ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

МІЛДРОКАРД-Н
(MILDROCARD-N)

Склад:
діюча речовина: 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрат;
1 мл розчину містить 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату 100 мг;
допоміжна речовина: вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.
Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна рідина.

Фармакотерапевтична група.
Засоби, що впливають на серцево-судинну систему. Інші кардіологічні препарати.
Код АТХ С01Е В22.

Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка.
Мельдоній є попередником карнітину, структурним аналогом гамма-бутиробетаїну (ГББ), в якого один атом вуглецю заміщений на атом азоту. Його дію на організм можна пояснити двояко.
1. Вплив на біосинтез карнітину.
Мельдоній, оборотно інгібуючи гамма-бутиробетаїнгідроксилазу, знижує біосинтез карнітину і тому перешкоджає транспортуванню довголанцюгових жирних кислот крізь оболонки клітин, таким чином перешкоджаючи накопиченню в клітинах сильного детергенту – активованих форм неокислених жирних кислот. Внаслідок цього попереджається пошкодження клітинних мембран.
При зменшенні концентрації карнітину в умовах ішемії затримується бета-оксидація жирних кислот та оптимізується споживання кисню у клітинах, стимулюється окислення глюкози та відновлюється транспортування АТФ від місць його біосинтезу (мітохондрії) до місць споживання (цитозоль). По суті, клітини забезпечуються поживними речовинами та киснем, а також оптимізується споживання цих речовин.
У свою чергу, при збільшенні біосинтезу попередника карнітину, тобто ГББ, активізується NO-синтетаза, в результаті чого покращуються реологічні властивості крові та зменшується периферичний опір судин.
При зменшенні концентрації мельдонію біосинтез карнітину знову посилюється і у клітинах поступово збільшується кількість жирних кислот.
Вважається, що основою ефективності мельдонію є підвищення толерантності до клітинного навантаження (при зміні кількості жирних кислот).
2. Функція медіатора у гіпотетичній ГББ-ергічній системі.
Висунуто гіпотезу про те, що в організмі існує система передачі нейрональних сигналів – ГББ-ергічна система, яка забезпечує передачу нервового імпульсу між клітинами. Медіатором цієї системи є останній попередник карнітину – ГББ-ефір. У результаті дії ГББ-естерази медіатор віддає клітині електрон, таким чином переносячи електричний імпульс, і перетворюється у ГББ. Далі гідролізована форма ГББ активно транспортується в печінку, нирки та яєчники, де перетворюється у карнітин. У соматичних клітинах у відповідь на подразнення знову синтезуються нові молекули ГББ, забезпечуючи поширення сигналу.
При зменшенні концентрації карнітину стимулюється синтез ГББ, у результаті чого збільшується концентрація ефіру ГББ.

Мельдоній, як зазначено раніше, є структурним аналогом ГББ та може виконувати функції «медіатора». На противагу цьому, ГББ-гідроксилаза «не впізнає» мельдоній, тому концентрація карнітину не збільшується, а зменшується. Таким чином, мельдоній, замінюючи «медіатор» і сприяючи приросту концентрації ГББ, призводить до розвитку відповідної реакції організму. У результаті зростає загальна метаболічна активність також у інших системах, наприклад у центральній нервовій системі (ЦНС).

Вплив на серцево-судинну систему.

Дослідження на тваринах встановили, що мельдоній позитивно впливає на скоротливу активність міокарда, йому притаманна міокардіопротекторна дія (в т.ч. проти катехоламінів та алкоголю), він здатний попередити порушення ритму серця, зменшити зону інфаркту міокарда.

Ішемічна хвороба серця (стабільна стенокардія навантаження).

Аналіз клінічних даних про курсове застосування мельдонію при лікуванні стабільної стенокардії навантаження показав, що препарат зменшує частоту та інтенсивність нападів стенокардії, а також кількість гліцерилтринітрату, що застосовується. Препарат проявляє виражену антиаритмічну дію у хворих із ішемічною хворобою серця (ІХС) та шлуночковими екстрасистолами, менша дія спостерігається у пацієнтів із суправентрикулярними екстрасистолами.

Особливо важливою є здатність препарату зменшувати споживання кисню у стані спокою, що вважається ефективним критерієм антиангінальної терапії ІХС.

Мельдоній сприятливо впливає на атеросклеротичні процеси у коронарних та периферичних судинах, зменшуючи загальний рівень холестерину у сироватці крові та індекс атерогенності.

Хронічна серцева недостатність.

У відносно багатьох клінічних дослідженнях аналізувалася роль мельдонію при лікуванні хронічної серцевої недостатності у результаті ІХС та відзначена його здатність збільшувати толерантність до фізичного навантаження, а також об’єму виконаної роботи пацієнтами із серцевою недостатністю.

У випадку тяжкої серцевої недостатності мельдоній необхідно застосовувати у комбінації з іншими традиційними засобами терапії серцевої недостатності.

Вплив на ЦНС.

В експериментах на тваринах встановлено антигіпоксичну дію мельдонію та дію на мозковий кровообіг. Препарат оптимізує перерозподіл об’єму мозкового кровообігу на користь ішемічних осередків, підвищує міцність нейронів в умовах гіпоксії.

Препарату притаманна стимулююча дія на ЦНС: підвищення рухової активності та фізичної витривалості, стимуляція поведінкових реакцій, а також антистресова дія – стимуляція симпатоадреналової системи, накопичення катехоламінів у головному мозку та надниркових залозах, захист внутрішніх органів від змін, які спричинені стресом.

Ефективність при неврологічних захворюваннях.

Доведено, що мельдоній є ефективним засобом у комплексній терапії гострих та хронічних порушень мозкового кровообігу (ішемічний інсульт, хронічна недостатність мозкового кровообігу). Мельдоній нормалізує тонус і опірність капілярів та артеріол головного мозку, відновлює їх реактивність.

Вивчено вплив мельдонію на процес реабілітації пацієнтів з порушеннями неврологічного характеру (після перенесених захворювань кровоносних судин головного мозку, операцій на головному мозку, травм, перенесеного кліщового енцефаліту).

Результати перевірки терапевтичної активності мельдонію свідчать про його дозозалежну позитивну дію на фізичну витривалість та відновлення функціональної незалежності в період одужання.

При аналізі змін окремих та сумарних інтелектуальних функцій після застосування препарату встановлено позитивну дію на відновлюваний процес інтелектуальних функцій у період одужання. Встановлено, що мельдоній покращує реконвалесцентну якість життя (головним чином, за рахунок оновлення фізичної функції організму), до того ж він усуває психологічні порушення.

Мельдонію притаманний позитивний вплив на функцію нервової системи: він зменшує порушення у пацієнтів з неврологічним дефіцитом у період одужання.

Покращується загальний неврологічний стан пацієнтів (зменшення пошкодження нервів головного мозку та патології рефлексів, регресія парезів, покращення координації рухів та вегетативних функцій).

Фармакокінетика.

Фармакокінетику вивчали у здорових добровольців при застосуванні мельдонію внутрішньовенно та перорально.

Всмоктування

Біодоступність становить 100 %. Максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) досягається одразу ж після введення. Після внутрішньовенного введення багатократних доз C_{max} досягає 25,5 ± 3,63 мкг/мл. При внутрішньовенному введенні площа під кривою концентрація-час (AUC) після разового та повторного введення доз мельдонію відрізняється, що свідчить про можливе накопичення мельдонію в плазмі крові.

Розподіл

Мельдоній із кровотоку швидко розподіляється у тканинах із високою серцевою афінністю. Мельдоній та його метаболіти частково проходять крізь плацентарний бар'єр. У дослідженнях на тваринах встановлено, що мельдоній проникає у грудне молоко.

Біотрансформація

У дослідженнях метаболізму на експериментальних тваринах встановлено, що мельдоній, головним чином, метаболізується у печінці.

Виведення

Для виведення мельдонію та його метаболітів з організму має значення ренальна екскреція. Після разового внутрішньовенного застосування доз мельдонію 250 мг, 500 мг та 1000 мг напівперіод раннього виведення мельдонію становить 5,56-6,55 години, кінцевий період виведення становить 15,34 години.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Пацієнтам літнього віку з порушеннями функції печінки та нирок, у яких підвищується біодоступність, необхідно зменшувати дозу мельдонію.

Порушення функції нирок

Пацієнтам з порушеннями функції нирок, у яких підвищується біодоступність, необхідно зменшити дозу мельдонію. Існує взаємодія ниркової реабсорбції мельдонію або його метаболітів (наприклад 3-гідроксимельдонію) та карнітину, в результаті якої збільшується нирковий кліренс карнітину. Відсутній прямий вплив мельдонію, ГББ та комбінації мельдонію/ГББ на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему.

Порушення функції печінки

Пацієнтам з порушеннями функції печінки, у яких підвищується біодоступність, необхідно зменшити дозу мельдонію. При дослідженнях токсичності на щурах при застосуванні мельдонію в дозі більше 100 мг/кг встановлено забарвлення печінки у жовтий колір та денатурація жирів. При гістопатологічних дослідженнях на тваринах після застосування великих доз мельдонію (400 мг/кг та 1600 мг/кг) встановлено накопичення ліпідів у клітинах печінки. Зміни показників функції печінки у людини після застосування великих доз (400-800 мг) не спостерігалося. Не можна виключити можливу інфільтрацію жирів у клітини печінки.

Діти

Немає даних про безпеку та ефективність застосування мельдонію дітям (віком до 18 років), тому застосування препарату цій категорії пацієнтів протипоказане.

Клінічні характеристики.

Показання.

У комплексній терапії таких захворювань:

- захворювання серця та судинної системи: стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність (NYHA, I-III функціональний клас), кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця та судинної системи;
- гострі та хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу;
- знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження;
- у період одужання після цереброваскулярних порушень, травм голови та енцефаліту.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до мельдонію, підвищення внутрішньочерепного тиску (при порушенні венозного відтоку, внутрішньочерепних пухлинах), тяжка печінкова та/або ниркова недостатність (немає достатніх даних про безпеку застосування). Дитячий вік. Вагітність, період годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Мельдоній можна застосовувати разом із нітратами пролонгованої дії та іншими антиангінальними засобами (стабільна стенокардія навантаження), серцевими глікозидами та діуретичними препаратами (серцева недостатність). Також його можна комбінувати з антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмічними засобами та іншими препаратами, що покращують мікроциркуляцію.
Мельдоній може підсилювати дію препаратів, які містять гліцерилтринітрат, ніфедипін, бета-адреноблокатори та інші гіпотензивні засоби та периферичні вазодилататори.
У результаті одночасного застосування препаратів заліза і мельдонію у пацієнтів з анемією, спричиненою дефіцитом заліза, покращувався склад жирних кислот в еритроцитах.
При застосуванні мельдонію в комбінації з оротовою кислотою для усунення пошкоджень, спричинених ішемією/реперфузією, спостерігається додатковий фармакологічний ефект.
Мельдоній допомагає усунути патологічні зміни серця, спричинені азидотимідином (АЗТ), та опосередковано впливає на реакції окисного стресу, спричинені АЗТ, які призводять до дисфункції мітохондрій. Застосування мельдонію в комбінації з азидотимідином або іншими препаратами для лікування СНІДу має позитивний вплив при лікуванні набутого імунодефіциту (СНІД).
У тесті втрати рефлексу рівноваги, спричиненої етанолом, мельдоній зменшував тривалість сну. Під час судом, спричинених пентилентетразолом, встановлено виражену протисудомну дію мельдонію. У свою чергу, при застосуванні перед терапією мельдонієм α_2-адреноблокатора йохімбіну в дозі 2 мг/кг та інгібітору синтази оксиду азоту (СОА)
N-(G)-нітро-L-аргініну в дозі 10 мг/кг повністю блокується протисудомна дія мельдонію.
Передозування мельдонію може посилити кардіотоксичність, спричинену циклофосфамідом.
Дефіцит карнітину, який утворюється при застосуванні мельдонію, може посилити кардіотоксичність, спричинену іфосфамідом.
Мельдоній має захисну дію у разі кардіотоксичності, спричиненої індинавіром, та нейротоксичну дію, спричинену ефавірензом.
Не застосовувати разом з іншими препаратами, що містять мельдоній, оскільки може збільшитися ризик виникнення побічних реакцій.

Особливості застосування.
Пацієнтам із порушеннями функцій печінки та/або нирок легкого або середнього ступеня в анамнезі при застосуванні препарату необхідно дотримуватися обережності (слід проводити контроль функцій печінки та/або нирок).
Багаторічний досвід лікування гострого інфаркту міокарда та нестабільної стенокардії у кардіологічних відділеннях показує, що мельдоній не є препаратом першого ряду при гострому коронарному синдромі.

Застосування у період вагітності або годування груддю.
Вагітність.
Для оцінки впливу мельдонію на вагітність, розвиток ембріона/плода, пологи та післяпологовий розвиток досліджень на тваринах недостатньо. Потенційний ризик для людини невідомий, тому мельдоній у період вагітності протипоказаний.
Годування груддю.
Доступні дані щодо тварин свідчать про проникнення мельдонію в грудне молоко. Невідомо, чи проникає мельдоній у грудне молоко людини. Не можна виключати ризик для новонароджених/немовлят, тому в період годування груддю мельдоній протипоказаний.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.
Досліджень впливу на здатність керувати транспортом та обслуговувати інші механізми не проводили.
Спосіб застосування та дози.
Застосовувати внутрішньовенно. Застосування препарату не передбачає спеціального приготування перед введенням. У зв’язку з можливим збуджувальним ефектом препарат рекомендується застосовувати в першій половині дня.
Дорослі
Захворювання серця та судинної системи; порушення мозкового кровообігу

Доза становить 500-1000 мг (5-10 мл) на добу, дозу вводити за один раз або розподіляючи її на 2 прийоми. Максимальна добова доза становить 1000 мг.
Знижена працездатність, фізичне і психоемоційне перенапруження та період одужання після цереброваскулярних порушень, травм голови та енцефаліту
Доза становить 500 мг (5 мл) на добу. Максимальна добова доза становить 500 мг.
Тривалість курсу лікування – 4-6 тижнів. Курс лікування можна повторити 2-3 рази на рік.
Пацієнти літнього віку
Пацієнтам літнього віку з порушеннями функцій печінки та/або нирок можна зменшити дозу мельдонію.
Пацієнти з порушеннями функцій нирок
Оскільки препарат виводиться з організму нирками, пацієнтам з порушеннями функцій нирок від легкого до середнього ступеня слід застосовувати меншу дозу мельдонію.
Пацієнти з порушеннями функції печінки
Пацієнтам з порушеннями функцій печінки від легкого до середнього ступеня слід застосовувати меншу дозу мельдонію.

Діти.
Відсутні дані про безпеку та ефективність застосування мельдонію дітям (віком до 18 років), тому застосування мельдонію цій категорії пацієнтів протипоказане.

Передозування.
Не повідомлялося про випадки передозування препаратом Мілдрокард-Н. Препарат малотоксичний та не спричиняє побічних ефектів, що загрожують життю.
У разі зниженого артеріального тиску можливі головні болі, запаморочення, тахікардія, загальна слабкість. Лікування симптоматичне.
У разі тяжкого передозування необхідно контролювати функції печінки та нирок.
Гемодіаліз не має суттєвого значення при передозуванні мельдонію у зв'язку з вираженим зв'язуванням з білками крові.

Побічні реакції.
Побічні ефекти класифіковано відповідно за системами органів та частотою виникнення MedDRA: часто (≥ 1/100 до < 1/10), рідко (≥ 1/10 000 до < 1/1000).
З боку імунної системи: часто – алергічніреакції; рідко – підвищена чутливість, включаючи алергічний дерматит, кропив'янку, ангіоневротичний набряк; анафілактичні реакції до шоку
З боку психіки: рідко – збудження, почуття страху, нав'язливі думки, порушення сну.
З боку нервової системи: часто – головний біль; рідко – парестезії, тремор, гіпестезія, шум у вухах, вертиго, запаморочення, порушення ходи, переднепритомний стан, непритомність.
З боку серця: рідко – зміна ритму серця, серцебиття, тахікардія/синусова тахікардія, фібриляція передсердь, аритмія, відчуття дискомфорту в грудях/болі у грудях.
З боку кровоносної системи: рідко – підвищення/зниження артеріального тиску, гіпертензивний криз, гіперемія, блідість.
З боку органів дихання, органів грудної клітки та середостіння: часто – інфекції дихальних шляхів; рідко – запалення у горлі, кашель, диспное, апное.
З боку шлунково-кишкового тракту: часто – диспепсія; рідко – дисгевзія (металевий присмак у роті), втрата апетиту, нудота, блювання, метеоризм, діарея, біль у животі, сухість у роті, гіперсалівація.
З боку шкіри та підшкірної тканини: рідко – висипання, загальні/макульозні/папульозні висипання, свербіж.
З боку скелетно-м'язової системи та супутньої системи: рідко – біль у спині, м'язова слабкість, м'язові спазми.

З боку нирок та сечовидільної системи: рідко – полакіурія.
Загальні порушення та реакції у місці введення: рідко – загальна слабкість, озноб, астенія, набряк, набряк обличчя, набряк ніг, відчуття жару, відчуття холоду, холодний піт, реакції у місці введення, включаючи біль у місці введення.

Дослідження: часто – дисліпідемія, підвищення рівня С-реактивного білка;
рідко - відхилення в електрокардіограмі (ЕКГ), прискорення роботи серця, еозинофілія.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.
Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С Не заморожувати. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.
Невідома. Препарат не слід змішувати в одному шприці з іншими лікарськими засобами.

Упаковка.
По 5 мл в ампулах поліетиленових № 10, № 20, № 50 у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Заявник.
ТОВ «НІКО».

Виробники.
ТОВ «НІКО».
ХОЛОПАК Ферпакунгстехнік ГмбХ

Місцезнаходження виробників та адреси місця провадження їх діяльності.
Україна, 86123, Донецька обл., м. Макіївка, вул. Тайожна, 1-1
Тел.: +38 (062) 341-46-41
E-mail office@nikopharm.com.ua

Банхофштрасе, 73453 Абтсгмюнд-Унтергрьонінген, Німеччина;
Банхофштрасе, 74429 Зульцбах-Лауфен, Німеччина.
Тел.: +49 7975 5296
E-mail: sales@holopack.de

Місцезнаходження заявника.
Україна, 07850, Київська обл., Бородянський р-н, смт. Клавдієво-Тарасове, вул. Карла Маркса, 44 б.

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

МИЛДРОКАРД-Н
(MILDROCARD-N)

Состав:
действующее вещество: 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат ;
1 мл раствора содержит 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрата 100 мг;
вспомогательное вещество: вода для инъекций.

Лекарственная форма. Раствор для инъекций.

Основные физико-химические свойства: прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа.
Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему. Прочие кардиологические препараты.
Код АТХ С01Е В22.

Фармакологические свойства.
Фармакодинамика.
Мельдоний является предшественником карнитина, структурным аналогом гамма-бутиробетаина (ГББ), у которого один атом углерода замещен на атом азота. Его действие на организм можно объяснить двояко.
1. Влияние на биосинтез карнитина.
Мельдоний, обратимо ингибируя гамма-бутиробетаингидроксилазу, снижает биосинтез карнитина и поэтому препятствует транспортировке длинноцепочечных жирных кислот через оболочки клеток, таким образом препятствуя накоплению в клетках сильного детергента – активированных форм неокисленных жирных кислот. Вследствие этого предупреждается повреждение клеточных мембран.
При уменьшении концентрации карнитина в условиях ишемии задерживается бета-оксидация жирных кислот и оптимизируется потребление кислорода в клетках, стимулируется окисление глюкозы и восстанавливается транспортировка 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 -синтетаза, 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 мельдония является 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 передачи нейрональных сигналов – ГББ-ергическая 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 перенося 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-гидроксилаза «не узнает» мельдоний, поэтому концентрация карнитина не увеличивается, а уменьшается. Таким образом, мельдоний, заменяя «медиатор» и способствуя приросту концентрации ГББ, приводит к развитию соответствующей реакции организма. В результате растет общая метаболическая активность также в других системах, например в центральной нервной системе (ЦНС).
Влияние на сердечно-сосудистую систему.
Исследования на животных установили, что мельдоний положительно влияет на сократительную активность миокарда, ему присуще миокардиопротекторное действие (в т.ч. против катехоламинов и алкоголя), он способен предупредить нарушения ритма сердца, уменьшить 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 применяемого глицерилтринитрата. Препарат проявляет выраженное антиаритмическое действие у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и желудочковыми экстрасистолами, меньшее действие наблюдается у пациентов с суправентрикулярными экстрасистолами.
Особенно важной является способность препарата уменьшать потребление кислорода в состоянии покоя, считающееся 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 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 объему выполненной работы пациентами с сердечной недостаточностью.
В случае тяжелой сердечной недостаточности мельдоний необходимо 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 антистрессовое 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 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 дозозависимом положительном действии на физическую выносливость и восстановление функциональной независимости в период выздоровления.
При анализе изменений отдельных и суммарных интеллектуальных функций после применения препарата установлено положительное 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 психологические нарушения.
Мельдонию присуще положительное влияние на функцию нервной системы: он уменьшает нарушения у пациентов с неврологическим дефицитом в период выздоровления.
Улучшается общее неврологическое состояние пациентов (уменьшение повреждения нервов головного мозга и патологии рефлексов, регрессия парезов, улучшение координации движений и вегетативных функций).
Фармакокинетика.
Фармакокинетику изучали 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 введении 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 грудное молоко.

Биотрансформация

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

Выведение

Для выведения мельдония и его метаболитов из организма имеет значение ренальная экскреция. После однократного внутривенного применения доз мельдония 250 мг, 500 мг и 1000 мг полупериод раннего выведения мельдония составляет 5,56-6,55 часа, конечный период выведения составляет 15,34 часа.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста с нарушениями функции печени и почек, у которых повышается биодоступность, необходимо уменьшать дозу мельдония.

Нарушение функции почек

Пациентам с нарушениями функции почек, у которых повышается биодоступность, необходимо 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 влияние мельдония, ГББ и комбинации мельдония/ГББ на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему.

Нарушение функции печени

Пациентам с нарушениями функции печени, у которых повышается биодоступность, необходимо уменьшить дозу мельдония. При исследованиях токсичности на крысах при применении мельдония в дозе больше 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. Изменения показателей функции печени у человека после применения больших доз (400-800 мг) не наблюдались. 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 этой категории пациентов противопоказано.

Клинические характеристики.

Показания.

В комплексной терапии таких 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;
- сниженная работоспособность, физическое и психоэмоциональное перенапряжение;
- в период выздоровления после цереброваскулярных нарушений, травм головы и энцефалита.

Противопоказания.
Повышенная чувствительность к мельдонию, повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях),тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность (нет достаточных данных о безопасности применения). Детский 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), 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 влияет на реакции окислительного стресса, вызванные АЗТ, которые приводят 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 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 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, который образуется при применении мельдония, может усилить кардиотоксичность, вызванную ифосфамидом.
Мельдоний оказывает защитное действие в случае кардиотоксичности, вызванной индинавиром, и нейротоксическое действие, вызванное эфавирензом.
Не применять вместе с другими препаратами, содержащими мельдоний, поскольку может увеличиться риск возникновения побочных реакций.

Особенности применения.
Пациентам с нарушениями функций печени и/или почек легкой или средней степени 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.

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 человека неизвестен, поэтому мельдоний в период беременности противопоказан.
Кормление грудью.

Доступные данные относительно животных свидетельствуют о проникновении мельдония в грудное молоко. Неизвестно, проникает ли мельдоний в грудное молоко человека. Нельзя исключать риск для новорожденных/младенцев, поэтому в период кормления грудью мельдоний противопоказан.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.
Исследований влияния на способность управлять транспортом и обслуживать другие механизмы не проводили.

Способ применения и дозы.
Применять внутривенно. Применение препарата не предусматривает специального приготовления перед введением. В связи с возможным возбуждающим эффектом препарат 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.
Пониженная 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 курса лечения – 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 можно уменьшить дозу мельдония.
Пациенты с нарушениями функции почек
Поскольку препарат выводится из организма почками, пациентам с нарушениями функций почек от легкой до средней степени следует применять меньшую дозу мельдония.
Пациенты с нарушениями функции печени
Пациентам с нарушениями функций печени от легкой до средней степени 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 препаратом Милдрокард-Н. Препарат малотоксичен и не вызывает побочных эффектов, угрожающих жизни.
В случае пониженного артериального давления 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 в соответствии с системами органов и частотой возникновения MedDRA: часто (≥ 1/100 до < 1/10), редко (≥ 1/10 000 до < 1/1000).
Со стороны иммунной системы: часто – аллергические реакции; редко – повышенная чувствительность, включая аллергический дерматит, крапивницу, ангионевротический отек, анафилактические реакции до шока.
Со стороны психики: редко – возбуждение, чувство страха, навязчивые мысли, нарушения сна.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль; редко – парестезии, тремор, гипестезия, шум в ушах, вертиго, головокружение, нарушение походки, предобморочное состояние, обморок.
Со стороны сердца: редко – изменение ритма сердца, сердцебиение, тахикардия/синусовая тахикардия, фибрилляция предсердий, аритмия, ощущение дискомфорта в груди/боли в груди.
Со стороны кровеносной системы: редко – повышение/снижение артериального давления, гипертонический криз, гиперемия, бледность.
Со стороны органов дыхания, органов 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 привкус во рту), потеря аппетита, тошнота, рвота, метеоризм, диарея, боль в животе, сухость во рту, гиперсаливация.
Со стороны кожи и подкожной ткани: редко – высыпания, общие/макулезные/папулезные высыпания, зуд.
Со стороны скелетно-мышечной и сопутствующей системы: редко – боль в спине, мышечная слабость, мышечные спазмы.
Со стороны почек и мочевыделительной системы: редко – поллакиурия.
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.
Исследования: часто – дислипидемия, повышение уровня С-реактивного белка; редко – отклонения в электрокардиограмме (ЭКГ), ускорение работы сердца, эозинофилия.

Срок годности. 3 года.

Условия хранения.
Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

Несовместимость.
Неизвестна. Препарат не следует смешивать в одном шприце с другими лекарственными средствами.

Упаковка.
По 5 мл в ампулах полиэтиленовых № 10, № 20, № 50 в пачке из картона.

Категория отпуска. По рецепту.

Заявитель.
ООО «НИКО».

Производители.
ООО «НИКО».
ХОЛОПАК Ферпакунгстехник ГмбХ.

Местонахождение производителей и адрес места осуществления их деятельности.
Украина, 86123, Донецкая обл., г. Макеевка, ул. Таёжная, 1-1
Тел.: +38 (062) 341-46-41
E-mail office@nikopharm.com.ua

Банхофштрассе, 73453 Абтсгмюнд-Унтергрёнинген, Германия;
Банхофштрассе, 74429 Зульцбах-Лауфен, Германия.

Тел.: +49 7975 5296
E-mail:sales@holopack.de

Местонахождение заявителя.
Украина, 07850, Киевская обл., Бородянский р-н, пгт. Клавдиево-Тарасово, ул. Карла Маркса, 44 б.