

Гипоксия как универсальный патофизиологический феномен в кардионеврологии: возможности фармакологической коррекции и профилактики



С.Г. Бурчинский

Цереброваскулярная патология (ЦВП) в настоящее время рассматривается как одна из ведущих медико-социальных проблем современного общества. Это определяется тем, что сосудистые заболевания головного мозга служат важнейшей причиной заболеваемости и смерти населения не только в Украине, но и во всех развитых странах мира. И хотя традиционно основное внимание в ангионеврологии уделяется острым формам патологии (в частности, инсультам), следует помнить, что подавляющее большинство (до 90%) сосудистых заболеваний головного мозга относятся к хроническим нарушениям мозгового кровообращения или хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) – дисциркуляторной энцефалопатии, сосудистой деменции и другим (более редким) формам ЦВП [13, 21].

Ведущей причиной развития всех форм ХИГМ, по современным представлениям, является артериальная гипертензия в сочетании с атеросклеротическим поражением сосудов [18, 28]. Хронически повышенное артериальное давление провоцирует структурные изменения в сосудистой стенке и органах-мишенях, которые способствуют развитию и прогрессированию атеросклероза, а также сердечно-сосудистых заболеваний (в частности, ЦВП). Особое место при этом занимают нарушения микроциркуляции, связанные с поражением мелких сосудов – артериол и капилляров; такие нарушения вызывают сбои в системе транспортировки кислорода в нейроны и дисфункцию биоэнергетических процессов. Также необходимо помнить, что патогенез поражений сосудов центральной нервной системы (ЦНС) и дистрофически-деструктивных изменений в нейронах накладывается на возрастные нарушения кровоснабжения и метаболизма мозга, в связи с чем ХИГМ может рассматриваться как характерная возрастзависимая патология. С возрастом отмечаются проявления деформации артериальных петель в мелких сосудах поверхности мозга, происходит их размыкание, развивается атрофия мелких соединительных артерий, что приводит к ограничению возможностей ауторегуляции мозгового кровотока [14]. При присоединении поражений сосудистой стенки атеросклеротического и/или гипертензивного генеза указанные изменения резко прогрессируют, манифестируя в виде соответствующей клинической картины. Здесь также следует подчеркнуть, что феномен гипоксии особенно характерен для самых различных заболеваний именно в пожилом и старческом возрасте, когда резко снижаются адаптационно-компенсаторные резервы не только ЦНС и сердечно-сосудистой системы, но и организма в целом [20].

Таким образом, именно ишемию и обусловленную ей гипоксию можно рассматривать как универсальный патофизиологический механизм развития практически всех основных форм патологии в кардионеврологии.

Здесь необходимо сделать небольшое отступление. В последние годы наряду с фармакотерапией особое значение приобретает стратегия фармакопрофилактики, направленная не на устранение уже развившихся и клинически манифестировавших патологических изменений, а на их предупреждение на максимально ранних стадиях нарушений регуляции метаболизма на молекулярно-генетическом и биохимическом уровнях функционирования клеток.

Итак, что же следует понимать сегодня под фармакопрофилактикой? Наиболее применимым в аспекте клинической практики необходимо признать такое определение данной стратегии: «Фармакопрофилактика – это направленное длительное применение лекарственного средства с целью защиты организма от постоянно действующего патологического фактора (физической, химической, биологической или социальной природы) либо предупреждения или торможения возрастных изменений, способных привести

к развитию конкретных заболеваний» [3]. Именно такое понятие фармакопрофилактики открывает перспективы максимально широкого применения упомянутой стратегии в практической медицине.

Особенно актуальной данная проблема представляется с точки зрения предупреждения нарушений центральных механизмов адаптации организма к повреждающим факторам различной природы.

Цереброваскулярные расстройства возникают в результате:

- возрастных изменений структуры и функции мозга;
- влияния хронического стресса;
- воздействия собственно патологического фактора (ишемия).

Длительное время эти изменения могут не проявляться в виде конкретной нозологической формы, т. е. организм пребывает в состоянии «предболезни», он вынужден действовать в «аварийном режиме», что в итоге приводит к срыву адаптации и развитию конкретной формы ЦВП. Именно на этапе «предболезни» фармакологическое воздействие может быть максимально эффективным, о чем подробнее будет сказано ниже.

Возвращаясь к проблеме ишемии головного мозга, прежде всего необходимо отметить, что фактор гипоксии и ее роли в развитии патологии органов и систем непосредственно и исключительно тесно сопряжены с проблемой энергообеспечения и энергодифицита клеточных структур, причем как головного мозга, так и всех внутренних органов [11, 23]. Врачи терапевтического профиля нередко недооценивают роль центральных нейрометаболических изменений, являющихся основой последующего развития не только всех форм кардионеврологической, но и психосоматической патологии, а также важнейшим компонентом целого ряда ургентных состояний (инсульт, инфаркт миокарда, острые воспалительные заболевания, коматозные состояния и т. д.). Поэтому нейрометаболическая цитопротекция является фундаментальным элементом фармакотерапевтических стратегий при значительном числе заболеваний не только в кардионеврологической, но и в общемедицинской, эндокринологической практике, при инфекционных болезнях и др.

В связи с этим целесообразно коротко остановиться на некоторых биохимических аспектах развития упомянутого энергодифицита.

Энергия, расходуемая на процессы жизнеобеспечения, образуется в рамках промежуточного обмена веществ, участниками которого являются аминокислоты, жиры и углеводы. Их взаимное превращение обеспечивает постоянство пула макроэргических соединений (АТФ, АДФ), расходуемых клетками и поддерживающего нормальную функцию органов. Участники биотрансформации веществ в процессе их окисления – ферменты, которые содержат специальные функциональные группы (например, коферменты деhydroгеназ), предназначенные для ускоренного переноса атомов, радикалов, протонов и других компонентов с одного субстрата

на другой. К основным из них относятся пиримидин-нуклеотиды (НАД, НАДФ), флавиновые коферменты (ФАД, ФМН), липоевая кислота, убихинон (кофермент Q), группа гема (окислительно-восстановительный кофактор в дыхательной цепи). Замедление скорости переноса атомов либо функциональных групп, вызванное недостатком кислорода или избыточным накоплением ионов (например, H_2 , Na^+ и др.) либо поглощением переносчиков ядами, сопровождается снижением скорости метаболических реакций и нарушением кругооборота метаболических циклов, что приводит к энергетическому голоданию клеток и, соответственно, к нарушениям деятельности функциональных систем. Упомянутые переносчики кислорода также участвуют в обеспечении функции клеточных мембран, в частности в их поляризации, необходимой для трансмембранного транспорта веществ. При гипоксии прогрессивное изменение поляризации клеточных мембран приводит к преобразованию их конформации с последующим развитием деструктивных цитотоксических процессов в результате нарушений транспорта ионов и жирных кислот [27].

Механизмы повреждения мозга и сердечно-сосудистой системы при ишемии и гипоксии характеризуются определенной временной последовательностью. В многочисленных экспериментальных исследованиях, проведенных с использованием различных моделей как *in vitro*, так и *in vivo*, установлено, что процесс ишемии сопровождается быстрым истощением макроэргических фосфатов, нарушениями энергозависимого ионного транспорта с развитием внутриклеточного лактацидоза и деполяризации нейронов, а также глиии либо кардиомиоцитов, избыточным накоплением возбуждающих аминокислот, оказывающих нейротоксическое действие, лавинообразным поступлением ионов кальция внутрь клетки, образованием вторичных мессенджеров инозитолфосфатного ряда, накоплением активных форм кислорода, индуцирующих распад нуклеиновых кислот, белков и фосфолипидов [10, 30]. Пусковым механизмом повреждения клеток при ишемии являются нарушения структуры и функции мембран и энергетического обмена, приводящие к снижению содержания АТФ и креатинфосфата, накоплению органического фосфата. Ограничение поступления в ткань мозга и/или миокарда кислорода и глюкозы наряду с возникающим вследствие этого дефицитом макроэргических фосфатов вызывает разобщение окислительного фосфорилирования, активацию анаэробного гликолиза и развитие лактацидоза. Переход на анаэробный гликолиз и нарастание лактацидоза могут индуцировать цепь каскадных патобиохимических реакций, лежащих в основе необратимого повреждения клеток, поэтому нормализацию процессов аэробного гликолиза следует рассматривать как важную стратегию цитопротекции при гипоксическом синдроме [5].

В связи с этим необходимо кратко остановиться на основном биохимическом механизме обеспечения энергетических

процессов в организме – на цикле Кребса (или цикле трикарбоновых кислот).

Цикл Кребса – это главный процесс, обеспечивающий тканевое дыхание с участием кислорода. Энергия, выделяющаяся в ходе превращений лимонной кислоты, сопровождается образованием молекул ферментов тканевого дыхания – НАДН, ФАДН, а также АТФ – основного энергетического субстрата клетки.

Хотя в ходе одного оборота цикла Кребса непосредственно образуется лишь одна молекула АТФ, четыре окислительных реакции цикла Кребса обеспечивают дыхательную цепь необходимым числом электронов (через НАДН и ФАДН), чем определяют образование значительного количества АТФ в ходе реакций окислительного фосфорилирования. В этом процессе ведущую роль играют ферменты гексокиназы и пируватдегидрогеназы, являющиеся ключевыми звеньями в реакциях биосинтеза макроэргических соединений.

При ишемии, а также при старении и хроническом стрессе отмечается истощение компенсаторно-приспособительных механизмов, обеспечивающих функционирование цикла Кребса и биоэнергетику клеток, т. е. происходит срыв адаптации, приводящий к:

- изменению структурно-функциональных свойств клеточных мембран;
- нарушению функций митохондрий;
- ионному дисбалансу.

Все упомянутые нарушения служат основой развития феномена цитотоксичности с последующим формированием реакций апоптоза и гибели клеток [19].

Таким образом, необходимость выбора адекватного инструмента комплексной одномоментной патогенетической коррекции действия фактора ишемии на ЦНС и сердечно-сосудистую систему не вызывает сомнения. С этой целью используются самые различные лекарственные препараты (антиагреганты, тромболитики, нейропротекторы, ноотропы, вазотропы, ангиопротекторы, нейротрофические факторы и др.) [1, 2, 4]. Вместе с тем важнейшей задачей подобной терапии следует считать максимально возможное ограничение полипрагмазии, т. е. желательное использование лекарственных средств с комплексным, многосторонним нейрометаболическим механизмом действия, способных эффективно влиять на разные звенья ишемического каскада. Такое средство должно (по возможности) обладать следующими эффектами: стимуляция накопления АТФ в нейронах, транспорта кислорода как из крови в нейроны, так и на внутринейрональном уровне; активация транспорта, утилизации глюкозы и дыхательной цепи митохондрий; антиоксидантное действие. При этом особого внимания заслуживают два ключевых механизма развития гипоксического синдрома, которые весьма сложно поддаются коррекции подавляющим большинством лекарственных средств цитопротекторного типа действия: влияние на мембранный транспорт жирных кислот и на реакции аэробного гликолиза. Кратко значение воздействия на данные механизмы можно объяснить так: при ишемии и гипоксии одним из ведущих компонентов повреждающего воздействия на клетку считается повышение транспорта жирных кислот через клеточную мембрану, увеличение содержания свободного карнитина

и активация карнитинозависимого окисления жирных кислот [10, 29]. Результатом этого является усиление процессов свободно-радикального окисления, приводящего к повреждению мембран (прежде всего митохондриальных), их деструкции и нейродегенерации. Важно отметить, что при активации биосинтеза карнитина ускоряется транспорт именно длинноцепочечных жирных кислот через мембраны митохондрий. Упомянутые жирные кислоты оказывают в условиях ишемии токсическое воздействие на митохондрии, т. е. на основное звено регуляции энергетического метаболизма [17]. Поэтому важной целью фармакологического воздействия в описанных условиях следует признать ограничение окисления жирных кислот и перевод энергообеспечения клеток на окисление глюкозы, так как данный процесс требует меньшего количества кислорода и может рассматриваться как максимально физиологический в состоянии гипоксии [30].

Вместе с тем описанный механизм имеет только опосредованное отношение к деятельности ЦНС, поскольку реализуется прежде всего на уровне миокарда, где энергообеспечение клеток за счет карнитинозависимого окисления жирных кислот является ведущим в условиях ишемии [10]. Однако не следует недооценивать его роли в патогенезе ЦВП, тесно сопряженном с нарушениями функциональной активности миокарда и сердечно-сосудистой системы в целом, в т. ч. и с развитием атеросклеротических процессов.

Непосредственно с церебральной ишемией связан следующий биохимический фактор, приобретающий ключевое значение при обострении применения препаратов – корректоров гипоксических состояний уже в ангионеврологии.

В условиях гипоксии резко снижается активность ведущих ферментов цикла Кребса – гекоксикиназы и пируватдегидрогеназы. Пируватдегидрогеназа непосредственно стимулирует гликолиз, а гекоксикиназа позволяет обеспечить вовлечение наряду с глюкозой других гекозов в цикл Кребса как важных источников энергетического обеспечения клеток в условиях ишемии. Так как именно гекоксикиназа в значительной степени определяет скорость процесса гликолиза, то активация и экспрессия данного фермента обеспечивают интенсификацию утилизации глюкозы для синтеза АТФ в ЦНС [6]. Поэтому направленная активация указанных ферментов не только способствует сохранению на должном уровне реакций аэробного гликолиза, но и препятствует накоплению в ткани головного мозга лактата и развитию реакций лактацидоза – одного из ведущих звеньев ишемического каскада и фактора повреждения нейронов.

Сегодня в клинической нейро- и кардиофармакологии имеется, по сути, только один лекарственный препарат, непосредственно и целенаправленно влияющий на описанные базовые механизмы развития гипоксического синдрома и позволяющий проводить патогенетически обоснованную коррекцию ведущих звеньев ишемического каскада. Речь идет о препарате мельдоний.

Мельдоний (структурный аналог гамма-бутиробетаина – ГББ) является средством с уникальным комплексным механизмом действия на метаболические процессы в клетках (нейронах и кардиомиоцитах) и регуляцию сосудистого тонуса, принципиально отличающимся от других препаратов цитопротекторного, ноотропного и вазотропного типа действия.

Метаболические эффекты мельдония определяются прежде всего его влиянием на окисление жирных кислот и биосинтез карнитина. Как известно, ГББ представляет собой физиологически активное вещество – предшественник карнитина в цепи метаболизма жирных кислот [8]. Исходя из своей химической структуры, мельдоний является обратимым блоком гамма-бутиробетаингидроксилазы – основного фермента в цепи биосинтеза карнитина. Под влиянием данного препарата снижается как биосинтез карнитина, так и осуществляемый с помощью последнего транспорт длинноцепочечных жирных кислот [10, 25]. При этом мельдоний не влияет на транспорт короткоцепочечных жирных кислот, необходимых для поддержания физиологического уровня тканевого дыхания. В результате реализации описанных

эффектов происходит переключение энергетического метаболизма клеток (прежде всего кардиомиоцитов) на гликолитический путь, который является намного более экономным и эффективным в условиях гипоксии, что способствует существенному повышению адаптивно-компенсаторного потенциала клеточных структур миокарда в целом (в т. ч. и при ишемическом повреждении) [10].

Уже при анализе первого из основных механизмов действия мельдония становится ясной адаптационная направленность его фармакологических эффектов, т. е. активация наиболее оптимальных биоэнергетических реакций в условиях гипоксии.

Второй фундаментальный механизм действия мельдония, играющий особую роль именно в ЦНС, связан с «точечной» (направленной) активацией базовых ферментов цикла Кребса, обеспечивающих полноценное тканевое дыхание в нейронах (уже упомянутых пируватдегидрогеназы и гекоксикиназы). Результатом вышеуказанного действия служит уменьшение концентрации лактата в тканях и соотношения ацетил-КоА/КоА, а также повышение концентрации АТФ. Так реализуется возможность эффективной фармакопрофилактики последующего повреждающего действия гипоксии на клеточные структуры и развитие реакций апоптоза.

Наконец, особого внимания заслуживает влияние мельдония на биосинтез оксида азота (NO). Под влиянием препарата, в частности, повышается концентрация ГББ в головном мозге, который обладает способностью индуцировать биосинтез NO за счет структурного сходства ГББ и ацетилхолина [24], причем эта индукция проявляется исключительно селективно – только в пределах ишемизированной зоны, не затрагивая неповрежденные участки, т. е. при применении мельдония отсутствует риск развития «феномена обкрадывания». Известно, что NO обладает мощным антиоксидантным (связывание свободных радикалов) и вазодилатирующим (ослабление проявления сосудистого спазма, в т. ч. и в сосудах головного мозга, уменьшение ишемии, периваскулярного отека и т. д.) действием [22].

Важно отметить, что в отличие от подавляющего большинства цитопротекторов мельдоний в условиях ишемии характеризуется максимальной селективностью действия; наличием регуляторного влияния на функцию основных «энергогенераторов» клеток – митохондрий и обеспечением профилактики развития митохондриальной дисфункции; максимальной физиологичностью действия на клетки миокарда и ЦНС в целом. Поэтому в данной ситуации мельдоний можно рассматривать не только как препарат с направленным нейрометаболическим действием, но и как нейрорегулятор и нейроадаптоген.

В этом ключе особого упоминания заслуживает возможность осуществления с помощью мельдония стратегии фармакологического прекодиционирования – повышения устойчивости тканей миокарда и головного мозга к ишемии и гипоксии путем достижения своеобразного «тренировочного» эффекта, а также к развитию патологических изменений, вызываемых гипоксией, с помощью периодических краткосрочных курсов того или иного препарата [12, 15].

Сегодня для реализации данной стратегии используются с переменным успехом препараты из различных фармакологических групп, однако многие из них (средства для ингибирования наркотика, опытные анальгетики, активаторы калиевых каналов, ингибиторы транскрипционных факторов и др.), показавшие свою эффективность в экспериментальных условиях, оказались малопригодными для клинической практики (прежде всего в силу своей токсичности).

При этом именно для мельдония доказана возможность последовательного повышения устойчивости митохондриальных структур кардиомиоцитов и нейронов к окислительному стрессу, а также активации биосинтеза NO при регулярных краткосрочных курсах применения, что позволяет

рассматривать его как эффективный инструмент фармакологического прекодиционирования [9].

Таким образом, с помощью мельдония достигается не только фармакотерапевтическое, но и фармакопрофилактическое действие в отношении регулярно повторяющихся эпизодов ишемии миокарда и/или ЦНС, что особенно актуально в пожилом и старческом возрасте при снижении способности пораженной атеросклерозом сосудистой стенки адекватно реагировать на реакции вазоконстрикции.

Вышеописанные механизмы цитопротекторного действия мельдония нашли свое отражение в клинической практике; его эффективность при различных формах ишемических поражений миокарда и ЦНС (как острых, так и хронических) подробно описана в исчерпывающих публикациях [5, 7, 10, 17, 26]. С точки зрения кардионеврологии особого упоминания заслуживают такие эффекты данного средства, как ослабление проявлений когнитивных нарушений (улучшение оперативной памяти, внимания, концентрации), цефалгического и астенического синдромов, нормализация психоэмоционального баланса, реологических свойств крови и гемодинамических параметров, уменьшение частоты и выраженности приступов стенокардии, нормализация ЭЭГ (уменьшение депрессии сегмента ST). Также важно подчеркнуть, что эффекты мельдония в отношении ЦНС проявляются не только на уровне клинической симптоматики, но и визуализируются путем КТ/МРТ (в частности, усиление перфузии как в коре, так и в белом веществе мозга обоих полушарий). В целом результаты терапии мельдонием непосредственно способствуют повышению качества жизни пациентов, их социальной активности, что сегодня рассматривается как один из важнейших критериев оценки эффективности фармакотерапии.

Отсутствие необходимости титрования дозы, особого дозового режима для лиц пожилого и старческого возраста также способствует максимальному достижению комплаенса

в процессе терапии. Лечение мельдонием отличается весьма благоприятными характеристиками безопасности и хорошей переносимостью. Из побочных эффектов изредка отмечаются аллергические реакции (кожная сыпь, эритема, отечность), возбуждение, тахикардия, диспепсические реакции; серьезных побочных эффектов не наблюдалось.

Среди препаратов мельдония на фармацевтическом рынке Украины особого внимания заслуживает препарат **Метамакс** («Фармацевтическая фирма «Дарница») в форме капсул по 250 мг мельдония и раствора для инъекций (ампулы по 5 мл; 1 мл = 100 мг мельдония). Подобное сочетание дозовых форм позволяет максимально индивидуализировать лечение в зависимости от диагноза, анамнеза, состояния больного, особенностей сопутствующей фармакотерапии; эффективно комбинировать различные дозовые режимы и схемы; обеспечивать комплаенс в процессе лечения.

Метамакс выпускается в полном соответствии с европейскими критериями качества и одновременно является одним из наиболее доступных препаратов мельдония в Украине. Свидетельством этому служит то, что **Метамакс** является наиболее широко назначаемым препаратом мельдония в отечественной медицинской практике; это подтверждает его популярность среди клиницистов различного профиля.

Применение мельдония (Метамакса) является заметным шагом в прогрессе цитопротекторной фармакотерапии и фармакопрофилактики в современной клинической медицине. Несмотря на постоянное появление новых лекарственных средств метаболического типа действия в мировой и отечественной лечебной практике, мельдоний продолжает занимать лидирующие позиции в комплексной терапии основных клинических форм ишемического поражения органов и тканей.

Список литературы находится в редакции. 3

МЕТАМАКС
Meldonium

ДАРНИЦА

Відновлює енергозабезпечення клітин в умовах ішемії та підвищеного навантаження¹

Розширює рухові та когнітивні можливості хворого¹

Збільшує виживання клітин в умовах ішемії та сповільнює процеси ремоделювання²

“МЕТАМАКСимальний” заряд для максимального серця та нейро результату!

¹ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу МЕТАМАКС
²М.Е. СТАЦЕНКО, Н.Н. ШИЛІНА, С.В. ТУРКИНА. Применение мельдония в комплексном лечении больных с сердечной недостаточностью в раннем постинфарктном периоде. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ 4, 2014
³Визначено торговельні назви

Дієчні речовини: 3-(2,2-триметилгдразанілі) пропілму дігідрат. **Фармакологічні властивості.** Ішемічна хвороба серця (стабільна стенокардія навантаження). Аналіз клінічних даних про тривале застосування мельдонію при лікуванні стабільної стенокардії навантаження показав, що препарат зменшує частоту та інтенсивність нападів стенокардії, а також кількість гідролітичних речовин, що застосовуються. Препарат проявляє виражену антагоністичну дію у хворих із ішемічною хворобою серця (ІХС) та शुुночовими екстрасистолами, менша діє спостерігається у пацієнтів із суправентрикулярними екстрасистолами. **Хронічна серцева недостатність.** У відносно багатьох клінічних дослідженнях аналізувалося роль мельдонію при лікуванні хронічної серцевої недостатності у результаті ІХС та відзначається збільшення толерантності до фізичного навантаження, а також об'єму виконаної роботи пацієнтами із серцевою недостатністю. Встановлено, що застосування мельдонію покращує інотропну функцію міокарда та збільшує толерантність до фізичного навантаження, покращує якість життя пацієнтів, не спричиняючи тяжких побічних ефектів. **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 ішемічного осередку, підвищує міцність нейронів в умовах гіпоксії. Препарат протямляє стимуляцію дії на ЦНС – підвищення рухової активності та фізичної витривалості, стимуляцію поведінкових реакцій, а також антистресову дію – стимуляцію симпатoadrenalocortical системи, наклінення катехоламінів у головному мозку та надниркових залозах, захист внутрішніх органів від змін, які спричинені стресом. **Показання.** У комплексній терапії наступних 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, – зникаюча працездатність, фізичне та психоеміційне перенапруження; – у період одужання після цереброваскулярних порушень, травми голови та енцефаліту. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до мельдонію та/або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; підвищення внутрішньоочерного тиску (при порушенні венозного відтоку, внутрішньо-черепних пухлинах); тяжка печінкова та/або ниркова недостатність (немає достатніх даних про безпеку застосування). Спосіб застосування та дози. Доза становить 500 мг – 1000 мг (5-10 мл) на добу, дозу вводять за один раз або розподіляють її на 2 дози. Максимальна добова доза становить 1000 мг. **Діти.** Відсутні дані про безпеку та ефективність застосування мельдонію дітям віком до 18 років, тому застосування мельдонію цієї категорії пацієнтів протипоказане. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: головні болю, парестезія, тремор, гіпестезія, шум у вухах, запаморочення, порушення коду, передермотогенний стан, нудота, вертільо. З боку серця: серцебиття, тахикардія/синусова тахикардія, фібриляція передсердь, аритмія, відчуття дискмфорт у грудях/болу у грудях, зміна ритму серця. **Категорія відпуску.** За рецептом. Інформація наведена в скороченому вигляді, повну інформацію викладено в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ВИКЛЮЧО НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СІМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13. www.darnitsa.ua