

«ОДОБРЕНО»

ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники»
Агентства по развитию фармацевтической отрасли при
Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан
«15» 06 2021 г. № 12

**ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
МИЛДРОНАТ®**

Торговое название препарата: МИЛДРОНАТ®

Действующее вещество (МНН): мельдоний (meldonium)

Лекарственная форма: раствор для инъекций.

Состав:

1 ампула (5 мл) содержит:

активное вещество: 0,5 г мельдония дигидрата;

вспомогательное вещество: вода для инъекций.

Описание: прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: прочие препараты для лечения заболеваний сердца.

Код АТХ: C01EB22

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

▪ *Влияние на биосинтез карнитина*

Мельдоний, обратимо ингибируя гамма бутиробетаингидроксилазу, уменьшает биосинтез карнитина и в связи с этим препятствует транспортировке длинноцепочных жирных кислот через оболочки клеток, таким образом препятствуя накоплению в клетках сильного детергента, неокисленной активированной формы жирных кислот. Таким образом предотвращаются повреждения 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 АТФ от мест его биосинтеза (в митохондриях) до мест потребления (в цитозоле). 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-синтаза, в результате чего улучшаются реологические свойства крови и уменьшается периферическое сопротивление сосудов.

При уменьшении концентрации мельдония биосинтез карнитина вновь усиливается и в клетках понемногу восстанавливается количество жирных кислот.

Считается, что в основе эффективности действия мельдония лежит повышение толерантности к клеточной нагрузке (при изменении количества жирных кислот).

▪ *Функция медиатора в гипотетической ГББ-ергической системе*

Выдвинута гипотеза о том, что в организме существует система передачи нейронных сигналов – ГББ-ергическая система, которая обеспечивает передачу нервных импульсов между соматическими клетками. Медиатором этой системы является последний предшественник карнитина – эфир ГББ. В результате действия ГББ-эстеразы медиатор

отдает клетке электрон, таким образом перенося электрический импульс, а сам превращается в ГББ. Потом гидролизованная форма ГББ активно транспортируется в печень, почки и семенники, где она превращается в карнитин. Соматические клетки, отвечая на раздражение, опять синтезируют 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 сам, заменяя «медиатор», так и способствуя приросту концентрации ГББ, способствует 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 миокардиопротективное действие (в т. ч. против катехоламинов и алкоголя), он способен предотвратить нарушения ритма сердца, уменьшать зону инфаркта миокарда.

Коронарная болезнь сердца (стабильная стенокардия нагрузки)

Анализ клинических данных показал, что курсовое применение мельдония при лечении стабильной стенокардии нагрузки в комбинации с другими антиангинальными средствами уменьшает частоту и интенсивность приступов стенокардии, а также количество применяемого глицерилтринитрата. Препарат проявляет выраженное антиаритмическое действие у больных с коронарной болезнью сердца (КБС) и желудочковыми экстрасистолами, он менее эффективен у пациентов с суправентрикулярными экстрасистолами. Особое значение имеет способность препарата уменьшать потребление кислорода в состоянии покоя, что считается эффективным критерием антиангинальной терапии КБС.

Мельдоний благоприятно влияет на атеросклеротические процессы в коронарных и периферических сосудах, уменьшая общий уровень холестерина в сыворотке крови и атерогенный индекс.

Хроническая сердечная недостаточность

В относительно многочисленных клинических исследованиях анализировалась роль мельдония при лечении хронической сердечной недостаточности в результате КБС и отмечена его способность увеличивать толерантность к физическим нагрузкам, а также объема выполненной работы больными с сердечной недостаточностью.

В отдельном исследовании в кардиологических институтах Латвии и Томска проверена эффективность мельдония в случае сердечной недостаточности средней степени тяжести (NYHA II функциональный класс). Под влиянием лечения мельдонием, 59-78% пациентов, у которых вначале диагностирована сердечная недостаточность II функционального класса, были переведены 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 действий.

Влияние на ЦНС

В экспериментах на животных установлено антигипоксическое действие мельдония и действие, способствующее мозговому кровообращению. Мельдоний оптимизирует перераспределение объема мозгового кровообращения в пользу ишемических очагов, повышает прочность нейронов в условиях гипоксии.

Препарат обладает стимулирующим действием на ЦНС – увеличивает двигательную активность и физическую выносливость, стимулирует поведенческие реакции, а также

проявляет антистрессорное действие – стимуляция симпатoadреналовой системы, накопление катехоламинов в головном мозге и надпочечниках, защита от изменений внутренних органов, вызванных стрессом.

Эффективность в случае нарушений мозгового кровообращения и неврологических заболеваний

Доказано, что мельдоний является эффективным средством комплексного лечения острых и хронических нарушений мозгового кровообращения (ишемический инсульт, хроническая недостаточность мозгового кровообращения). Мельдоний нормализует тонус и сопротивляемость капилляров и артериол мозга, обновляет их реактивность.

Изучено влияние мельдония на процесс реабилитации у пациентов с нарушениями неврологического характера (после перенесенных заболеваний кровеносных сосудов 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 пациента 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 физических функций организма), к тому же препарат способствует устранению ментальных нарушений у пациента.

Мельдонию присуще позитивное влияние на регрессию нарушений функций нервной системы 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 индивидов при применении мельдония внутривенно и перорально.

Всасывание

После внутривенного введения многократных доз максимальная концентрация мельдония в плазме крови (C_{max}) достигла $25,50 \pm 3,63$ мкг/мл.

Биодоступность была увеличена у индивидов с увеличением C_{max} , площадью под кривой «время-концентрация» (AUC) и полупериодом выведения ($T_{1/2}$), у пациентов с циррозом печени и у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. При внутривенном применении, AUC после разового и повторного введения доз мельдония отличается. Эти результаты свидетельствуют о возможном накоплении мельдония в плазме крови.

При внутримышечном введении биодоступность милдроната несколько снижается, поскольку препарат поступает в кровоток не сразу, а лишь после всасывания в сосудистом русле скелетной мускулатуры в течение первых 10-30 минут.

Распределение

Мельдоний из кровотока быстро распространяется в тканях; обладает высокой аффинностью к тканям сердца. Связь с белками плазмы увеличивается в зависимости от времени после применения дозы. Мельдоний и его метаболиты частично преодолевают плацентарный барьер.

В исследованиях на животных доказано, что мельдоний выделяется в материнское молоко.

Метаболизм

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

Выведение

В выведении мельдония и его метаболитов значительную роль играет почечная экскреция. После разового внутривенного применения доз мельдония в 250 мг, 500 мг и 1000 мг период раннего полувыведения мельдония составляет 5,56-6,55 часов, конечный период полувыведения – 15,34 часов.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Дозу мельдония следует уменьшить пожилым пациентам с нарушениями деятельности печени или почек, у которых повышена биодоступность.

Нарушения деятельности почек

Пациентам с ослабленной деятельностью почек, у которых повышена биодоступность, следует уменьшать дозу. 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 деятельности печени

Пациентам с нарушениями деятельности печени, у которых повышена биодоступность, следует уменьшать дозу мельдония. При исследовании токсичности на крысах мельдоний в дозе, большей 100 мг/кг, вызывает окраску печени в желтый цвет и денатурацию жиров. При гистопатологических исследованиях на животных после применения больших доз мельдония (400 мг/кг и 1600 мг/кг) наблюдалось накопление липидов в клетках печени. Изменений показателей деятельности печени у людей после применения доз, составляющих 400-800 мг, не наблюдалось. Нельзя исключить возможную инфильтрацию жиров в клетки печени.

Показания к применению

В комплексной терапии:

- ишемической болезни сердца (стенокардия, инфаркт миокарда), хронической сердечной недостаточности и дисгормональной кардиомиопатии;
- острых и хронических нарушений кровоснабжения мозга (мозговые инсульты и цереброваскулярная недостаточность);
- в период восстановления после нарушений мозгового кровообращения, травм головы и энцефалита;
- гемофтальма и кровоизлияния в сетчатку различной этиологии, тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей, ретинопатии различной этиологии (диабетическая, гипертоническая);
- пониженной работоспособности; физического перенапряжения;
- синдрома абстиненции при хроническом алкоголизме (в комбинации со специфической терапией алкоголизма);
- бронхиальной астмы и хронического обструктивного бронхита (как иммуномодулятор в комбинированной терапии).

Способ применения и дозы

Ввиду возможного развития возбуждающего эффекта рекомендуется применять в первой половине дня. Применение препарата не предусматривает специального приготовления перед введением.

Препарат вводят внутримышечно, внутривенно и парабульбарно.

Сердечно-сосудистые заболевания

В составе комплексной терапии по 0,5-1 г в день внутривенно и внутримышечно (5-10 мл раствора для инъекций 0,5 г/5 мл), применяя всю дозу сразу или деля ее на 2 приема (в течение 10-14 дней при внутривенном введении и в течение 10 дней при внутримышечном введении), с последующим переходом на прием внутрь. Общий курс лечения – 4-6 недель.

Нарушения мозгового кровообращения

Острая фаза – по 0,5 г 1 раз в день внутривенно в течение 10 дней, переходя на прием внутрь. Общий курс лечения – 4-6 недель.

Хронические нарушения – применяют пероральную лекарственную форму.

Повторные курсы (обычно 2-3 раза в год) возможны после консультации с врачом.

Сосудистая патология и дистрофические заболевания сетчатки

Парабульбарно по 0,5 мл и внутримышечно по 4 мл раствора для инъекций 0,5 г/5 мл в течение 10 дней, с последующим переходом на прием внутрь.

Умственные и физические перегрузки

По 0,5 г внутривенно 1 раз в день. Курс лечения – 10-14 дней. При необходимости лечение повторяют через 2-3 недели.

Период восстановления после нарушений мозгового кровообращения, травм головы и энцефалита

По 0,5-1 г в день внутривенно (5-10 мл раствора для инъекций 0,5 г/5 мл), применяя всю дозу сразу или деля ее на 2 приема, или по 0,5 г в день внутримышечно (5 мл раствора для инъекций 0,5 г/5 мл) в течение 10-14 дней.

Хронический алкоголизм

Внутривенно по 0,5 г 2 раза в день. Курс лечения – 7-10 дней.

У больных алкоголизмом для купирования состояния отмены в течение первых трёх дней милдронат вводится по 0,5 г (5 мл раствора для инъекций 0,5 г/5 мл) внутримышечно 2 раза в день, в дальнейшем в капсулах - по 0,5 г 2 раза в день внутрь на протяжении последующих 7 дней.

Бронхиальная астма

Назначают пероральную лекарственную форму.

Если Вы пропустили очередной прием препарата, примите его незамедлительно. Не применяйте двойную дозу для замены пропущенной. Продолжайте прием согласно рекомендациям врача.

Побочные действия

В дальнейшем перечисленные побочные эффекты классифицированы соответственно группам системы органов; при указании частоты встречаемости используется следующая классификация: часто (>1/100, <1/10), редко (>1/10 000, <1/1000).

Нарушения со стороны иммунной системы

Часто – аллергические реакции*.

Редко – повышенная чувствительность, аллергический дерматит, крапивница, ангионевротический отек, анафилактическая реакция.

Нарушения со стороны психики

Редко – возбуждение, чувство страха, навязчивые мысли, нарушения сна.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто – головные боли*.

Редко – парестезия, озноб, гипестезия, шум в ушах, вертиго, головокружение, нарушения походки, предобморочное состояние, потеря сознания.

Нарушения со стороны сердца

Редко – аритмия, сердцебиение, тахикардия/синусовая тахикардия, фибрилляция предсердий, ощущение дискомфорта в груди/боли в груди.

Нарушения со стороны сосудов

Редко – повышение/понижение артериального давления, гипертензивный криз, гиперемия, бледность кожи.

Нарушения со стороны дыхательной системы, болезни груди и средостения

Редко – воспаление в горле, кашель, диспноэ, апноэ.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто – диспепсия*.

Редко – дисгевзия (металлический вкус во рту), потеря аппетита, рвотные позывы, тошнота, рвота, метеоризм, диарея, боли в животе.

Повреждения со стороны кожи и подкожных тканей

Редко – сыпь, общие/макулезные/папулезные высыпания, зуд.

Повреждения со стороны скелетно-мышечной и сопутствующей системы

Редко – боли в спине, мышечная слабость, мышечные спазмы.

Нарушения со стороны почек и мочевыделительной системы

Редко – поллакиурия (учащенное мочеиспускание, сопровождающееся сильными позывами и болью).

Общие нарушения и реакции в месте введения

Редко – общая слабость, дрожь, астения, отек, отек лица, отек ног, ощущение жара, ощущение холода, холодный пот.

Исследования

Редко – отклонения в электрокардиограмме (ЭКГ), ускорение работы сердца, эозинофилия*.

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

В связи с применением мельдония сообщалось также о болях в эпигастрии и мигрени.

При появлении перечисленных побочных реакций, а также при появлении побочной реакции, не упомянутой в инструкции, необходимо обратиться к врачу.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к мельдония дигидрату.
- Повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях).
- Тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность (нет достаточных данных о безопасности применения).
- Беременность и период кормления грудью.
- Дети и подростки в возрасте до 18 лет (безопасность применения не проверена).

Лекарственные взаимодействия

Мельдоний можно применять вместе с нитратами пролонгированного действия и другими антиангинальными средствами для лечения стабильной стенокардии напряжения, вместе с сердечными гликозидами и диуретическими препаратами (сердечная недостаточность).

Можно сочетать с антиангинальными средствами, антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими средствами и лекарствами, улучшающими микроциркуляцию.

Мельдоний может усиливать действие препаратов, содержащих глицерилтринитрат, нифедипина, бета-адреноблокаторов, других гипотензивных средств и периферических вазодилататоров.

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

В результате одновременного применения Сорбифера и мельдония у пациентов с анемией, вызванной дефицитом железа, улучшался состав жирных кислот в красных кровяных клетках.

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 АЗТ или другими препаратами для лечения синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) положительно влияет на терапию СПИДа.

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 α_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 D-карнитина (фармакологически неактивный изомер)-мельдония, может усилить кардиотоксичность, вызванную ифосфамидом.

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

Ввиду возможного увеличения риска возникновения побочных действий, не следует применять вместе с другими препаратами, содержащими мельдоний.

Особые указания

Пациентам с хроническими заболеваниями печени и/или почек при длительном применении препарата следует соблюдать осторожность (необходим контроль функций печени и/или почек).

Нет достаточных данных о применении мельдония у детей.

Беременность и кормление грудью

Для оценки влияния мельдония на беременность, развитие эмбриона и плода, роды и послеродовое развитие исследования на животных недостаточны. Потенциальный риск для человека неизвестен. Препарат в период беременности противопоказан.

Доступные данные о животных свидетельствуют о выделении мельдония в молоко матери. Неизвестно, выделяется ли препарат в материнское молоко человека. Нельзя исключить риск для новорожденных/младенцев, поэтому во время кормления ребенка грудью этот препарат применять нельзя.

Влияние на способность управлять автомобилем и сложными механизмами

Нет данных о влиянии на способность управлять транспортными средствами и обслуживать механизмы.

Передозировка

Случаи передозировки мельдонием неизвестны, препарат малотоксичен и не вызывает опасных для здоровья пациентов побочных действий.

Симптомы: в случае пониженного кровяного давления возможны головные боли, головокружение, тахикардия, общая слабость.

Лечение симптоматическое. В случае тяжелой передозировки необходимо контролировать функции печени и почек. В связи с выраженным связыванием препарата с белками, гемодиализ не имеет существенного значения.

Форма выпуска

По 5 мл в ампуле из бесцветного стекла I гидролитического класса с линией или точкой разлома.

По 5 ампул в ячейковой упаковке из поливинилхлоридной пленки без покрытия (поддон).

По 2 ячейковые упаковки (поддона) вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C. Не замораживать.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

АО «Гриндекс». Ул. Крустпилс, 53, Рига, LV-1057, Латвия

Телефон: +371 67083205

Факс: +371 67083505

Электронная почта: grindeks@grindeks.lv

Производитель

ХБМ Фарма с.р.о. Ул. Склабинска, 30, Мартин, 036 80, Словакия

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственного средства на территории Республики Узбекистан

Представительство АО «Гриндекс» в Республике Узбекистан

100000 г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Мирзо-Улугбек, 25,

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

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