайраларида ёғларни инфилтрациясини истисно этиш мумкин эмас.

#### *Болалик ва ўсмир ёшидаги пациентлар*

Мельдонийни болалар ва ўсмирларда (18 ёшгача) қўллаш хавфсизлиги ва самарадорлиги тўғрисидаги маълумотлар йўқ, шунинг учун ушбу препаратни болалар ва ўсмирларда қўллаш мумкин эмас.

## **Қўлланилиши**

Қуйидаги касалликларда:

- юрак ишемик касаллиги (стенокардия, миокард инфаркти), сурункали юрак етишмовчилиги ва дисгормонал кардиомиопатия;
- бош мия қон айланишини ўткир ва сурункали бузилишларини комплекс даволаш (мия инсульти ва цереброваскуляр етишмовчилик);
- бош мия қон айланишини бузилишлари, бош жароҳатлари ва энцефалитдан кейинги тикланиш даври;
- гемофтальм ва кўзнинг шох пардасига турли этиологиядаги қон қуйилишлари, кўзнинг шох пардаси марказий венаси ва унинг шохларини тромбози, турли этиологиядаги (диабетик, гипертоник) ретинопатиялар;
- иш қобилятини пасайиши; жисмоний зўриқишлар;
- сурункали алкоголизмда абстиненция синдроми (алкоголизмни специфик даволаш билан комбинацияда);
- бронхиал астма ва сурункали обструктив бронхитни (иммуномодулятор сифатида мажмуавий даволашда) комплекс даволаш учун қўлланилади.

## **Қўллаш усули ва дозалари**

Қўзғатувчи самарасини ривожланиши эҳтимолини назарда тутиб, куннинг биринчи ярмида қўллаш тавсия этилади.

### **1. Юрак қон-томир касалликлари**

Комплекс даволаш таркибида кунига 0,5-1,0 г дан, бутун дозани дарҳол ёки уни 2 марта қабул қилишга бўлиб, ичга қабул қилинади. Даволаш курси – 4-6 ҳафта.

Миокарднинг дисгормонал дистрофияси фонидаги кардиалгияда – кунига 0,5 г. Даволаш курси – 12 кун.

### **2. Мия қон айланишини бузилишлари**

*Ўткир фазада* – препаратнинг инъекция дори шаклини 10 кун давомида қўлланилади, сўнгра препаратни кунига 0,5-1,0 г дан, бутун дозани дарҳол ёки 2 марта қабул қилишга бўлиб, ичга қабул қилишга ўтилади. Умумий даволаш курси – 4-6 ҳафта.

*Сурункали бузилишларда* – кунига 0,5 г дан. Умумий даволаш курси – 4-6 ҳафта. Такрорий даволаш курсларини (одатда бир йилда 2-3 марта) шифокор билан маслаҳатлашгандан кейин ўтказиш мумкин.

### **3. Қон-томирлар патологияси ва кўзнинг шох пардасини дистрофик касалликлари**

Препаратнинг инъекция дори шакли қўлланилади.

### **4. Ақлий ва жисмоний зўриқишлар**

Катталарга – кунига 0,25 г дан 4 марта ёки кунига 0,5 г дан 2 марта ичга қабул қилинади. Даволаш курси – 10-14 кун. Зарурат бўлганида даволашни 2-3 ҳафтадан кейин такрорланади.

### **5. Сурункали алкоголизм**

Кунига 0,5 г дан 4 марта ичга қабул қилинади. Даволаш курси – 7-10 кун.

### **6. Бронхиал астма**

3 ҳафта давомида ҳар куни 0,25 г дан ичга қабул қилинади. Даволаш бронхолитик препаратлар билан мажмуада олиб борилади.

*Агар Сиз препаратнинг навбатдаги дозасини қабул қилишни ўтказиб юборган бўлсангиз, уни дарҳол қабул қилинг. Ўтказиб юборилган дозани ўрнини қоплаш учун икки баробар дозани қабул қилманг. Шифокор тавсияларига мувофиқ препаратни қабул қилишни давом эттиринг.*

## **Ножўя таъсирлари**

Қуйида санаб ўтилган ножўя самаралар аъзолар тизимининг гуруҳлари ва MedDRA бўйича учраш тез-тезликка мувофиқ таснифланган: жуда тез-тез ( $\geq 1/10$ ), тез-тез ( $\geq 1/100$  дан

<1/10 гача), тез-тез эмас ( $\geq 1/1000$  дан <1/100 гача), кам ҳолларда ( $\geq 1/10000$  дан <1/1000 гача), жуда кам ҳолларда (<1/10 000), номаълум (мавжуд маълумотлар асосида аниқлаш мумкин эмас).

*Иммун тизими томонидан бузилишлар*

Кам ҳолларда: ўта юқори сезувчанлик реакциялари, шу жумладан аллергия дерматит, эшакеми, ангионевротик шиш.

Жуда кам ҳолларда: анафилактик шок.

*Руҳият томонидан бузилишлар*

Кам ҳолларда: кўзғалиш, кўркув ҳисси, нохуш фикрлар, уйқуни бузилиши.

*Нерв тизими томонидан бузилишлар*

Тез-тез: бош оғриғи.

Кам ҳолларда: парестезиялар, эт увишиши, гипестезия, кулоқларни шанғиллаши, бош айланиши, одимлашни бузилиши, хушдан кетишдан олдинги ҳолат, хушдан кетиш.

*Юрак томонидан бузилишлар*

Кам ҳолларда: юракни тез уриб кетиши, тахикардия/синусли тахикардия, юрак бўлмачалари фибрилляцияси, аритмия, кўкракда дискомфорт/кўкракдаги оғриқлар.

*Қон томир тизими томонидан бузилишлар*

Кам ҳолларда: қон босимини ошиши/пасайиши, гипертензив криз, гиперемия, тери қопламаларини рангпарлиги.

*Нафас тизими томонидан бузилишлар, кўкрак ва кўкс оралиғи касалликлари*

Кам ҳолларда: томоқни яллиғланиши, йўтал, диспноэ, апноэ.

*Меъда-ичак йўллари томонидан бузилишлар*

Тез-тез: диспепсия.

Кам ҳолларда: дисгевзия (оғизда металл таъми), иштаҳани йўқолиши, кўнгил айнаши, қусиш, метеоризм, диарея, қоринда оғриқлар, оғизни қуриши ёки гиперсаливация.

*Метаболизмни бузилишлари*

Тез-тез: дислипидемия, С-реактив оксил миқдорини ошиши.

*Тери ва тери ости ёғ тўқималари томонидан бузилишлар*

Кам ҳолларда: тошмалар, умумий/макулёз/папулёз тошмалар, қичишиш.

*Суяк-мушак ва унга ёндош тизим томонидан бузилишлар*

Кам ҳолларда: орқадаги оғриқлар, мушакни бўшашиши, мушак спазмлари.

*Буйрак ва сийдик чиқариш йўллари томонидан бузилишлар*

Кам ҳолларда: поллакиурия.

*Умумий бузилишлар ва юбориш жойидаги реакциялар*

Кам ҳолларда: умумий ҳолсизлик, эт увишиши, астения, шиш, юзни шиши, оёқни шиши, қизиб кетиш ҳисси, гипертермия, совуқ қотиш ҳисси, совуқ тер чиқиши, юбориш жойидаги реакциялар, шу жумладан юборилган жойдаги оғриқ.

*Текширишлар*

Кам ҳолларда: электрокардиограммада (ЭКГ) силжишлар, эозинофилия кузатилиши мумкин.

*Келтирилган ножўя реакциялар пайдо бўлганида, шунингдек йўриқномада қайд этиб ўтилмаган ножўя реакция пайдо бўлганида шифокорга мурожаат қилиш зарур.*

### **Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар**

Мельдонийга ёки препаратнинг ҳар қандай ёрдамчи моддасига юқори сезувчанлик.

Бош мия ички босимини ошиши (венада қон ўтиши бузилганида, бош мия ичидаги шишларда).

Буйрак ва жигар етишмовчилиги (қўллаш хавфсизлиги тўғрисидаги маълумотлар етарли эмас).

Ҳомиладорлик, лактация даври.

18 ёшгача бўлган болалар (қўллаш хавфсизлиги текшириб қўрилмаган) да қўллаш мумкин эмас.

### **Дориларнинг ўзаро таъсири**

Мельдонийни узок таъсирга эга бўлган нитратлар ва бошқа антиангинал воситалар (турғун зўриқиш стенокардиясида), юрак гликозидлари ҳамда диуретик препаратлар (юрак етишмовчилигида) билан бир вақтда қўллаш мумкин. Мельдонийни шунингдек антикоагулянтлар, антиагрегантлар, антиаритмик воситалар ва микроциркуляцияни яхшиловчи бошқа препаратлар билан бир вақтда қўллаш мумкин. Мельдоний глицерилтринитрат, нифедипин препаратлари, бета адреноблокаторлар, бошқа гипотензив воситалар ва периферик вазодилаторларнинг таъсирини кучайтириши мумкинлигини назарда тутиш керак.

*Sorbifer* ва мельдонийни темир танқислиги оқибатидаги анемияси бўлган пациентларда бир вақтда қўлланиши натижасида қизил қон таначаларида ёғ кислоталарининг таркиби яхшиланган.

Ишемия/реперфузия оқибатида юз берган шикастланишларни бартараф қилиш учун мельдонийни оротат кислотаси билан мажмуада қўлланилганида қўшимча фармакологик самара кузатилади.

Мельдоний юракда азидотимидин (АЗТ) чақирган патологик ўзгаришларни бартараф қилишга ёрдам беради ва, митохондрияларни дисфункциясига олиб келувчи АЗТ чақирган оксидланиш стресси реакцияларига билвосита таъсир кўрсатади. Мельдонийни азидотимидин ёки ОИТС ни даволаш учун бошқа препаратлар билан мажмуада қўллаш орттирилган иммун танқислик (ОИТС) ни даволашда ижобий таъсирга эга.

Этанол чақирган мувозанат рефлексини йўқолиши юзасидан ўтказилган тестда мельдоний уйқуни давомийлигини камайтирган. Пентилентетразол томонидан чақирилган мушак тиришишлари вақтида мельдонийни мушак тиришишларига қарши яққол ифодаланган таъсири аниқланган. Ўз навбатида, мельдоний билан терапия ўтказилишидан олдин  $\alpha_2$  адреноблокаторини, йохимбинни 2 мг/кг дозада ва азот оксиди синтазаси (АОС) ингибитори N-(G)-нитро-L-аргининни 10 мг/кг дозада қўлланилганида мельдонийнинг мушак тортишишларига қарши таъсири тўлиқ блокланади.

Мельдонийнинг дозасини ошириб юборилиши циклофосфамид келтириб чиқарган кардиотоксикликни кучайтириши мумкин.

Мельдоний қўлланилганида ҳосил бўладиган карнитин танқислиги ифосфамид келтириб чиқарган кардиотоксикликни кучайтириши мумкин.

Индинавир келтириб чиқарган кардиотоксиклик ва эфавиренз келтириб чиқарган нейротоксиклик юзага келган тақдирда мельдоний ҳимояловчи таъсирини кўрсатади.

500 мг мельдоний капсулаларини таркибида мельдоний сақлайдиган бошқа препаратлар билан биргаликда қўллаш мумкин эмас, чунки ножўя таъсирларнинг намоён бўлиш хавфи ошиши мумкин.

### **Махсус кўрсатмалар**

Жигар ва буйракнинг сурункали касалликлари бўлган пациентлар препарат узок муддат қўлланилганида эҳтиёткорликка риоя этишлари керак.

Мельдонийни болаларда қўллаш тўғрисида маълумотлар етарли эмас.

Кардиология бўлимларида ўткир миокард инфаркти ва ностабил стенокардияни кўп йиллик даволаш тажрибаси мельдоний ўткир коронар синдромида биринчи қатор препарати бўлиб ҳисобланмаслигини кўрсатади.

*Ҳомиладорлик ва эмизиш*

Ҳомиладорлик даврида препаратни қўллаш хавфсизлиги исботланмаган. Ҳомилага ножўя таъсиридан сақланиш учун ҳомиладорлик вақтида препарат буюрилмайди.

Мельдонийни онанинг кўкрак сутига ажралиб чиқиши туфайли, препаратни лактация даврида қўлланилганда эмизиш тўхтатилиши керак.

*Автомобилни ва мураккаб механизмларни бошқариш қобилиятига таъсири*

Транспорт воситаларини бошқариш ва механизмлар билан ишлаш қобилиятига таъсирига оид тадқиқотлар ўтказилмаган.

### **Дозани ошириб юборилиши**

Мельдонийнинг дозасини ошириб юборилган ҳолатлар тўғрисида хабар берилмаган. Препарат кам захарли ва хавф солувчи ножўя самараларни келтириб чиқармайди.

*Белгилари ва симптомлари:* артериал қон босими паст бўлганида бош оғриқлари, бош айланиши, тахикардия, умумий ҳолсизлик, бўлиши мумкин.

*Даволаш* симптоматик. Дозани ошириб юборилишининг оғир ҳолатларида жигар ва буйрак функциясини назорат қилиш лозим. Мельдонийни оқсиллар билан яққол боғланиши туфайли мельдонийнинг дозаси ошириб юборилганида гемодиализ сезиларли аҳамиятга эга эмас.

### **Чиқарилиш шакли**

10 капсуладан поливинилиденхлорид қопламали поливинилхлорид плёнка ва алюмин фольгали контур уяли ўрамда.

2, 3, 6 ёки 9 контур уяли ўрамдан тиббиётда қўлланилишига доир йўриқномаси билан бирга картон қутига жойланади.

### **Сақлаш шароити**

25°C дан юқори бўлмаган ҳароратда сақлансин. Намликдан ҳимоя қилиш учун оригинал ўрамида сақлансин.

Болалар ололмайдиган жойда сақлансин.

### **Яроқлилик муддати**

4 йил.

Ўрамида кўрсатилган яроқлилик муддати ўтгач қўлланилмасин.

### **Дорихоналардан бериш тартиби**

Рецепт бўйича.

### **Рўйхатдан ўтказилганлик гувоҳномасининг эгаси ва ишлаб чиқарувчи**

«Гриндекс» АЖ, Крустпилс кўч., 53, Рига, LV-1057, Латвия.

Телефон: +371 67083205

Факс: +371 67083505

Электрон почта манзили: [grindeks@grindeks.lv](mailto:grindeks@grindeks.lv)

### **Ўзбекистон Республикаси ҳудудида дори воситаларининг сифати бўйича эътирозлар (таклифлар) ни қабул қилувчи ташкилот номи ва манзили:**

АЖ «Гриндекс»нинг Ўзбекистон Республикасидаги ваколатхонаси

100000, Тошкент ш., Мирзо-Улугбек тумани, Мирзо-Улугбек кўч., 25,

"ATLAS BUSINESS TOWER" Бизнес Маркази, 2 этаж, 202 каб.

Тел.: +998 71 2028807; моб: + 998 97 2659000