


УТВЕРЖДАЮ  
Заместитель директора  
Департамента лекарственных  
средств и медицинских изделий  
Министерства здравоохранения  
Кыргызской Республики  
Бекбоев К.Т.   
«28» \_\_\_\_\_ 2021г.

## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### МИЛДРОНАТ®

**Торговое название**  
МИЛДРОНАТ®

**Международное непатентованное название**  
Мельдоний

**Лекарственная форма**  
Капсулы

**Описание**  
Твердые желатиновые капсулы белого цвета

**Состав**  
1 капсула содержит:  
*активное вещество* – 500 мг мельдония дигидрата;  
*вспомогательные вещества*: крахмал картофельный высушенный, кремния диоксид, кальция стеарат.  
*Капсула* (корпус и крышечка): титана диоксид (E 171), желатин.

**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 предшественником карнитина, структурным аналогом гамма-бутиробетаина (ГББ), в котором один атом 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 клеток, таким образом, препятствуя накоплению в клетках сильного детергента – активированных форм не окисленных жирных кислот. Таким образом, предотвращаются повреждения клеточных мембран.

При уменьшении концентрации карнитина в условиях ишемии задерживается  $\beta$ -оксидация жирных кислот и оптимизируется потребление кислорода в клетках, стимулируется



окисление глюкозы и возобновляется транспорт АТФ от мест его биосинтеза (митохондрии) до мест потребления (цитозоль). 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 понемногу увеличивается 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 переноса нейрональных сигналов – ГББ-ергическая система, которая обеспечивает перенос 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, а сам превращается в ГББ. Далее гидролизованная форма ГББ активно транспортируется в печень, почки и яичники, где превращается в карнитин. Соматические клетки в ответ 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 заменяя «медиатор» и способствуя приросту концентрации ГББ, приводит к 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 защитное действие на миокард (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. Лекарство проявляет выраженное антиаритмическое действие у больных с коронарной болезнью сердца (КБС) и экстрасистолами желудочков сердца, меньшее действие наблюдается у пациентов с суправентрикулярными экстрасистолами. Особо значима способность лекарства 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 следствии КБС и отмечена его способность повышать толерантность к физической нагрузке, 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 (II функционального класса NYHA). Под влиянием терапии мельдонием 59-78 % пациентов, у которых вначале была диагностирована сердечная недостаточность II функционального класса, были включены 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 эффектов.

#### *Влияние на ЦНС*

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

Лекарству присуще стимулирующее действие на ЦНС – повышение двигательной активности и физической выносливости, стимуляция поведенческих реакций, а также 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 в комплексной терапии острых и хронических нарушений мозгового кровообращения (ишемический инсульт, хроническая недостаточность мозгового кровообращения). Мельдоний нормализует тонус и сопротивляемость капилляров и артериол мозга, возобновляет их реактивность.

Изучено влияние мельдония на процесс реабилитации у пациентов с нарушениями неврологического характера (после перенесенных заболеваний кровеносных сосудов головного мозга, операций на головной мозг, травм, перенесенного клещевого энцефалита).

Результаты проверки терапевтической активности мельдония свидетельствуют о его дозозависимом позитивном действии на физическую выносливость и восстановление функциональной независимости в период выздоровления.

При анализе изменений отдельных и суммарных интеллектуальных функций после применения лекарства установлено позитивное 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 способствует устранению психических нарушений у пациента.

Мельдонию присуще позитивное влияние на функцию нервной системы уменьшать нарушения 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 разового перорального применения 25, 50, 100, 200, 400, 800 или 1500 мг мельдония максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{max}$ ) и площадь под кривой концентрация-время (AUC) возрастают пропорционально применяемой дозе. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови ( $t_{max}$ ) составляет 1-2 часа. При повторном применении равновесная концентрация в плазме достигается в течение 72-96



часов после применения первой дозы. Возможно накопление мельдония в плазме крови. Пища замедляет всасывание мельдония, не изменяя показатели  $C_{max}$  и AUC.

#### Распределение

Мельдоний из кровотока быстро распространяется в тканях. 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.

#### Биотрансформация

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

#### Выведение

В выведении мельдония и его метаболитов значительную роль играет почечная экскреция. Полупериод выведения мельдония ( $t_{1/2}$ ) составляет примерно 4 часа. При применении повторных доз полупериод выведения отличается.

#### Особые группы пациентов

##### *Пожилые люди*

Дозу мельдония следует уменьшить пожилым пациентам с нарушениями деятельности печени или почек, у которых повышена кажущаяся биодоступность (смотреть подпункт 4.2).

##### *Нарушения деятельности почек*

Пациентам с ослабленной деятельностью почек, у которых повышена кажущаяся биодоступность, следует уменьшать дозу мельдония. Неклинические исследования показали, что при пероральном применении крысам мельдоний в дозах 20, 100 и 500 мг/кг малотоксичен и не влияет на деятельность почек. 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 мельдоний в дозе, большей 100 мг/кг вызывает окрашивание 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.

##### *Педиатрическая популяция*

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

#### **Показания к применению**

В комплексной терапии:

- ишемической болезни сердца (стенокардия, инфаркт миокарда), хронической сердечной недостаточности и дисгормональной кардиомиопатии, а также в комплексной терапии острых и хронических нарушений кровоснабжения мозга (мозговые инсульты и цереброваскулярная недостаточность);
- гемофтальма и кровоизлияния в сетчатку различной этиологии, тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей, ретинопатии различной этиологии (диабетическая, гипертоническая);



- пониженной работоспособности; физического перенапряжения, в том числе у спортсменов;
- синдрома абстиненции при хроническом алкоголизме (в комбинации со специфической терапией алкоголизма).

### **Способ применения и дозировка**

Внутрь. Ввиду возможного развития возбуждающего эффекта рекомендуется применять в первой половине дня.

#### *Сердечно-сосудистые заболевания*

В составе комплексной терапии по 500-1000 мг (1-2 капсулы) в день, принимая всю дозу сразу или деля ее на 2 раза. Курс лечения – 4-6 недель.

Кардиалгия на фоне дисгормональной дистрофии миокарда – по 500 мг (1 капсула) в день. Курс лечения – 12 дней.

#### *Нарушение мозгового кровообращения*

Острая фаза – применяют инъекционную лекарственную форму препарата в течение 10 дней, далее переходят на прием внутрь по 500-1000 мг (1-2 капсулы) в день, принимая всю дозу сразу или деля ее на 2 раза. Общий курс лечения – 4-6 недель.

Хронические нарушения – по 500 мг (1 капсула) в день. Общий курс лечения – 4-6 недель.

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

#### *Сосудистая патология и дистрофические заболевания сетчатки*

Применяют инъекционную лекарственную форму препарата.

#### *Умственные и физические перегрузки, в том числе у спортсменов*

Взрослым по 500 мг (1 капсула) 2 раза в день. Курс лечения – 10-14 дней.

При необходимости лечение повторяют через 2-3 недели.

Спортсменам по 500-1000 мг (1-2 капсулы) 2 раза в день перед тренировками.

Продолжительность курса в подготовительном периоде – 14-21 день, в период соревнований – 10-14 дней.

#### *Хронический алкоголизм*

По 500 мг (1 капсула) 4 раза в день. Курс лечения – 7-10 дней.

#### *Пожилые пациенты*

Для пожилых пациентов с нарушением деятельности печени и/или почек возможно уменьшение дозы мельдония.

#### *Пациенты с нарушениями деятельности почек*

Так как препарат выводится из организма через почки, пациентам с нарушениями деятельности почек легкой и средней степени тяжести следует применять меньшую дозу мельдония.

#### *Пациенты с нарушениями деятельности печени*

Пациентам с нарушениями деятельности печени легкой – средней тяжести следует применять меньшую дозу мельдония.

#### *Педиатрическая популяция*

Применение противопоказано.

*Если Вы забыли принять очередную дозу, то немедленно примите лекарство, как только вспомните об этом. Если приближается время следующего приема лекарства, пропущенную дозу не принимайте. Продолжайте принимать лекарство в соответствии с рекомендацией врача и не удваивайте дозу.*



## **Побочное действие**

Далее перечисленные побочные действия классифицированы соответственно группам систем и органов; при указании частоты встречаемости используется следующая классификация: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), неизвестно (нельзя установить по имеющимся данным).

Побочные эффекты, которые наблюдались в клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде:

*со стороны иммунной системы*

часто: аллергические реакции;

редко: реакции гиперчувствительности, включая аллергический дерматит, крапивницу, ангионевротический отек, анафилактическую реакцию;

очень редко: анафилактические реакции;

*со стороны психики*

редко: возбуждение, чувство страха, навязчивые мысли, нарушения сна;

*со стороны нервной системы*

часто: головные боли;

редко: парестезии, озноб, гипестезия, шум в ушах, головокружение, нарушения походки, предобморочное состояние, обморок;

*со стороны сердца*

редко: 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 кожных покровов;

*со стороны органов дыхания, 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, тошнота, рвота, метеоризм, диарея, боли в животе, сухость во рту или гиперсаливация;

*со стороны метаболизма*

часто: дислипидемия, повышение уровня С-реактивного белка;

*со стороны кожи и подкожных тканей*

редко: высыпания, общие/макулезные/папулезные высыпания, зуд;

*со стороны скелетно-мышечной и сопутствующей системы*

редко: боли в спине, мышечная слабость, мышечные спазмы;

*со стороны почек и мочевыводящей 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*

редко: отклонение в электрокардиограмме, ускорение работы сердца, эозинофилия.

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.*



### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к мельдонию или к любому вспомогательному веществу препарата;
- повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухлях);
- тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность (нет достаточных данных о безопасности применения);
- период беременности и кормления грудью;
- детям в возрасте до 18 лет (безопасность применения не проверена).

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

### **Передозировка**

Не сообщалось о случаях передозировки мельдонием. Препарат малотоксичен и не вызывает угрожающих побочных эффектов.

*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. Гемодиализ не имеет существенного значения при передозировке мельдонием в связи с выраженным связыванием его с белками.

### **Меры предосторожности**

Для пациентов с легкими нарушениями или с нарушениями средней тяжести деятельности печени и/или почек в анамнезе при приеме препарата следует соблюдать осторожность (контроль функций печени и/или почек).

Нет достаточных данных о применении мельдония у детей.

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 во время беременности и кормления грудью*

#### *Беременность*

Для определения влияния мельдония на беременность, развитие эмбриона/плода, роды и послеродовое развитие исследований на животных не достаточно. Потенциальный риск для людей неизвестен, поэтому этот препарат нельзя применять в период беременности.

#### *Кормление грудью*

Доступные данные на 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.

*Способность влиять на реакции при действиях, требующих внимания*

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

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Мельдоний можно применять одновременно 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.



Необходимо иметь в виду, что 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 душевного и физического стресса).

При применении мельдония в комбинации с оротовой кислотой 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), и опосредованно воздействует на реакции окислительного стресса, вызванные АЗТ, приводящих к дисфункции митохондрий. Применение мельдония в комбинации с азидотимидином или другими препаратами для лечения СПИДа имеет положительное влияние при лечении приобретенного иммунодефицита (СПИД).

В исследованиях на животных, у самцов крыс с повышенным уровнем тироидных гормонов и основным метаболизмом, при внутрибрюшинном введении мельдония в дозе 150 мг/кг в течение 20 дней наблюдали нормализацию уровня тироксина и показателей метаболизма липидов.

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  $\alpha_2$  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.

Не применять капсулы мельдония 500 мг одновременно с другими препаратами, содержащими мельдоний, т. к. может увеличиться риск появления побочных эффектов.

*Если Вы принимаете или недавно принимали какие-либо другие лекарства, перед началом применения мельдония сообщите врачу.*

### **Условия и срок хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влажности.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения – 4 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия отпуска**

По рецепту.

### **Упаковка**

По 10 капсул в блистере.

По 2, 6 или 9 блистеров в пачке.



**Владелец регистрационного удостоверения и производитель**

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

Телефон: +371 67083205

Факс: +371 67083505

Электронная почта: [grindeks@grindeks.lv](mailto: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](mailto:grindex.kirgizia@gmail.com)