



ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ВАЗОПРО®

Торговое название препарата: Вазопро®

Действующее вещество (МНН): мельдоний

Лекарственная форма: раствор для инъекций

Состав:

1 мл раствора содержит:

активное вещество: мельдоний (метонат) 100 мг;

вспомогательное вещество: вода для инъекций.

Описание: прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему.

Код АТХ: C01EB22

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Мельдоний является предшественником карнитина, структурным аналогом гамма-бутиробетаина (ГББ), у которого один атом углерода замещен на атом азота. Его влияние на организм можно объяснить двояко.

1. Влияние на биосинтез карнитина.

Мельдоний, обратимо ингибируя гамма-бутиробетаин-гидроксилазу, снижает биосинтез карнитина и поэтому препятствует транспортировке длинноцепочечных жирных кислот через оболочки клеток, таким образом препятствуя накоплению в клетках сильного детергента - активированных форм недоокисленных жирных кислот. Таким образом, 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) до мест 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-синтаза, 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 действия мельдония является повышение толерантности к клеточной нагрузке (при изменении количества жирных кислот).

2. Функция медиатора в гипотетической ГББ-эргической системе.

Выдвинута гипотеза о том, что в организме существует система передачи нейрональных сигналов – ГББ-эргическая 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, 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 опять 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.

В исследованиях на животных установлено, что мельдоний положительно влияет на сократительную активность миокарда, ему присуща 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 глицерил тринитрата, который применяется. Препарат оказывает выраженное антиаритмическое действие у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и желудочковыми экстрасистолами, меньше действие наблюдается у пациентов с суправентрикулярными экстрасистолами.

Особенно важна способность препарата уменьшать потребление кислорода в состоянии покоя, что считается 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.

Во 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 объема выполненной работы пациентами с сердечной недостаточностью.

Проверена эффективность мельдония в случае сердечной недостаточности I-III функционального класса по классификации NYHA (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация) средней степени тяжести. Под влиянием терапии мельдония 59-78% пациентов, у которых в начале была диагностирована сердечная недостаточность II функционального класса, были включены в группу I функционального класса. Установлено, что применение мельдония улучшает инотропную функцию миокарда и повышает толерантность к физической нагрузке, улучшает качество жизни пациентов, не вызывая тяжелых побочных эффектов.

В случае тяжелой сердечной недостаточности мельдоний необходимо применять в сочетании с другими традиционными средствами терапии сердечной недостаточности.

Влияние на ЦНС.

В экспериментах на животных установлено антигипоксическое действие мельдония и воздействие 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 симпатoadреналовой 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 воздействии 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 восстанавливаемый 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 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 парезов, улучшение координации движений и вегетативных функций).

Фармакокинетика

Фармакокинетику изучали у здоровых добровольцев при применении мельдония внутривенно и перорально.

Всасывания

Биодоступность составляет 100%. Максимальная концентрация в плазме крови ($C_{\max}$) достигается сразу же после введения. После введения многократных доз максимальная концентрация достигает $25,5 \pm 3,63$ 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 с 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.

Метаболизм

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

Выведение

В выведении мельдония и его метаболитов из организма имеет значение почечная экскреция. После однократного применения мельдония в дозировке 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 которого увеличивается почечный клиренс карнитина. Отсутствует прямое воздействие 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 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 функции печени у людей после применения больших доз 400-800 мг не наблюдалось. Нельзя исключить возможную инфильтрацию жиров в клетки печени.

Показания к применению

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

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

Доза составляет 500-1000 мг (5-10 мл) в сутки, дозу вводить за 1 раз или распределяя ее на 2 приема. Продолжительность лечения обычно составляет 10-14 дней, после чего лечение продолжают пероральной лекарственной формой. Длительность курса лечения – 4-6 недель. Курс лечения можно повторять 2-3 раза в год.

Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста с нарушениями функций печени и/или почек возможно уменьшение дозы мельдония.

Пациенты с нарушениями функций почек

Поскольку препарат выводится организмом через почки, пациентам с нарушениями функций почек от легкой до средней степени следует применять меньшую дозу мельдония.

Пациенты с нарушениями функций 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, поэтому применение препарата этой категории пациентов противопоказано.

Побочные действия

Побочные эффекты классифицированы в соответствии с системами органов и частотой возникновения согласно MedDRA: часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$).

Побочные эффекты, наблюдавшиеся в клинических исследованиях и во время постмаркетингового периода:

Со стороны иммунной системы	
Часто	Аллергические реакции *
Редко	Повышенная чувствительность, включая аллергический дерматит, крапивница, ангионевротический отек, анафилактические реакции вплоть 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/боль в груди
Со стороны кровеносной системы	
Редко	Повышение/понижение артериального давления, гипертонический криз, гиперемия, бледность
Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	
Часто	Инфекции дыхательных путей
Редко	Воспаление в горле, кашель, одышка, 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 или гиперсаливация
Со стороны кожи и подкожной ткани	
Редко	Сыпь, общие/макулезно/папулезные высыпания, зуд
Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани	
Редко	Боль в спине, мышечная слабость, мышечные спазмы
Со стороны почек и мочевыводящей системы	
Редко	Поллакиурия
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Редко	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 *

* Побочные эффекты, наблюдавшиеся в ранее проведенных неконтролируемых клинических испытаниях мельдония.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к мельдонию и/или к какому-либо из вспомогательных веществ препарата.

- Повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухлях).
- Тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность (нет достаточных данных о безопасности применения).

Лекарственные взаимодействия

Мельдоний можно применять вместе с нитратами пролонгированного действия и другими антиангинальными средствами (стабильная стенокардия напряжения), 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 глицерил тринитрат, нифедипин, бета-адреноблокаторы, 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 позитивное влияние при лечении приобретенного иммунодефицита (СПИД).

В тесте потери рефлекса равновесия, вызванной этанолом, мельдоний уменьшал длительность сна. Во время судорог, вызванных пентилентетразолом, установлено выраженное противосудорожное действие мельдония. В свою очередь, при применении перед терапией мельдонием альфа2-адреноблокатора йохимбина в дозе 2 мг/кг и ингибитора синтазы оксида азота (COA) 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 имеет защитное действие в случае кардиотоксичности, вызванной индинавиром, и нейротоксическое действие, вызванное эфавирензом.

Не применять вместе с другими препаратами, содержащими мельдоний, поскольку может увеличиваться риск возникновения побочных реакций.

Особые указания

Пациентам с нарушениями функции печени и/или почек легкой или средней степени в анамнезе при применении препарата необходимо придерживаться осторожности (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 людей неизвестен, поэтому мельдоний в период беременности противопоказан.

Кормление грудью

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

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами

Исследований для оценки влияния на способность управлять транспортом и обслуживать механизмы не проводили.

Передозировка

Не сообщалось о случаях передозировки мельдония. Препарат малотоксичный и не вызывает угрожающих побочных эффектов.

При сниженном артериальном давлении 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.

Форма выпуска

По 5 мл в ампуле. По 10 ампул вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке с гофрированными вкладками.

По 5 мл в ампуле. По 5 ампул в блистере. По 2 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25°C. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

АО «Фармак». Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 63.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 74.

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

Представительство АО «Фармак» в Узбекистане.

100170 Республика Узбекистан, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Зиелилар 12а, 1/2

e-mail: info@farmak.ua

Тел.: +998 (71) 235-77-13