

М.И. Лутай, д.м.н., профессор, А.Ф. Лысенко, к.м.н., ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Триметазидин*: метаболическая терапия стабильной стенокардии

Дисбаланс между коронарным кровотоком и метаболическими потребностями сердечной мышцы – классическая причина ишемии и ее клинических проявлений (стенокардии). Современные медикаментозные средства для устранения / предупреждения ишемии миокарда условно можно разделить на две группы.

Большинство антиангинальных препаратов, включая традиционные (β -адреноблокаторы – ББ, блокаторы кальциевых каналов – БКК, нитраты), воздействуют на гемодинамические параметры, определяющие потребность миокарда в кислороде (частоту сердечных сокращений (ЧСС), сократимость миокарда, пред- и постнагрузку) и/или коронарный кровоток.

Принципиально иной механизм отличает метаболические антиангинальные средства. Эти препараты способны оптимизировать энергетическое обеспечение миокарда за счет непосредственного влияния на метаболизм энергии в кардиомиоците. Для нормального функционирования сердца человека необходимо около 5–6 кг АТФ в сутки. Первичным материалом для синтеза АТФ являются свободные жирные кислоты (СЖК) и глюкоза. При достаточном кислородном обеспечении основным источником энергии в миокарде является окисление СЖК (60–80%). Следует отметить, что по сравнению с глюкозой окисление СЖК – более затратный путь синтеза энергии, при котором для образования эквивалентного количества АТФ требуется на 10–30% больше кислорода. Синтез энергосодержащих молекул происходит в митохондриях, куда СЖК проникают путем активного транспорта, в результате их β -окисления образуются ацетил-КоА (ацетил-КоА).

Приблизительно 20–40% АТФ в кардиомиоците вырабатывается путем окисления глюкозы. При этом глюкоза преобразуется в пируват (пирувиноградную кислоту). Дальнейшее окисление глюкозы возможно двумя путями: аэробный гликолиз – с участием кислорода; анаэробный – без кислорода.

Таким образом, в аэробных условиях независимо от исходного энергетического субстрата и СЖК, и глюкоза преобразуются в ацетил-КоА. Затем сложная полиферментная система, расположенная на внутренней мембране митохондрий, обеспечивает цикл последовательных химических реакций (цикл Кребса), в результате которых из ацетил-КоА синтезируется АТФ.

Анаэробный гликолиз – это реакция превращения пирувата в молочную кислоту (лактат) под влиянием лактатдегидрогеназы (ЛДГ) с образованием небольшого количества АТФ и воды. Процесс анаэробного гликолиза происходит в цитозоле клетки, т.е. вне митохондрий, и, как свидетельствует название, не требует участия кислорода. В нормальных аэробных условиях эта реакция обратима, под влиянием той же ЛДГ лактат восстанавливается в пируват. Образующаяся молочная кислота выступает в качестве своеобразного «запаса» для синтеза энергии путем аэробного гликолиза. В норме таким путем синтезируется до 10% АТФ.

АТФ используется клеткой для обеспечения всех энергозависимых процессов, включая сокращение и расслабление (требует до 70% АТФ), работу ионных каналов, синтетическую функцию и т.д. Синтез достаточного количества АТФ требует соответствующего количества молекул ацетил-КоА. Уменьшение внутриклеточной концентрации или нарушение метаболизма одного из основных источников для синтеза ацетил КоА (СЖК или глюкозы) сопровождается компенсаторной активацией систем для преобразования другого. Ишемия миокарда характеризуется изменениями энергообразования, связанного как с обменом СЖК, так и с гликолизом. Умеренная ишемия миокарда со снижением коронарной перфузии на 30–60% (такая картина характерна для больных стабильной стенокардией) сопровождается активацией захвата глюкозы из крови и ее образованием из гликогена. Параллельно возрастает скорость превращения пирувата в лактат. Усиление анаэробного гликолиза частично

компенсирует дефицит АТФ, но этот процесс сопровождается выраженными нарушениями клеточного гомеостаза. В кардиомиоцитах накапливается лактат, повышается концентрация водородных ионов, что вызывает нарушение функции ионных каналов и приводит к избытку Na^+ , а затем Ca^{2+} . В результате в зоне ишемии нарушаются процессы сокращения и расслабления миофибрилл (ишемическая контрактура), возникает электрическая нестабильность миокарда (проаритмогенная активность). Избыток ионов Ca^{2+} повышает активность ферментов фосфолипаз, повреждающих клеточные мембраны. Несмотря на активацию поглощения глюкозы кардиомиоцитами, стимуляция аэробного гликолиза в условиях ишемии не происходит. Это обусловлено тем, что в митохондриях продолжает доминировать окисление СЖК с образованием ацетил-КоА. Избыток ацетил-КоА и его метаболитов по механизму обратной связи тормозит аэробный гликолиз (т.е. превращение пирувата в ацетил-КоА). Таким образом, ишемия миокарда формирует парадоксальную ситуацию: несмотря на выраженный недостаток кислорода, в кардиомиоцитах преобладает менее экономный путь энергообеспечения – окисление СЖК. Нарушения синтеза АТФ сопровождаются увеличением количества свободнорадикальных форм кислорода, что запускает процессы перекисного окисления липидов, и повреждением мембранных структур, нарушением функции ионных каналов, ферментных систем. Результатом перечисленных нарушений является угнетение митохондриальной креатинкиназы, фермента обеспечивающего транспорт синтезированной АТФ в цитозоль клетки. Высокая концентрация СЖК после восстановления коронарного кровотока, особенно на фоне выраженной ишемии, способствует блокаде пируватдегидрогеназного комплекса, в результате чего основная масса АТФ (более 90%) синтезируется за счет окисления СЖК. Резкое несоответствие между окислением глюкозы и СЖК в ишемизированной зоне считается основной причиной реперфузионного повреждения миокарда и возникновения опасных аритмий. Это явление впервые описали в 1977 г. Bulkely и Hutchins. Они сообщили о «парадоксальном повреждении миокарда» у больных ($n=58$) после успешной реваскуляризации миокарда путем аортокоронарного шунтирования (АКШ). В дальнейшем было установлено, что его возникновение и прогрессирование действительно связаны с образованием реактивных радикалов кислорода (O_2 , OH , H_2O_2) в ответ на реперфузию ишемизированного миокарда с последующими нарушениями функции ионных каналов, перегрузкой кардиомиоцитов кальцием, что в итоге вызывает повреждение и гибель клеток сердечной мышцы.

Коррекция указанного дисбаланса за счет переключения клеточного обмена с окисления СЖК на окисление глюкозы является основным принципом современной метаболической терапии.

Несмотря на то, что первый препарат метаболического действия – триметазидин* – появился еще в 1961 г., он до сих пор остается по сути единственным антиангинальным препаратом, оказывающим доказанное прямое воздействие на энергетический обмен миокарда. С 1997 г. Европейское кардиологическое общество, с 1999 г. Американская кардиологическая ассоциация официально рекомендуют триметазидин* в качестве метаболического средства для лечения стабильной стенокардии.

Триметазидин* является ингибитором фермента 3-КАТ. Действие препарата оказывает частичную блокаду конечного этапа β -окисления жирных кислот, вследствие чего происходит своеобразная перестройка клеточного метаболизма и синтез АТФ переключается на аэробный путь окисления глюкозы. Этот путь требует значительно меньшего количества кислорода, чем окисление СЖК, что позволяет увеличить синтез АТФ на 33% и улучшить энергетическое обеспечение миокарда (рис.).

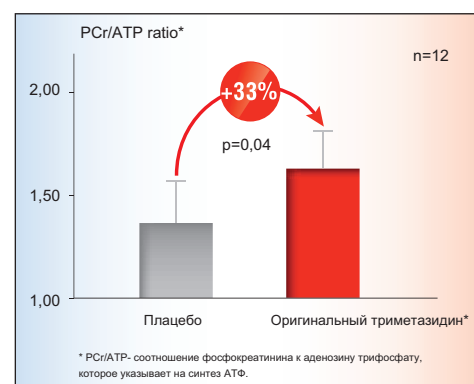


Рис. Метаболизм энергии в кардиомиоците под влиянием оригинального триметазидина*

Активация превращения пирувата в ацетил-КоА под влиянием триметазидина* блокирует накопление лактата, в результате чего уменьшается внутриклеточная концентрация ионов водорода, Ca^{2+} и связанные с этим эффекты ишемического и реперфузионного повреждения кардиомиоцитов.

В экспериментальных исследованиях триметазидин* уменьшал выраженность внутриклеточного ацидоза и накопления натрия и кальция, удлинял время до появления ишемической контрактуры, сокращал период восстановления сократительной функции миокарда. Lavanchy и соавт. под влиянием препарата отмечали нормализацию внутриклеточной концентрации АТФ и креатинфосфата, что сопровождалось более быстрым восстановлением сократимости сердечной мышцы.

Антиишемическое действие препарата, а также его терапевтический эффект в условиях реперфузии подтверждены в клинике. Результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показывают, что использование препарата достоверно увеличивает переносимость физических нагрузок больными со стабильной стенокардией. Назначение триметазидина*, как в качестве монотерапии, так в комбинации с ББ и антагонистами кальция сопровождалось достоверным увеличением продолжительности проб с дозированной физической нагрузкой до появления ЭКГ-признаков ишемии и ангинозной боли. По данным сравнительных клинических исследований, антиангинальный эффект триметазидина* сопоставим с действием пропранолола и нифедипина. Значимый терапевтический эффект триметазидина* у больных ИБС с мультифакторным поражением и дисфункцией левого желудочка наблюдали El-Kady и соавт. В исследовании приняли участие 200 пациентов. Препарат назначали в течение 24 мес, в результате отмечено достоверное уменьшение количества приступов стенокардии, повышение толерантности к физической нагрузке (продолжительность нагрузки возросла с 4,6 до 5,8 мин, $p<0,01$). По данным фотонно-эмиссионной компьютерной томографии (SPECT), наблюдалось улучшение показателей перфузии, а также сократительной функции миокарда (фракция выброса у исследуемых пациентов возросла в среднем на 23%, $p<0,001$). Кардиопротекторные свойства триметазидина* отмечались при проведении хирургических коронарных вмешательств. Проведение баллонной ангиопластики на фоне



М.И. Лутай

предварительного внутрикоронарного введения триметазидина* сопровождалось существенным уменьшением ишемических изменений на ЭКГ и достоверно более быстрым возвращением сегмента ST к изолинии – работы Kober, Polonski, исследование LIST. В последнем исследовании 266 больным стабильной стенокардией за полчаса до чрескожного коронарного вмешательства был назначен триметазидин* в таблетированной форме. Следует отметить, что все пациенты имели гемодинамически значимое поражение одной коронарной артерии. В качестве основного показателя эффективности препарата оценивали его влияние на уровень тропонина I (общепринятый маркер необратимого поражения миокарда). Уровень тропонина определяли до и через 6, 12, 18, 24 ч и 48 ч после вмешательства. В результате было установлено, что однократный прием триметазидина* в сравнении с плацебо обеспечивал достоверно более низкие значения тропонина в течение всего периода наблюдения, с максимальной разницей в группах до 67%. Сходные результаты получены при использовании триметазидина* перед проведением АКШ. Так, Fabiani и соавт. изучали эффект препарата при выполнении АКШ, назначая в течение 3 нед до операции и добавляя в перфузионный раствор во время вмешательства – маркеры ишемического/реперфузионного повреждения миокарда у больных, получавших триметазидин*, регистрировались достоверно реже. Активная терапия сопровождалась более быстрым и качественным восстановлением сократительной функции миокарда. Терапевтический эффект препарата не зависел от возраста и сопутствующего сахарного диабета. Достоверное повышение толерантности к физической нагрузке у больных стабильной стенокардией показано в субанализе TRIMPOL. Так, 94 пациентам, страдающим приступами стенокардии, несмотря на перенесенные хирургические и эндоваскулярные вмешательства, препарат назначался в дополнение к основной терапии. Его использование сопровождалось увеличением продолжительности нагрузки до появления депрессии сегмента ST и стенокардии, объема выполненной работы.

В настоящее время эксперты Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency – ЕМА) рассматривают триметазидин* в качестве симптоматического антиангинального средства и рекомендуют его назначение у пациентов с сохраняющимися симптомами ИБС. Особенно, когда в силу индивидуальных реакций больного (показатели ЧСС, артериального давления – АД) назначение традиционных, гемодинамически активных препаратов вызывает затруднения или не позволяет достичь эффективного контроля над приступами стенокардии. Настоящее показание в июне 2012 г. подтвердили эксперты ЕМА из 27 европейских стран.

Следует отметить, что в последнее время появились новые данные, которые свидетельствуют о возможном положительном влиянии триметазидина* не только на клинические симптомы, но и прогноз больных ИБС. В Индии на базе 5 крупных клиник было проведено исследование METRO, целью которого было оценить влияние антиангинальных препаратов на смертность больных стабильной стенокардией после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ). В исследовании участвовали 353 больных, 81,3% – мужчины, средний возраст $55,0 \pm 10,2$ лет. Основным критерием отбора пациентов было недавнее лечение в отделении интенсивной

терапии по поводу ИМ. В последующем данные их историй болезни анализировали с использованием многомерной регрессионной модели для определения независимой связи между использованием антиангинальных средств и прогнозом. Прогноз определялся как показатель общей смертности на протяжении полугода после перенесенного ИМ. Для объективной оценки риска общей смертности учитывались возраст, пол, факторы риска ИБС, качество предшествующей медикаментозной терапии и данные по шкале/номограмме GRACE (перенесенный ИМ, сердечная недостаточность, ЧСС, АД, результаты ЭхоКГ, креатинин, маркеры повреждения миокарда, интервенционные вмешательства). Следует отметить, что до ИМ больные принимали как минимум один из препаратов в течение более 2 лет (средняя продолжительность терапии 27,2±24,8 мес). ББ назначался 79,9% больных, БКК — 25%, нитраты — 56,1%, никорандил — 21,8%, триметазидин* — 13,6%. Полученные показатели общей смертности в течение полугода после перенесенного ИМ были следующими — при лечении ББ — 0,63 (0,26-1,25; $p=0,309$), БКК — 0,76 (0,12-2,89, $p=0,638$), нитратами 0,52 (0,26-1,05; $p=0,07$), никорандилом 0,62 (0,29-1,33; $p=0,221$); при включении в предшествующее лечение триметазидина* — 0,36 (0,15-0,86; $p=0,022$).

Авторы исследования предположили, что включение триметазидина* в комплексное лечение больных со стабильной стенокардией сопровождается достоверным независимым уменьшением смертности в течение полугода после перенесенного ИМ.

Следует отметить, что результаты исследования METRO не могут рассматриваться как бесспорное доказательство прогностического влияния триметазидина*. Исследование характеризует существенные ограничения, связанные, например, с качеством проводимой терапии. Так, только половина участников METRO принимала антитромботические средства (аспирин), ничего не известно о назначении статинов, остаются вопросы по влиянию комбинированного назначения антиангинальных препаратов, по качеству лечения артериальной гипертензии (80% участников исследования), сахарного диабета (30% участников исследования) и сердечной недостаточности — СН (7,6% участников исследования). Обращает на себя внимание небольшое количество обследованных больных, принимавших триметазидин* — 48 человек (13,6%). Вместе с тем для обработки результатов исследования использовались специальные статистические методы, которые позволили оценить независимое влияние различных медикаментов на полугодичный прогноз постинфарктных пациентов.

Имеются также данные о возможном положительном влиянии триметазидина* на прогноз больных ИБС с нарушениями систолической функции миокарда. Так в одном из исследований приняло участие 61 больной ИБС и хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В дополнение к стандартной терапии половина пациентов принимала триметазидин*. Остальные больные получали стандартную терапию СН. Срок наблюдения составил 4 года. Применение триметазидина* сопровождалось существенным снижением общей смертности (-56%, $p=0,0047$) и частоты госпитализаций по поводу СН (-47%, $p=0,002$). Наблюдалось значительное улучшение клинического статуса больных — повышение функционального класса по NYHA и показателей физической активности (6-минутный тест с ходьбой). В процессе лечения достоверно повышалась фракция выброса левого желудочка ($p<0,001$). Эти данные согласуются с результатами последнего метаанализа, в котором оценили эффективность триметазидина* у больных с ХСН в дополнение к базисной терапии. Проанализированы материалы 16 исследований с участием 884 больных. Добавление триметазидина* к стандартному лечению сопровождалось снижением частоты госпитализаций, хотя и не влияло на показатель смертности. Кроме того, наблюдались повышение фракции выброса (в среднем на 6,46%, $p<0,0001$) и толерантности к физической нагрузке (продолжительность нагрузки +63,75 сек $p<0,0001$);

уменьшались размеры полости левого желудочка (конечносистолический и конечнодиастолический диаметры — на 6,67 и 6,05 мм соответственно, $p<0,0001$), а также уровень натрийуретического пептида (-203,40 пг/мл, $p=0,0002$). На основании полученных результатов авторы считают триметазидин* перспективным средством для длительного лечения больных с СН для улучшения клинического состояния и предупреждения случаев госпитализации, а также учитывая положительное влияние препарата на насосную функцию и ремоделирование сердца.

Таким образом, в последние годы были получены данные о благоприятном влиянии триметазидина* на прогноз ИБС, причем у больных с наиболее высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятных исходов (после ИМ и с сопутствующей СН). С точки зрения доказательной медицины полученные результаты предполагают дальнейшее изучение препарата в специально спланированных крупных проспективных рандомизированных клинических исследованиях. Следует отметить, что поиск дополнительных средств воздействия на прогноз имеет большую практическую значимость, поскольку современная лекарственная терапия реально позволяет улучшить прогностические показатели больного ИБС не более чем на треть.

Несмотря на достаточно продолжительную историю клинического использования триметазидина* (более 50 лет), подтвержденную антиангинальную эффективность препарата и его возможное влияние на прогноз больных с хроническими формами ИБС, остаются открытыми многие теоретические и практические вопросы.

Фундаментальные принципы физиологии сердца предусматривают тесную взаимосвязь между коронарным кровотоком, потреблением миокардом кислорода и сократительной функцией сердца. Нарушения, которые фиксируют в условиях ишемии, условно можно представить в виде «каскада», который начинается со снижения регионарной перфузии миокарда. Затем возникают нарушения регионарной сократимости. ЭКГ- и клинические симптомы ишемии (ангинозная боль) завершают «каскад». То есть, снижение коронарного кровотока неизбежно приводит к нарушению регионарной функции миокарда (диастолической, систолической), что предшествует другим проявлениям ишемии (изменения на электрокардиограмме, стенокардия). Снижение сократительной функции и, следовательно, метаболических запросов миокарда, в области, кровоснабжаемой пораженной венечной артерией, компенсирует дисбаланс между ограниченным поступлением кислорода и его потребностью. Именно это происходит во время спровоцированной стрессом ишемии у больных хронической ИБС, предупреждая необратимые изменения в сердечной мышце. При перфузии миокарда, адекватной его функции (пусть несколько сниженной), ишемия не развивается.

Таким образом, исходя из теоретических позиций следует признать, что у больных ИБС со стабильной стенокардией ишемия миокарда возникает только периодически во время повышения метаболической потребности миокарда в ответ на физическую нагрузку или психоэмоциональный стресс. Она не носит перманентный характер и является дискретной как во времени, так и в пространстве (с учетом локализации в миокарде) и напрямую связана с глобальной и регионарной сократительной функцией сердечной мышцы.

Установлено, что в состоянии физического покоя у больных со стенокардией напряжения только отдельные участки миокарда пребывают в состоянии хронической коронарной гипоперфузии. Этот механизм адаптации к снижению коронарного кровотока получил название гибернации миокарда. Гибернированные участки сердечной мышцы, даже при использовании наиболее точных методов визуализации, выявляются не более чем у 20-30% больных со стабильной стенокардией напряжения. У пациентов с нестабильной стенокардией гибернация миокарда диагностируется в 2-3 раза чаще. Несмотря на общую причину — коронарную гипоперфузию, и ишемия, и гибернация миокарда по уровню метаболизма и механизмам компенсации являются качественно различными состояниями. Гибернация, в отличие от ишемии, —

персистирующее состояние, обеспечивающее адаптацию и выживание миокарда в условиях хронической гипоперфузии. При гибернации содержание АТФ и КФК в кардиомиоцитах практически не изменяется, сохраняется функция митохондрий, отмечается более активное поглощение глюкозы миокардом, отсутствуют дегенеративные изменения (вакуолизация, отек, набухание митохондрий, разрыв мембран). Механизм действия и эффективность триметазидина* при гибернации миокарда у больных с хронической ИБС подлежит дальнейшему изучению.

Учитывая вышесказанное, логично предположить, что эффективность триметазидина* должна быть выше у пациентов с продолжительной ишемией, приближающейся к перманентной (нестабильная стенокардия), что пока не получило своего клинического подтверждения.

Пациенты с хроническими формами ИБС представляют клинически и функционально разнородную группу. Они отличаются выраженностью ангинозных болей, функциональным классом стенокардии, толерантностью к физической нагрузке, наличием безболевого ишемии, состоянием систолической и диастолической функции миокарда, степенью его гипертрофии. Все эти факторы в значительной степени влияют на метаболизм сердечной мышцы, ее кислородные запросы, синтез и использование энергии. Существенно меняют метаболизм миокарда некоторые сопутствующие заболевания, прежде всего артериальная гипертензия и сахарный диабет. В связи с этим практическое значение приобретают вопросы дифференцированного назначения лекарственных средств, включая триметазидин*. До настоящего времени остается неизвестным, у каких пациентов со стабильной стенокардией препарат наиболее эффективен, как меняется его действие в зависимости от сопутствующей патологии, оказывает ли метаболическая терапия позитивный эффект на протяжении всего периода заболевания, которое клиницисты весьма условно называют стабильным, и, наконец, какой должна быть оптимальная продолжительность такого лечения.

Основу современной антиангинальной фармакотерапии составляют препараты, влияющие на гемодинамические параметры функционирования сердечно-сосудистой системы. Вместе с тем воздействие на метаболизм, процессы синтеза и использования энергии остается перспективным терапевтическим направлением для оптимизации работы сердечной мышцы, особенно в условиях ишемии. Препараты с метаболическим механизмом действия (триметазидин*) включены в перечень средств, рекомендованных международным сообществом кардиологов как рациональное дополнение традиционной антиангинальной терапии. Отсутствие у таких препаратов существенного влияния на гемодинамические показатели, в частности на ЧСС и АД, в ряде случаев повышает переносимость и безопасность лечения (в частности, у пациентов с брадикардией и гипотензией). Оригинальный триметазидин* характеризуется доказанным антиангинальным действием. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о возможном влиянии препарата на прогноз больных ИБС, в частности после ИМ и с сопутствующей СН; для подтверждения этого целесообразно проведение специально спланированных масштабных исследований в соответствии с требованиями доказательной медицины. Требуют дальнейшего изучения вопросы дифференцированного назначения препарата различным больным хронической ИБС. Поскольку ишемия миокарда не является перманентным процессом, остается неизвестным, при каких состояниях препарат будет наиболее эффективным и как долго должна продолжаться терапия.

*Исследования, представленные в данной статье, проводились с оригинальным триметазидином. Биозэквивалентность оригинального триметазидина и триметазидина MR доказана, представлена и подтверждена в процессе регистрации. Оригинальный триметазидин в Украине зарегистрирован под торговым названием Предуктал® MR (P/c UA/3704/02/01 от 28.03.12 г. с внесенными изменениями в соответствии с приказом МЗ № 5 от 04.01.13 г.).

Список литературы находится в редакции.

3.

Информация предназначена для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей, а также для предоставления на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику

ПРЕДУКТАЛ® MR

Триметазидин 35 мг
Таблетки с модифицированным высвобождением

2 таблетки в день

ЗАЩИЩАЕТ СЕРДЦЕ ПРИ ИШЕМИИ¹

✓ Значительно уменьшает количество приступов стенокардии²

2 таблетки в сутки³

1. Kantor P.F., Lopuschak G.D. Circ Res. 2000;86:500-5882. 2. Makolkin K., Osadchik K. TRIUMPH study. Clin Drug Invest 2004;24(12):731-738. 3. Инструкция к препарату Предуктал® MR. P/c M3 Украины № UA/3704/02/01 от 28.03.12 с внесенными изменениями. Приказ МЗ № 5 от 04.01.13

Фармакотерапевтическая группа: кардиологические средства. Код АТХ: C01E B15

Показания. Взрослым показан для симптоматического лечения стабильной стенокардии при условии недостаточной эффективности или непереносимости антиангинальных препаратов другой линии. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту препарата, болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тяжелая почечная недостаточность. Особности применения: с осторожностью следует назначать у пациентов с почечной недостаточностью средней тяжести и пациентам старше 75 лет. **Побочные эффекты:** могут возникать со стороны нервной системы, сердца и сосудов, желудочно-кишечного тракта, кожи и подкожно-жировой ткани, крови и лимфатической системы, гепатобилиарной системы; общие расстройства. **Способ употребления и дозы:** 2 таблетки в сутки по 1 табл. во время еды утром и вечером. Пациентам с умеренной почечной недостаточностью рекомендовано принимать 1 табл. в сутки во время завтрака. **Механизм действия:** Благодаря сохранению энергетического метаболизма в клетках миокарда, которые страдают от гипоксии или ишемии, триметазидин предотвращает уменьшение уровня внутриклеточного АТФ, обеспечивая надлежащее функционирование ионных насосов и трансмембранного натрий-калиевого тока при сохранении клеточного гомеостаза.

Категория отпуска: по рецепту врача.

Более детальную информацию смотрите в полной инструкции к препарату Предуктал® MR. P/c M3 Украины № UA/3704/02/01 от 28.03.12 с внесенными изменениями. Приказ МЗ № 5 от 04.01.13

Представительство «Ле Лаборатор Сервье»: 01054, Киев, ул. Воровского, 24, Тел.: (044) 490-34-41, факс: (044) 490-34-40
Для дополнительной информации посетите сайт www.servier.ua