

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель директора
Департамента лекарственных
средств и медицинских изделий
Министерства здравоохранения
Кыргызской Республики
Бекбоев К.Т. 
« 12 »  2022г.

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МИЛДРОНАТ®

Торговое название
МИЛДРОНАТ®

Международное непатентованное название
Мельдоний

Лекарственная форма
Раствор для инъекций.

Состав
1 ампула (5 мл) содержит:
активное вещество: мельдония дигидрата 0,5 г,
вспомогательное вещество: вода для инъекций до 5 мл.

Описание
Прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Препараты для лечения заболеваний сердца. Препараты для лечения заболеваний сердца другие. Мельдоний.

Код АТХ: C01EB22.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Мельдоний является структурным аналогом гамма-бутиробетаина (ГББ), предшественника карнитина, в котором 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 поэтому препятствует транспорту длинноцепочных жирных кислот через оболочки клетки, таким образом, препятствуя накоплению в клетках сильного детергента, не окисленной 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 транспорт АТФ от мест 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-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 восстанавливается количество жирных кислот.

Считается, что в основе эффективности действия мельдония повышается толерантность к клеточной нагрузке (при изменении количества жирных кислот).

Функция медиатора в гипотетической ГББ-ергической системе

Выдвинута гипотеза о том, что в организме существует система переноса нейронных сигналов – ГББ-ергическая система, которая обеспечивает перенос 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 сердце и кровеносную систему

В исследованиях на животных установлено, что мельдоний положительно влияет на сократительную активность миокарда, ему присуще миокардиопротективное действие (в т. ч. по отношению к катехоламинам и алкоголю), он способен предотвратить нарушения ритма сердца, уменьшить зону инфаркта миокарда.

Коронарная болезнь сердца (стабильная стенокардия напряжения)

Анализ клинических данных свидетельствует, что курсовое применение совместно с другими антиангинальными средствами при лечении стабильной стенокардии напряжения уменьшает частоту и интенсивность приступов стенокардии, а также количество применяемого глицерилтринитрата. Лекарство 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 уменьшать потребление кислорода в состоянии покоя, что считают эффективным критерием антиангинальной терапии КБС.

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

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 пациентами 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 центральную нервную систему (ЦНС)

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

Препарат обладает стимулирующим действием на ЦНС: повышает двигательную активность и физическую работоспособность, стимулирует поведенческие реакции, а также проявляет антистрессорное действие - стимуляция симпатoadреналовой системы, накопление катехоламинов в головном мозге и надпочечниках, защита против 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 на процесс реабилитации пациентов с нарушениями неврологического характера (после перенесенных заболеваний кровеносных сосудов мозга, операций на головной мозг, травм, перенесенного клещевого энцефалита).

Результаты проверки терапевтической активности свидетельствуют о дозозависимом позитивном действии на физическую работоспособность 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 качество жизни в период выздоровления (главным образом за счет обновления физической функции организма), к тому же препарат способствует устранению психических нарушений у пациента.

Мельдоний имеет 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 C_{max} достигла $25,50 \pm 3,63$ мкг/мл.

Кажущаяся биодоступность была увеличена у индивидов с увеличением C_{max} , AUC и $t_{1/2}$, 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.

Распределение

Мельдоний из кровотока быстро распространяется в тканях с высокой сердечной аффинностью. Связывание 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 метаболизма 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 мельдония в дозах 250 мг, 500 мг и 1000 мг полупериод раннего выведения мельдония составляет 5,56-6,55 часов, конечный полупериод выведения составляет 15,34 часов.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Нарушения деятельности почек

Пациентам с ослабленной деятельностью почек, у которых повышена кажущаяся 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 деятельности печени

Пациентам с нарушениями деятельности печени, у которых повышена кажущаяся биодоступность, следует уменьшать дозу мельдония. При исследовании токсичности на крысах при применении мельдония в дозе больше чем 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) наблюдалось накопление липидов в клетках печени. Изменения показателей деятельности печени у людей после применения доз, составляющих 400-800 мг, не наблюдалось. Нельзя исключить возможную инфильтрацию жиров в клетки печени.

Дети и подростки

Нет данных о безопасности и эффективности применения мельдония у детей и подростков (в возрасте до 18 лет), поэтому применение этого препарата детям и подросткам противопоказано.

Показания к применению

Милдронат применяется в составе комбинированной терапии в следующих случаях:

- сердечно-сосудистые заболевания: стабильная стенокардия напряжения, хроническая сердечная недостаточность (NYHA I-III функциональный класс), кардиомиопатия, функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы;
- острые и хронические нарушения мозгового кровообращения;
- сосудистая патология и дистрофические заболевания сетчатки (кровоизлияния в сетчатку различной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей, ретинопатии различной этиологии (диабетическая, гипертоническая));
- сниженная работоспособность, физические и психоэмоциональные перегрузки;
- период восстановления после нарушений мозгового кровообращения, травм головы и энцефалита;

- синдром абстиненции при хроническом алкоголизме (в комбинации со специфической терапией алкоголизма).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ.
- Повышенное внутричерепное давление (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухлях).
- Тяжелая почечная и/или печеночная недостаточность (нет достаточных данных о безопасности применения).
- Беременность и кормление грудью.
- Дети и подростки в возрасте до 18 лет (безопасность применения не исследованы).

Если у Вас отмечается какое-либо из вышеперечисленных заболеваний или состояний, проинформируйте об этом врача до применения препарата.

Способ применения и дозы

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

Сердечно-сосудистые заболевания

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

Нарушение 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 раствора для инъекций 0,5 г/5 мл в течение 10 дней.

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 0,5-1,0 г в сутки внутривенно, применяя всю дозу за один раз или деля на 2 раза.

Хронический алкоголизм

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

Пожилые пациенты

Пожилым пациентам с нарушениями деятельности печени и/или почек возможно уменьшение дозы мельдония.

Пациенты с нарушениями деятельности почек

Поскольку лекарство выводится из организма через почки, пациентам с нарушениями деятельности почек от легкой до средней степени тяжести следует применять меньшую дозу мельдония.

Пациенты с нарушениями деятельности печени

Пациентам с нарушениями деятельности печени от легкой до средней степени тяжести следует применять меньшую дозу мельдония.

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 действия расположены соответственно базе данных классификации систем органов и частоты встречаемости MedDRA: часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), редко ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$).

Побочные действия, которые наблюдались в клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде.

Со стороны иммунной системы

Часто: аллергические реакции*.

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

Со стороны психики

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

Со стороны нервной системы

Часто: головные боли*.

Редко: ощущение «бегания мурашек», тремор, гипестезия, шум в ушах, вертиго, головокружение, нарушения походки, предобморочное состояние, потеря сознания.

Со стороны сердца

Редко: изменение ритма сердца, усиленное сердцебиение, тахикардия/синусовая тахикардия, фибрилляция предсердий, аритмия, ощущение дискомфорта в груди/боли в груди.

Со стороны кровеносной системы

Редко: повышение/понижение кровяного давления, гипертензивный криз, гиперемия, бледность кожи.

Со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения

Редко: воспаление в горле, кашель, диспноэ, апноэ

Со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: диспепсия*.

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

Со стороны кожи и подкожных тканей

Редко: сыпь, 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 мочевыделительной системы

Редко: поллакиурия.

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 верхней части живота и мигрени.

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

Особые указания

Пациентам с нарушениями деятельности печени и/или почек в анамнезе при применении этого препарата следует соблюдать осторожность (необходим контроль функций печени и/или почек).

Беременность и период лактации

Беременность

Для оценки влияния мельдония на беременность, развитие эмбриона/плода, роды и послеродовое развитие исследования на животных недостаточны. Потенциальный риск для человека неизвестен, поэтому препарат во время беременности противопоказан.

Период грудного вскармливания

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 транспортными средствами и обслуживать механизмы.

Исследование влияния на способность управлять транспортом и обслуживать механизмы не проводилось.

Передозировка

О случаях передозировки не сообщалось. Препарат малотоксичен и не вызывает опасных для здоровья пациента побочных действий.

Симптомы: в случае пониженного артериального 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 лекарства с белками, гемодиализ не имеет существенного значения.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

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

Мельдоний может усиливать действие лекарств, 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 психологического и физического стресса).

Одновременное применение мельдония и оротовой кислоты для устранения повреждений, вызванных ишемией/реперфузией, наблюдалось дополнительное фармакологическое действие.

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

Мельдоний помогает устранить патологические изменения сердца вызванные азидотимидином (АЗТ), 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 теста 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.

Нельзя применять вместе с другими препаратами, содержащими мельдоний, так как может увеличиться риск появления побочных эффектов.

Упаковка

По 5 ампул в ячейковой упаковке.

По 2 или 4 ячейковые упаковки в пачке.

Срок годности

5 лет.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

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

Владелец регистрационного удостоверения

АО «Гриндекс».

Ул. Крустпилс, 53, Рига, LV-1057, Латвия

Телефон: +371 67083 205

Факс: +371 67083 505

Электронная почта: grindeks@grindeks.lv

Адрес организации, принимающей на территории Кыргызской Республики претензии от потребителей по качеству данного лекарственного средства
Представительство АО «Гриндекс» в Кыргызской Республике;

г. Бишкек, ул. Киевская 195. Инд.: 720000, (тел.) +996-772-850-555;
(e-mail) grindex.kirgizia@gmail.com