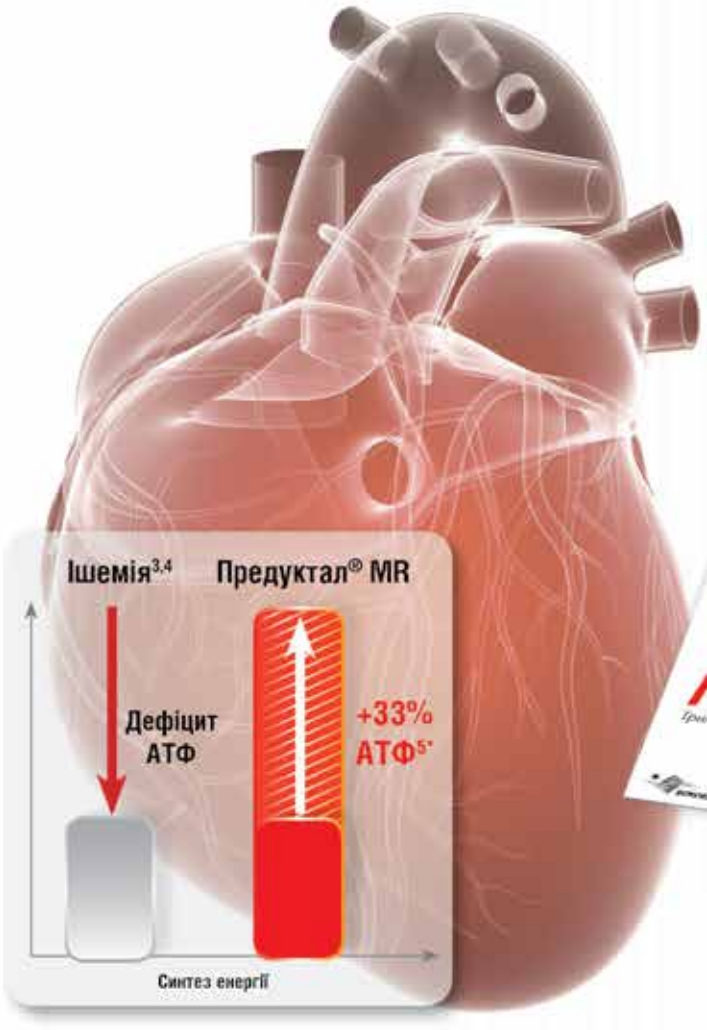
ПРЕДУКТАЛ® MR

Триметазидин 35 мг

Таблетки з модифікованим вивільненням

1 таблетка вранці
1 таблетка ввечері

Більше енергії – менше симптомів![4]



Для лікування РЕКОМЕНДОВАНИЙ ІХС* Українськими[1] та Європейськими[2] рекомендаціями

1.Рекомендації з діагностики та лікування стабільної ішемічної хвороби серця», Київ 2014. 2. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J. 2013. 3. Вывод сделан на основе публикации Stanley WC, Lopaschuk GD. Hall JL, McCormack JG. – Cardiovasc Res. 1997;33:243-257. 4. Вывод сделан на основе: Gary D. Lopaschuk, Circulation Research August 8, 2003; 5. G. Fragasso et al., Eur. Heart, J, 2006;27:942-948.

*Триметазидин рекомендований Українськими та Європейськими рекомендаціями для лікування стабільної ІХС. Удосконалена та єдина зареєстрована зараз в Україні форма оригінального триметазидину, який вивчали в дослідженні (р/с МОЗ України № UA / 3704/02/01). - Предуктал MR. Біоеквівалентність Предукталу та Предукталу MR доведена, представлена і підтверджена в процесі реєстрації.

Особливі групи пацієнтів дивіться у повній інструкції до препарату Предуктал MR (р/с МОЗ України № UA/3704/02/01, наказ МОЗ України № 213 від 28.03.12 із внесеними змінами згідно з наказом МОЗ України № 288 від 31.03.2016).

ПРЕДУКТАЛ® MR (PREDUCTAL® MR)

Склад: 1 таблетка з модифікованим вивільненням містить 35 мг триметазидину дигідрохлориду. **Фармакотерапевтична група:** кардіологічні засоби. Триметазидин. Код АТС С01Е В15. **Показання:** дорослим триметазидин показаний для симптоматичного лікування стабільної стенокардії за умови недостатньої ефективності чи неприйнятності антиангінальних препаратів першої лінії. **Протипоказання:** підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини; хвороба Паркінсона, симптоми паркінсонізму, тремор, синдром «неспокійних ніг» та інші рухові розлади, що мають відношення до вищезазначеного; тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). **Спосіб застосування та дози:** 1 таблетка 35 мг триметазидину два рази на добу під час їди. Препарат застосовують перорально вранці та ввечері. Після 3 місяців лікування необхідно оцінити результати лікування та у разі відсутності ефекту триметазидин необхідно відмінити. Для пацієнтів із помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 30-60 мл/хв) рекомендована доза становить 1 таблетку на добу вранці під час сніданку. У пацієнтів літнього віку концентрація триметазидину в крові може бути відвищеною через вікове зниження функції нирок. Пацієнтам із помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30-60 мл/хв) рекомендована доза становить 1 таблетку 35 мг вранці під час сніданку. Для пацієнтів літнього віку необхідно уважно титрувати дозу. **Побічні реакції.** Часті: запаморочення, головний біль, біль в абдомінальній ділянці живота, діарея, диспепсія, нудота та блювання, висип, свербіж, кропив'янка, астенія. **Рідкісні:** пальпітація, екстрасистолія, тахікардія, артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, яка може бути асоційована з нездужанням, запамороченням або падінням, зокрема у пацієнтів, які застосовують антигіпертензивні засоби, почервоніння обличчя. **Частота невідома:** симптоми паркінсонізму (тремор, акінезія, гіпертонус м'язів, нестійкість ходи, синдром «неспокійних ніг» та інші рухові розлади, що мають відношення до вищезазначеного, які зазвичай минають після припинення лікування; розлади сну (безсоння, сонливість), запор, гострий генералізований екзантематозний пустульозний висип, ангіоневротичний набряк, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, тромбоцитопенічна пурпура, гепатит. **Передозування*. Фертильність*. Вагітність*.** Не рекомендується. **Годування груддю*.** Не рекомендується. **Особливості застосування:** цей лікарський засіб не слід застосовувати для купірування нападів стенокардії. Його не слід призначати при нестабільній стенокардії або інфаркті міокарда як первинну терапію на догоспітальному етапі або у перші дні госпіталізації. У випадку виникнення нападу нестабільної стенокардії на тлі поточної терапії необхідно переглянути стан хворого пацієнта та відкоригувати лікування (медикаментозну терапію та можливість реваскуляризації). Триметазидин може спричинити або погіршувати симптоми паркінсонізму (тремор, акінезія, гіпертонус м'язів), які слід регулярно досліджувати, особливо у пацієнтів літнього віку. Можуть бути падіння, пов'язані з нестійкістю ходи або артеріальною гіпотензією, особливо у пацієнтів, які приймають антигіпертензивні лікування. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами*:** зафіксовані випадки запаморочення і сонливості, які можуть впливати на здатність керувати автомобілем і працювати з механізмами. **Фармакологічні властивості*:** завдяки збереженню енергетичного метаболізму в клітинах, які потерпають від гіпоксії або ішемії, триметазидин запобігає зменшенню рівня внутрішньоклітинного АТФ, забезпечуючи тим самим належне функціонування іонних насосів і трансмембранного натрієво-калієвого потоку при збереженій клітинній гомеостазу. **Категорія відпуску:** за рецептом.

*Детальну інформацію дивіться в повній інструкції для медичного застосування Предуктату MR (р/с МОЗ України № UA/3704/02/01, наказ МОЗ України № 213 від 28.03.12 із внесеними змінами згідно з наказом МОЗ України № 288 від 31.03.2016).

Інформація для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для подавання на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Імпортер: Товариство з обмеженою відповідальністю «Сервіє Україна». 01054, м. Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 24. Тел. (044) 490-34-41. Факс (044) 490-34-40
За додатковою інформацією відвідайте сайт www.servier.ua

SERVIER

Триметазидин* как системный модулятор энергетического метаболизма: расширение представлений о механизмах лечебного эффекта при ХСН

Комментарий
руководителя отдела сердечной недостаточности ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», профессора Л.Г. Воронкова

Триметазидин давно вошел в кардиологическую практику в качестве фармпрепарата с хорошо доказанным антиишемическим действием в условиях эксперимента и клиники. **Применение триметазидина в качестве антиангинального средства оговорено действующими европейскими рекомендациями по лечению пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (2013) и хронической сердечной недостаточностью – ХСН (2016).**

Хорошо изученные терапевтические эффекты триметазидина в отношении ишемизированного миокарда базируются на его свойстве частично переключать путь энергообразования в кардиомиоцитах с метаболически менее выгодного, состоящего в окислении жирных кислот (ЖК), на энергетически более эффективный и метаболически более благоприятный – окисление глюкозы [1]. Результатом этого является повышение устойчивости миокарда к ишемии и реперфузионному повреждению [2, 3], клиническими эквивалентами чего выступают повышение порога возникновения стенокардии [4, 5] и протективный эффект препарата в отношении повреждения миокарда, сопряженного с реваскуляризационными процедурами [6, 7]. Как прямое следствие антиишемического эффекта триметазидина рассматривается уменьшение под его влиянием коронарогенной дисфункции левого желудочка (ЛЖ), проявляющееся улучшением систолического движения его стенок и возрастанием фракции выброса (ФВ), уменьшением числа гибернированных зон миокарда наряду со снижением концентрации циркулирующих натрийуретических пептидов [8-10]. О том, что в основе данного эффекта лежит обусловливаемое триметазидином улучшение энергообеспечения миокарда, свидетельствует достоверное повышение на фоне его применения соотношения креатинфосфат/АТФ в сердце пациентов с коронарогенной дисфункцией ЛЖ по данным магнитно-резонансной спектроскопии [11]. **Улучшению исходно сниженной систолической функции ЛЖ у данной категории пациентов, как правило, сопутствует повышение продолжительности выполнения нагрузочного теста [12, 13].**

Наряду с этим известны данные обсервационных исследований, свидетельствующие о том, что продолжительный прием триметазидина пациентами с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ в дополнение к стандартной терапии, включающей ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и бета-блокаторы, сопряжен с достоверно более низкой их смертностью и меньшей частотой вынужденных госпитализаций [14-16]. **Обобщение данных этих исследований в виде метаанализа показало, что дополнение поддерживающей терапии пациентов с ХСН триметазидином сопровождается статистически достоверным снижением риска их госпитализаций в связи с клинической декомпенсацией на 57% [17].**

В свете современных представлений о механизмах прогрессирования ХСН, важную роль среди которых играют изменения системного метаболизма, функции почек и периферического кровообращения [18], закономерно возникает вопрос о том, насколько справедливо объяснять вышеозначенное потенциальное благоприятное влияние триметазидина на клинический прогноз коронарогенной ХСН исключительно с позиций его упомянутого выше антиишемического/антигибернирующего действия, опосредуемого улучшением энергообеспечения миокарда. Действительно, сегодня есть достаточно оснований говорить о наличии у триметазидина определенного спектра эффектов, которые выходят за рамки миокардиальной цитопротекции как таковой и со значительной долей вероятности играют роль в его терапевтическом воздействии на клинические проявления и клиническое течение ХСН.

В представленной публикации группы исследователей из известной в Европе клиники сердечной недостаточности (группа G. Fragasso, г. Милан, Италия) предпринята удачная попытка охарактеризовать триметазидин как универсальный метаболический регулятор, реализующий свои лечебные эффекты при ХСН через влияние не только на миокард, но и на функцию эндотелия, скелетные мышцы и глобальный расход энергии в организме. В свете представленных авторами данных важно помнить, что скелетные мышцы, так же как

*В данной статье представлены данные исследований с оригинальным триметазидином. Усовершенствованная и единственная зарегистрированная сейчас в Украине форма оригинального триметазидина, который изучали в приведенных в обзоре исследованиях (Р. с. МЗ Украины № UA/3704/02/01), – Предуктал MR. Биоэквивалентность Предуктала и Предуктала MR доказана, представлена и подтверждена в процессе регистрации.

и миокард, используют для образования энергии и углеводы (глюкозу и лактат), и ЖК. Если в условиях высокоинтенсивных, т.е. характеризующихся наличием кислородного долга, физических нагрузок существенную роль здесь играет анаэробный гликолиз [19], то при выполнении нагрузок низкой и средней интенсивности, которые характерны для пациентов с ХСН, в скелетных мышцах активно реализуются оба аэробных (т.е. связанных с процессом окисления субстрата) пути энергообразования – углеводный и жирнокислотный [20]. При этом концентрация ЖК в плазме находится в обратной зависимости как с уровнем поглощения глюкозы скелетными мышцами [21], так и (что крайне важно) с уровнем их энергообеспечения, оцениваемым по величине соотношения креатинфосфат/АТФ [22]. Последняя ситуация характерна для инсулинорезистентности, которая наблюдается почти у половины пациентов с ХСН [23], играет важную роль в ухудшении переносимости ими физических нагрузок и сопряжена с худшей выживаемостью таких пациентов [24, 25]. В этой связи способность триметазидина стимулировать поглощение глюкозы периферической мускулатурой выглядит стратегически важным терапевтическим эффектом при ХСН.

Немаловажной составляющей фармакодинамики триметазидина в условиях ишемии и энергетической недостаточности миокарда является его способность уменьшать продукцию свободных радикалов митохондриями на фоне улучшения его влияния на процессы тканевого дыхания [26]. С этим эффектом триметазидина представляется возможным связать, во-первых, его способность улучшать вазодилатирующую функцию эндотелия [27] и, во-вторых, его свойство угнетать опосредуемое оксидантным стрессом фиброзообразование в миокарде [28]. Потенциальное клиническое значение последних двух эффектов триметазидина сложно переоценить, поскольку известно, что выраженность эндотелиальной дисфункции и распространенность миокардиального фиброза выступают самостоятельными предикторами ухудшения выживаемости при ХСН [29, 30].

Обсуждая описываемые авторами статьи системные эффекты триметазидина, нельзя, со своей стороны, не коснуться некоторых относительно новых результатов, свидетельствующих о наличии у него нефропротекторных свойств. По данным нескольких исследований, перипроцедурное применение триметазидина на фоне перкутанных реваскуляризационных вмешательств сопровождалось достоверно (в 2,5-7 раз) меньшей частотой возникновения контраст-индуцированной нефропатии [31-33]. Согласно результатам недавно выполненного метаанализа соответствующих рандомизированных испытаний триметазидин снижает риск контраст-индуцированного повреждения почек на 11% ($p<0,01$) [34]. Опять-таки, принимая во внимание важную роль почечной дисфункции в прогрессировании ХСН [35], данное свойство триметазидина, по нашему мнению, не должно остаться вне внимания клиницистов, занимающихся терапевтическими аспектами данного синдрома, и, соответственно, мотивировать исследования в этом направлении.

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные создают все предпосылки для пересмотра традиционного взгляда на триметазидин как на препарат, лечебное действие которого связано лишь с улучшением процессов энергообеспечения и с метаболической протекцией ишемизированного миокарда. Результаты современных исследований позволяют говорить о триметазидине и как о средстве, обладающем определенными важными плейотропными, в том числе системными, эффектами, с которыми также можно связывать его клиническую эффективность при ХСН.

Литература

1. Kantor P.F., Lucien A., Kozak R., Lopaschuk G.D. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. Circul. Res. 2000; v. 86: 580-588.
2. Lopaschuk G.D. Optimizing cardiac energy metabolism: a new approach to treating ishaemic heart disease. Europ. Heart J. 1999; v. 1 (Suppl. O): O32-O39.
3. Ruiz-Meana M., Garcia-Dorado D., Julia M., et al. Pre-treatment with trimetazidine increases sarcolemmal mechanical resistance in reoxygenated myocytes. Cardiovasc. Res. 1996; Vol. 32: 587-592.
4. Passeron J. Effectiveness of trimetazidine in stable effort angina due to chronic coronary insufficiency. A double-blind versus placebo study. Presse Med. 1986; Vol. 15: 1775-1778.
5. Detry J.M., Sellier P., Pennaforte S., et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicentr Study Group. Br. J. Clin. Pharmocol. 1994; Vol. 37: 279-288.
6. Bonello L., Sbragia P., Amabile N., et al. Protective effect of an acute oral loading dose of trimetazidine on myocardial injury following percutaneous coronary intervention. Heart. 2007; Vol. 93: 703-707.
7. Zhang N., Lei J., Liu Q., et al. The effectiveness of preoperative trimetazidine on myocardial preservation in coronary artery bypass graft patients: a systematic review and meta-analysis. Cardiology. 2015; Vol. 131: 86-96.
8. Belardinelli R., Purcaro A. Effects of trimetazidine on the contractile response of chronically dysfunctional myocardium to low-dose dobutamine in ischemic cardiomyopathy. Europ. Heart. J. 2001; v. 22: 2164-2170.
9. Fragasso G., Palloshi A., Puccetti P., et al. Randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor, in patients with heart failure. J. Am. Coll. Cardiol. 2006; Vol. 48: 992998.

10. Zhang L., Lu Y., Jiang H., et al. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure. A meta-analysis. J. Am. Coll. Cardiol. 2012; Vol. 59: 913-922.
11. Fragasso G., Perseghin G., De Cobelli F., et al. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function an phosphocreatine / adenosine triphopshate ratio in patients with heart failure. Europ. Heart J. 2006; v. 27: 942-948.
12. Gao D., Ning N., Niu X., et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomized controlled trials in heart failure. Heart. 2011; Vol. 97: 278-286.
13. Zhang L., Lu Y., Jiang H., et al. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure. A meta-analysis. J. Am. Coll. Cardiol. 2012; Vol. 59: 913-922.
14. Vitale C., Wajngaten M., Sposato B., et al. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. Europ. Heart J. 2004; v. 25: 1814-1821.
15. El Kady T., El-Sabban K., Gabali M., et al. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy. Cardiovasc. Drugs. 2005; v. 5 (4): 271-278.
16. Fragasso G., Rosano G., Baek S.H., et al. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: results from an International Multicentre Retrospective Cohort study. Int. J. Cardiol. 2013; Vol. 163: 320-325.
17. Gao D., Ning N., Niu X., et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomized controlled trials in heart failure. Heart. 2011; Vol. 97: 278-286.
18. Воронков Л.Г. Прогрессирование хронической сердечной недостаточности: определяющая роль системных патофизиологических механизмов // Серцева недостатність.– 2016.– Додаток № 2.– С. 6-10.
19. Zagatto A., Redkva F., Loures J., et al. Anaerobic contribution during maximal anaerobic running test: correlation with maximal accumulated oxygen deficit. Scand. J. Med. Sci. Sports. 2011; 21: e222-e230.
20. Kemppainen J., Fujimoto T., Kalliokoski K.K., et al. Myocardial and skeletal muscle glucose uptake during exercise in humans. J. Physiol. 2002; 542: 403-412.
21. Nuutila P., Knuuti M.J., Raitakari M., et al. Effect of antilipolysis on heart and skeletal muscle glucose uptake in overnight fasted humans. Amer. J. Physiol. 1994; 267: E941-E946.
22. Scheuermann-Freestone M., Madsen P.L., Manners D., et al. Abnormal cardiac and skeletal muscle energy metabolism in patients with type 2 diabetes. Circulation. 2003; 107: 3040-3046.
23. Ільницька М.Р. Інсулінорезистентність при хронічній серцевій недостатності (огляд літератури та власні дані) // Серцева недостатність.– 2015.– 33.– С. 6-10.
24. Sacca I. Heart failure as a multiple hormonal deficiency syndrome. Circ. Heart Failure. 2009; Vol. 2: 151-156.
25. Воронков Л.Г., Ільницька М.Р., Бабич П.М. Виживання пацієнтів із серцевою хронічною недостатністю та систолічною дисфункцією лівого шлуночка в залежності від даних клініко-лабораторних та інструментальних методів обстеження (за результатами однорічного проспективного спостереження) // Biomedical and Biosocial Anthropology.– 2014.– № 23.– С. 95-102.
26. Guarneri C., Muscari C. Benefical effects of trimetazidine on mitochondrial function and superoxid production in the cardiac muscle. Cardiovasc. Drugs Ther. 1990; v. 4: 814-815.
27. Belardinelli R., Solenghi M., Volpe L., Purcaro A. Trimetazidine improves endothelial dysfunction in chronic heart failure: an antioxidant effect. Circulation. 2001; v. 104. Suppl II: 1612 (Abstr.).
28. Lui X., Gai F., Gao W., et al. Trimetazidine inhibits pressure overload-induced cardiac fibrosis through NADPH oxidase-ROS-CTGF pathway. Cardiovasc. Res. 2010; Vol. 88: 150-158.
29. Fisher D., Rossa S., Landmesser U., et al. Endotelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased evidence of hospitalization, cardiotransplantation, or death. Europ. Heart J. 2005; 26: 65-69.
30. Aoki T.I., Fukumoto Y., Sugimura K., et al. Prognostic impact of myocardial interstitial fibrosis in non-ischemic heart failure. Comparison between preserved and reduced ejection fraction heart failure. Circ. J. 2011; Vol. 75: 2605-2613.
31. Onbasili A.O., Yeniceriglu Y., Agaoglu P., et al. Trimetazidine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary procedures. Heart. 2007; Vol. 93: 698-702.
32. Rahman M.M., Haque S.S., Rokeya B., et al. Trimetazidine in the prevention of contrast induced nephropathy after coronary angiogram. Mymensingh. Med. J. 2012; Vol. 21: 292-299.
33. Shehata M. Impact of trimetazidine on incidence of myocardial injury and contrast-induced nephropathy in diabetic patients with renal dysfunction undergoing elective percutaneous coronary intervention. Am. J. Cardiol. 2014; Vol. 114: 389-394.
34. Nadkarni G.N., Konstantinidis I., Patel A., et al. Trimetazidine decreases risk of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized controlled trails. J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. 2015; 20 (6): 539-546.
35. Damman K., Valente M.A., Voors A.A., et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. Eur. Heart J. 2014; Vol. 35: 455-446.