

Роль метаболічної терапії у лікуванні хронічного коронарного синдрому. Результати власного дослідження

М. М. Селюк¹, С. А. Бичкова¹, М. М. Козачок¹, І. А. Яворська², Н. А. Кожухарьова²,
М. А. Пилипенко², С. М. Хомич², В. С. Дідух²

¹Українська військово-медична академія, м. Київ

²Військово-медичний клінічний лікувально-діагностичний центр, м. Київ

Ішемічна хвороба серця (ІХС) та інсульт є основними причинами смертності та інвалідності в усьому світі. Одним із найбільш дискусійних питань сучасної кардіології є доцільність застосування метаболічних препаратів для лікування хворих на стенокардію. Основними напрямками в метаболічній терапії є оптимізація утворення і витрат енергії та нормалізація балансу між інтенсивністю вільнорадикального окислення та антиоксидантними процесами.

Мета дослідження: визначення клінічної ефективності комбінованої метаболічної терапії вітчизняними лікарськими засобами мельдоній, етилметилгідроксипіридину сукцинат та армадін у комплексному лікуванні військовослужбовців, хворих на ІХС.

Матеріали та методи. У дослідження увійшли 36 військовослужбовців, хворих на ІХС, зі стабільною стенокардією напруги II–III функціонального класу. Пацієнти проходили лікування у відділенні кардіології Військово-медичного клінічного лікувально-реабілітаційного центру (м. Ірпінь). Усі обстежені хворі були чоловічої статі, середній вік становив $43,7 \pm 2,7$ року, тривалість захворювання – $4,2 \pm 2,3$ року, початок маніфестації нападів стенокардитичного болю – $39,6 \pm 2,8$ року.

Усі хворі отримували стандартну терапію відповідно до рекомендації ESC. Додатково призначали внутрішньовенно краплинну інфузію мельдонію, (100 мг/мл, по 5 мл на 100,0 фізрозчину), етилметилгідроксипіридину сукцинат (50 мг/мл по 2 мл внутрішньовенно в розведенні 1 : 2 на фізіологічному розчині струмінно повільно) та армадін (300 мг, по 1 таблетці ввечері протягом 2 тиж, потім по 1 таблетці двічі на день протягом 4 тиж).

Контроль ефективності призначеного комплексу здійснювали за динамікою клінічного статусу, показників велоергометрії, Холтерівського моніторингу ЕКГ до початку лікування та через 14–16 днів.

Результати. Застосування метаболічної терапії вірогідно покращило загальний стан пацієнтів, зменшилася кількість нападів стенокардії та знизилася потреба в таблетках нітрогліцерину. Аналіз проби з дозованим фізичним навантаженням до початку терапії виявив значний відсоток пацієнтів із депресією сегмента ST 2 мм на висоті фізичного навантаження, а сумарна відносна кількість хворих із депресією сегмента ST 1,5–2 мм становила 72,2%. Під час повторного обстеження у 94,4% хворих депресії сегмента ST не виявлено.

До лікування на фоні максимального навантаження було зафіксовано порушення ритму у вигляді суправентрикулярних та шлуночкових екстрасистол, після лікування порушень ритму не виявлено.

У динаміці проведення терапії вдалося досягти зниження показників артеріального тиску (АТ) навантаження, рівень систолічного АТ знизився на 16,4%, а діастолічного – на 9,4% ($p < 0,05$). Час відновлення вірогідно знизився на 35,2%, проте достовірно підвищилися споживання кисню та показник толерантності.

Висновки. Результати дослідження продемонстрували, що комбінована терапія метаболічними лікарськими засобами вітчизняного виробництва (мельдоній, етилметилгідроксипіридину сукцинат та армадін) з поєднанням ін'єкційної і таблетованої форм виявила високу ефективність в лікуванні військовослужбовців з ІХС.

Комбінація лікарських засобів, які отримували пацієнти під час дослідження, продемонструвала хорошу переносимість та відсутність побічних реакцій.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, стенокардія, мельдоній, етилметилгідроксипіридину сукцинат, армадін, військово-службовці.

The role of metabolic therapy in the treatment of chronic coronary syndrome. Results of own research

М. М. Seliuk, S. A. Bychkova, M. M. Kozachok, I. A. Yavorska, N. A. Kozhukharova,
M. A. Pylypenko, S. M. Khomych, V. S. Didukh

Ischemic heart disease (IHD) and stroke are the main causes of mortality and disability worldwide. One of the most controversial issues in modern cardiology is the feasibility of using metabolic drugs for the treatment of patients with angina. The main directions in metabolic therapy are optimization of energy production and expenditure and normalization of the balance between the intensity of free radical oxidation and antioxidant processes.

The objective: to determine the clinical effectiveness of combined metabolic therapy with domestic drugs meldonium, ethylmethylhydroxypyridine succinate and armadin in the complex treatment of military personnel with IHD.

Materials and methods. The study included 36 military personnel with coronary artery disease with stable angina pectoris of functional class II–III. Patients were treated in the cardiology department of the Military Medical Clinical Treatment and Rehabilitation Center (Irpin). All examined patients were male, the average age was 43.7 ± 2.7 years, the duration of the disease was 4.2 ± 2.3 years, the onset of angina attacks was 39.6 ± 2.8 years.

All patients received standard therapy in accordance with the ESC recommendation. Additionally intravenous drip infusions of meldonium (100 mg/ml, 5 ml per 100.0 saline), ethylmethylhydroxypyridine succinate (50 mg/ml, 2 ml intravenously in a 1:2 dilution in saline, slowly in a jet) and armadin (300 mg, 1 tablet in the evening for 2 weeks, then 1 tablet solution twice a day for 4 weeks) were prescribed. The effectiveness of the prescribed complex was monitored based on the dynamics of clinical status, bicycle ergometry indicators, and Holter ECG monitoring before the start of treatment and after 14–16 days.

Results. The use of metabolic therapy significantly improved the general condition of patients, reduced the number of angina attacks, and reduced the need for nitroglycerin tablets. Analysis of the sample with dosed physical activity before the start of therapy revealed a significant percentage of patients with ST segment depression of 2 mm at the height of physical activity, and the total relative number of patients with ST segment depression of 1.5–2 mm was 72.2%. During the repeated examination ST segment depression was not determined in 94.4% of patients.

Before treatment, rhythm disturbances in the form of supraventricular and ventricular extrasystoles were recorded on the background of maximum exercise, and after treatment, no rhythm disturbances were detected.

In the dynamics of the therapy, it was possible to achieve a decrease in blood pressure (BP) indicators during exercise, the level of systolic BP decreased by 16.4%, and diastolic BP – by 9.4% ($p < 0.05$). Recovery time significantly decreased by 35.2%, but oxygen consumption and tolerance index significantly increased.

Conclusions. The results of the study demonstrated that combination therapy with domestically produced metabolic drugs (meldonium, ethylmethylhydroxypyridine succinate and armadine) with a combination of injectable and tablet forms showed high effectiveness in the treatment of military personnel with coronary artery disease.

The combination of drugs that patients received during the study demonstrated good tolerability and the absence of adverse reactions.

Keywords: *ischemic heart disease, angina pectoris, meldonium, ethylmethylhydroxypyridine succinate, armadine, military personnel.*

У 2019 р. дослідження GBD (Global Burden of Disease) продемонструвало, що ішемічна хвороба серця (ІХС) та інсульт є основними причинами смертності та інвалідності в усьому світі. Результати дослідження свідчать, що протягом десятиліть тягар серцево-судинних захворювань (ССЗ) продовжує зростати майже в усіх країнах із середнім і низьким рівнем доходу. Проте викликає тривогу і той факт, що стандартизований за віком показник ССЗ почав зростати і в деяких країнах з високим рівнем доходу, де раніше він знижувався [1].

Європейське товариство кардіологів в оновлених рекомендаціях за 2019 р. зробило акцент на хронічному коронарному синдромі як «динамічному процесі накопичення атеросклеротичних бляшок і функціональних змін коронарного кровообігу, які можуть бути змінені за допомогою корекції способу життя, фармакологічної терапії та ревазуляризації, що призводить до стабілізації чи регресу захворювання» [2].

За оцінкою European Task Force, у країнах з високими показниками захворюваності на ІХС поширеність стенокардії становить 30 000–40 000 на 1 млн населення. Рівень щорічної смертності у хворих на стабільну стенокардію становить 2–3% на рік, у 2–3% розвивається нефатальний інфаркт міокарда [3]. Проте якість життя багатьох таких хворих низька через значні обмеження в повсякденному житті, головним чином через напади стенокардії [4]. Це вимагає подальшого вдосконалення підбору антиангінальної терапії та правильного поєднання з процедурами ревазуляризації міокарда. Критеріями успішного лікування стенокардії є повне або майже повне усунення нападів стенокардії та повернення до нормальної активності [5, 6].

У клінічному керівництві 2024 р. зазначено, що велика частка пацієнтів із стенокардією не мають обструкції епікардіальних коронарних артерій. Стенокардія/ішемія з не-обструктивною коронарною хворобою артерій виявляється частіше у жінок (приблизно від 50% до 70%), ніж у чоловіків (від 30% до 50%), невідповідність між кровопостачанням і потребою міокарда в кисні, що призводить до стенокардії та ішемії, при не-обструктивних ураженнях може бути спричинена коронарною міоваскулярною дисфункцією та/або спазмом епікардіальної коронарної артерії. Саме за цих умов правильний діагноз встановлюють у невеликому

відсотку випадків, а пацієнти не отримують індивідуальної терапії, внаслідок чого продовжують відчувати повторні напади стенокардії з поганою якістю життя. Це може призводити до повторної госпіталізації, непотрібної повторної коронарографії та несприятливих серцево-судинних подій у короткостроковій і довгостроковій перспективі [7].

Одним із найбільш дискусійних питань сучасної кардіології є доцільність застосування метаболічних препаратів для лікування хворих на стенокардію. Невизначена ефективність досить численної групи медичних препаратів обумовлена низкою причин, таких як значна гетерогенність групи в цілому, відсутність доведеного впливу на прогноз, а також невисока ефективність – для окремих препаратів [8, 9]. З одного боку, ці препарати не досліджені у форматі загальноприйнятих міжнародних стандартів доказової медицини (масштабні багатоцентрові рандомізовані плацебо-контрольовані сліпі дослідження), проте існує велика кількість досліджень, де показана їхня ефективність [9, 10]. Одним із таких метаболічних препаратів є мeldonій, який дуже часто признається в Україні.

Основні ефекти мeldonію полягають у зменшенні депонування в клітинах активованих форм неокислених жирних кислот, що відбувається завдяки зворотному пригніченню гамма-бутиробетатінгідроксилази та зменшенню біосинтезу карнітину. Кінцевим ланцюгом цих позитивних ефектів є попередження пошкодження клітинних мембран [11, 12]. Основним патогенетичним механізмом мeldonію буде попередження пошкодження клітинних мембран.

За рахунок надлишку попередника карнітину (гамма-бутиробетатіну) відбувається активація NO-синтази, внаслідок чого покращуються реологічні властивості крові та зменшується судинний периферичний опір. Ключовим позитивним механізмом дії мeldonію є посилення толерантності до фізичного навантаження (ТФН). При клінічному застосуванні у пацієнтів зі стабільною стенокардією препарат суттєво позитивно впливав на частоту та інтенсивність нападів стенокардії, а також зменшував застосування нітрогліцерину на вимогу [11]. Продемонстровано потужний антиаритмічний ефект у хворих із шлуночковими екстрасистолами на тлі ІХС, а також антиангінальний ефект внаслідок властивості мeldonію

зменшувати споживання кисню у стані спокою, що є вкрай важливим у пацієнтів з ІХС [13].

Встановлено позитивний вплив препарату проти розвитку атеросклеротичного запалення у коронарних та периферичних судинах, опосередкований вплив на зниження показників загального холестерину у сироватці крові та індекс атерогенності [12]. Водночас показано, що мельдоній має позитивний вплив на інотропну функцію міокарда, підвищує ТФН, результатом чого є підвищення якості життя пацієнтів, а лікування не має тяжких побічних ефектів [12].

Лікарський препарат етилметилгідроксипіридину сукцинат має наступні властивості:

- знижує активність вільнорадикальних процесів,
- має мембранопротекторну функцію,
- чинить ноотропний, анксиолітичний, антигіпоксичний, стрес-протекторний та протисудомний ефекти.

Препарат має здатність покращувати опір організму до дії різних киснево залежних пошкоджувальних факторів, таких як гіпоксія та ішемія, вірогідно покращує мікроциркуляцію та реологічні властивості крові, зменшуючи агрегаційну активність тромбоцитів [14, 15]. Останній ефект реалізується за рахунок стабілізації мембранних структур основних клітинних елементів периферичної крові (еритроцитів і тромбоцитів) [16, 17]. Препарат справляє гіполіпідемічні ефекти за рахунок зниження рівня як загального холестерину, так і ліпопротеїдів низької щільності, знижує перекисне окислення ліпідів та підвищує активність супероксидоксидази, підвищує співвідношення ліпід-білок, зменшує в'язкість мембран клітин.

Основні клінічні ефекти препарату базуються на його антиоксидантній та мембранопротекторній властивостях. На відміну від інших міокардальних цитопротекторів етилметилгідроксипіридину сукцинат прямо підвищує енергосинтезуючу функцію мітохондрій за рахунок збільшення надходження та споживання сукцинату ішемізованими клітинами, реалізацією феномена швидкого окислення янтарної кислоти [18, 19]. Крім того, препарат має виражену антиоксидантну активність, що дозволяє суттєво зменшити клінічні прояви окислювального стресу – одного з найважливіших патогенетичних факторів ІХС, а також сильну транквілізуювальну та антистресову дію, здатність усувати тривогу, напругу, занепокоєння [20–22].

Впродовж багатьох десятиліть саме ССЗ є головною причиною смертності населення України. Наша держава, на жаль, лишається одним із світових лідерів смертності за цим показником. Смертність від ССЗ за останні 29 років зростає майже на 8% – до 449 376 у 2019 р. і становить 64,3% від загальної кількості смертей [23, 24].

Однак в Україні вже понад два з половиною роки триває повномасштабна війна. Хронічний стрес, постійні емоційні перенапруження суттєво погіршили перебіг ІХС навіть у цивільного населення. Водночас військовослужбовці є особливою категорією населення, що постійно перебуває під впливом найпотужніших стресових чинників, які поєднують як психічні (тривога за рідних та близьких, втрата звичних соціальних орієнтирів, особистісні проблеми, страх за власне життя та здоров'я), так і фізичні (швидкі тривалі переміщення особового складу з великою вагою, постійних рух, відсутність можливості

вчасно прийняти ліки). Це призвело до погіршення перебігу ІХС. Навіть у військовослужбовців, які не беруть безпосередньої участі у бойових діях, спостерігаються погіршення перебігу ССЗ, зокрема й ІХС, на фоні надмірних фізичних та психічних перенавантажень.

У період повномасштабного вторгнення рф в Україну ефективне лікування військовослужбовців є першочерговим завданням. Його реалізація забезпечить як повноцінне відновлення хворих на етапах медичного лікування, так і тривалу ремісію клінічних симптомів, що дозволить комбатанту повернутися до лав ЗСУ. Оскільки двома домінуючими напрямками в метаболічній терапії є оптимізація утворення та витрат енергії і нормалізація балансу між інтенсивністю вільнорадикального окислення та антиоксидантними процесами, доцільним є застосування двох препаратів, які мають вищевказані ефекти [25].

З урахуванням різних механізмів впливу метаболічних препаратів на стан серцево-судинної системи у хворих на ІХС для отримання максимального швидкого та тривалого ефекту у військовослужбовців було застосоване комплексне лікування із включенням вітчизняних метаболічних препаратів мельдонію – Цитоцерт, 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат – Алакор та Армадин лонг).

Мета дослідження: оцінювання клінічної ефективності комбінованої метаболічної терапії вітчизняними препаратами Цитоцерт, Алакор та Армадин лонг у комплексному лікуванні військовослужбовців, хворих на ІХС.

Задачі дослідження

1. Проаналізувати перебіг ІХС у військовослужбовців під час бойових дій.
2. Оцінити вплив комбінованої метаболічної терапії препаратами Цитоцерт, Алакор та Армадин лонг на функціональну активність серцево-судинної системи у військовослужбовців, які брали участь у бойових діях.
3. Вивчити ефективність та безпечність комбінованої метаболічної терапії комбатантів препаратами Цитоцерт, Алакор та Армадин лонг.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження включено 36 військовослужбовців, хворих на ІХС, зі стабільною стенокардією напруги II–III функціонального класу, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні кардіології Військово-медичного клінічного лікувально-реабілітаційного центру (м. Ірпінь). Основний діагноз: ІХС, стенокардія напруги II–III функціонального класу (ФК), гіпертонічна хвороба (ГХ) II стадії, 2–3-й ступінь підвищення АТ, серцева недостатність (СН) I–IIA ст., NYHA II–III.

Усі обстежені хворі були чоловічої статі, середній вік становив $43,7 \pm 2,7$ року. Тривалість захворювання – $4,2 \pm 2,3$ року (рис. 1). Початок маніфестації нападів стенокардитичного болю становив $39,6 \pm 2,8$ року, що вірогідно нижче середньостатистичних показників популяційних досліджень [25, 26].

Критерії включення у дослідження:

- ІХС: стенокардія напруги II–III ФК;
- гіпертонічна хвороба I–II стадії, I–II ступінь підвищення АТ, некрізний перебіг;
- поінформована згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення:

- гіпертонічна хвороба III стадії;
- супутні захворювання: хронічні обструктивні захворювання легень або бронхіальна астма;
- активний гепатит;
- хронічна хвороба нирок 4 стадії;
- підвищення внутрішньочерепного тиску (при порушенні венозного відтоку, внутрішньочерепних пухлинах);
- тяжка печінкова недостатність
- серцева недостатність IIВ – III стадії;
- наявність в анамнезі порушення мозкового кровообігу;
- повна блокада правої, лівої ніжки пучка Гіса; АВ-блокада II–III ст.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усі хворі отримували стандартну терапію відповідно до рекомендації ESC, яка включала β-адреноблокатори, антагоністи кальцію, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту або блокатори рецепторів ангіотензину, статини, антитромбоцитарні препарати. Функціональний клас стенокардії визначали згідно з рекомендаціями Канадського товариства кардіологів [27].

Додатково призначали внутрішньовенно краплинно інфузії Цитоцерт (100 мг/мл, по 5 мл на 100,0 фізрозчину), Алакор (50 мг/мл по 2 мл внутрішньовенно в розведенні 1 : 2 на фізіологічному розчині струминно повільно) та Армадін лонг 300 мг, по 1 таблетці ввечері протягом 2 тиж, потім протягом 4 тиж Армадін лонг 300 мг по 1 таблетці двічі на день.

Контроль ефективності призначеного комплексу здійснювали за динамікою клінічного статусу, показників велоергометрії (ВЕМ), Холтерівського моніторингу ЕКГ до початку лікування та через 14–16 днів.

Динаміка кількості нападів стенокардії і таблеток нітроглицерину в тиждень оцінювалося на підставі щоденника пацієнта у медичній карті стаціонарного хворого.

ВЕМ проводили у стандартному режимі 3-хвилинного ступінчасто наростаючого безперервного навантаження на апараті Megasart з велоергометром EM 940 (“Siemens”, Німеччина), початкова потужність становила

25 Вт, далі виконували збільшення навантаження на 25 Вт кожні 3 хв зі швидкістю 60–80 обертів за хвилину до досягнення кінцевих точок.

Критерії припинення ВЕМ-тесту були загальноприйнятими [27, 28]:

- поява типового ангінозного нападу, досягнення субмаксимальної частоти серцевих скорочень (ЧСС);
- депресія сегмента ST (горизонтальна або косонисхідна ≥ 1 мм) або елевация сегмента ST ≥ 1 мм у відведеннях без зубців Q (крім V1 і aVR);
- відчуття нестачі повітря, значна задишка;
- відсутність підвищення систолічного артеріального тиску (АТ) або його зниження ≥ 10 мм рт.ст. у разі збільшення навантаження, яке супроводжується або не супроводжується ознаками ішемії міокарда;
- шлуночкова тахікардія, часта шлуночкова екстрасистоля, суправентрикулярна тахікардія, атріовентрикулярна блокада 2–3 ступенів, брадиаритмія, блокада ніжки пучка Гіса;
- підвищення систолічного АТ понад 230 мм рт.ст. і/або діастолічного АТ понад 115 мм рт.ст.;
- симптоми з боку центральної нервової системи (атаксія, запаморочення, передсинкопе);
- ознаки недостатньої периферійної перфузії (ціаноз, блідість, судоми в нижніх кінцівках, мінуща кульгавість);
- значна слабкість, втому, прохання пацієнта зупинити навантажувальну пробу.

ТФН оцінювали за величиною порогової потужності. Пробу вважали позитивною при горизонтальній депресії сегмента ST на 1 мм через інтервал 0,08 с від початкової точки у трьох послідовних комплексах одного із відведень ЕКГ. У стані спокою на кожній сходинці у відновлювальний період визначали АТ та ЧСС. Подвійний добуток (ПД) на кінцевому етапі ФН вираховували за формулою:

$$ПД = (ЧСС \times САТ) / 100.$$

Показник ПД відображає споживання кисню міокардом, навантаження на серцево-судинну систему в різні періоди доби, при різному фізичному навантаженні. Показана лінійна залежність між споживанням кисню міо-

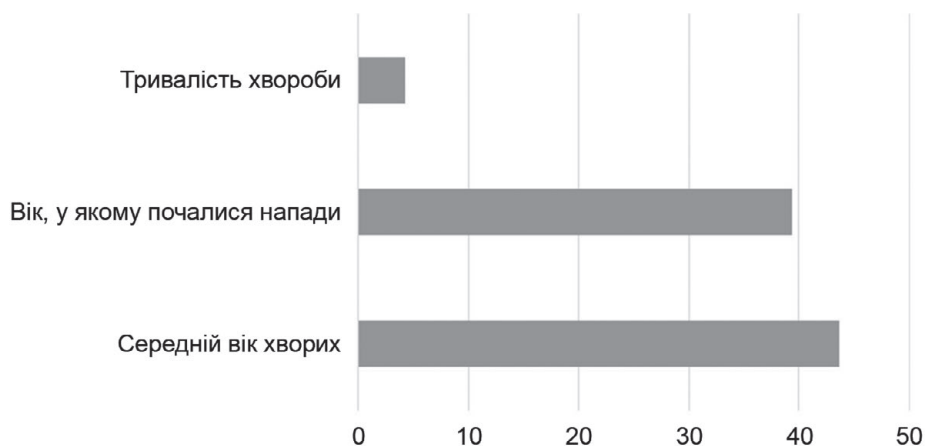
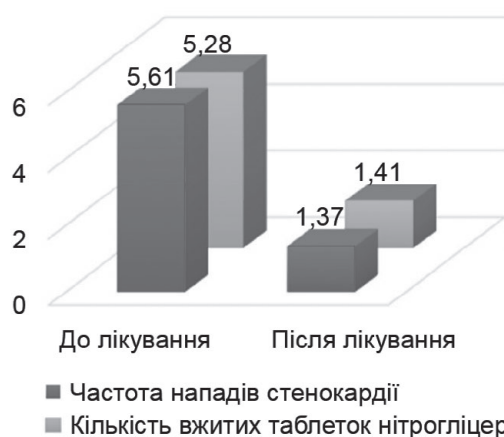


Рис. 1. Клінічна характеристика хворих



Показник	До лікування, n=36	Після лікування, n=36	Вірогідність різниці показників (p)
Частота нападів стенокардії	5,61 ± 2,3	1,37 ± 0,5	p < 0,05
Кількість вжитих таблеток нітрогліцерину	5,28 ± 2,1	1,41 ± 0,4	p < 0,05

Рис. 2. Показники клінічного стану пацієнтів на фоні комбінованої метаболічної терапії

кардом і коронарним кровотоком. При максимальному навантаженні коронарний кровоток збільшується у 5 разів порівняно з вихідним, а при обструктивному ураженні коронарних артерій здатність до підтримання коронарного кровотоку в ураженій ділянці та забезпечення метаболічних потреб міокарда під час навантаження втрачається, що і спричинює ішемію міокарда [28].

Переносимість препарату оцінювали за наступною шкалою:

1. Хороша – побічні реакції або не відзначаються, або є поодинокими і легкими, не впливають на працездатність і звичайний характер життєдіяльності пацієнта.
2. Задовільна – побічні реакції є незначними, пацієнт їх легко переносить, немає потреби у відміні препарату.
3. Незадовільна – побічні реакції мають значний негативний вплив на стан хворого, що вимагає відміни препарату та / або застосування додаткових медичних заходів.

Статистичне оброблення даних проводили з використанням пакетів статистичних програм Microsoft Office Excel 2010 та STATISTICA 6.0.

Аналіз отриманих результатів продемонстрував, що застосування метаболічної терапії вірогідно покращило загальний стан пацієнтів, вірогідно зменшилася кількість нападів стенокардії та знизилася потреба в таблетках нітрогліцерину (рис. 2).

Отже, додавання до базисної терапії військово-службовців із ІХС, стабільною стенокардією напруги ІІ ФК вірогідно покращило перебіг захворювання та проявилася зменшенням частоти нападів за грудного болю (p < 0,05) та кількості прийнятих таблеток нітрогліцерину (p < 0,05).

Динаміка основних функціональних показників серцево-судинної системи в обстежених хворих наведена в таблиці.

Аналіз проби з дозованим фізичним навантаженням до початку терапії продемонстрував суттєві порушення функціонального стану серцево-судинної системи.

При первинному дослідженні було виявлено високий відсоток пацієнтів із депресією сегмента ST 2 мм на висоті фізичного навантаження, а сумарна відносна кількість хворих із депресією сегмента ST 1,5–2 мм становила 72,2%. При повторному обстеженні у 94,4% хворих депресії сегмента ST не виявлено.

Під час проведення дослідження до лікування на фоні максимального навантаження було виявлено порушення ритму у вигляді суправентрикулярних та шлуночкових екстрасистол, після лікування порушень ритму не було.

У динаміці проведеної терапії вдалося досягти зниження показників АТ навантаження – це максимальний АТ, який пацієнт досягнув при навантаженні (на якому його зняли з педалювання), рівень САТ знизився на 16,4% від початкового, а ДАТ – на 9,4% (p < 0,05).

Вірогідно знизився на 35,2% час відновлення, а споживання кисню та показник толерантності – навпаки, достовірно підвищилися. Саме показник максимального споживання кисню (МСК) вважають основним критерієм фізичного здоров'я людини. Значення цього показника характеризує потужність аеробного процесу, тобто кількість кисню, яку організм здатний засвоїти за одиницю часу (1 хв). Ця потужність залежить від двох факторів: функції киснетранспортної системи і здатності працюючих скелетних м'язів засвоювати кисень. У тре-

Основні функціональні показники серцево-судинної системи, визначені при проведенні ВЕМ, в динаміці лікування (M±m)

Показник	До лікування, n=36	Після лікування, n=36	Вірогідність різниці показників (p)
Депресія ST, мм:			
Відсутня, n (%)	7 (19,4)	34 (94,4)	p < 0,05
1 мм, n (%)	3 (8,3)	1 (2,8)	p < 0,05
1,5 мм, n (%)	26 (72,2)	0	
Порушення ритму:			
Відсутні, n (%)	32 (88,9)	36 (100)	
Суправентрикулярна екстрасистоля, n (%)	4 (11,1)	0	p > 0,05
Шлуночкова екстрасистоля, n (%)	4 (11,1)	0	
ПД, у.о.	239,1 ± 9,8	268,2 ± 8,3	p < 0,05
АТ навантаження:			
САТ, мм рт.ст.	216,5 ± 5,6	180,5 ± 4,9	p < 0,05
ДАТ, мм рт.ст.	112,0 ± 3,1	101,5 ± 3,6	p < 0,05
Час відновлення, хв	7,1 ± 0,8	4,6 ± 0,3	p < 0,05
АТ відновлення:			
САТ, мм рт.ст.	138,5 ± 4,2	126,5 ± 2,2	p < 0,05
ДАТ, мм рт.ст.	89,9 ± 3,6	84,1 ± 3,4	p < 0,05
Споживання кисню, мл/хв/кг	5,03 ± 0,7	6,3 ± 0,4	p < 0,05
Толерантність (%)	67,8 ± 2,1	76,3 ± 2,2	p < 0,05

нованих дорослих осіб МСК становить 5–6 л/хв. Отже, в динаміці лікування вдалося досягти зростання резервних потужностей киснетранспортної системи [29].

Одночасно виявлено зростання показника подвійного добутку, або індексу Робінсона, який у клінічній практиці прийнято вважати еквівалентом засвоєння кисню міокардом. За даними літератури, у дорослих чоловіків цей індекс дорівнює 290–310 у.о.) [28]. Підвищення цього показника в динаміці свідчить про більший резерв організму на тлі лікування.

Для верифікації порушень ритму та провідності, а також безболіових форм ішемії усім хворим було проведено моніторування за Холтером, програмна версія 4.01 Labtech Ltd (Угорщина). За добу були проаналізовані наступні показники:

- загальна тривалість депресії та ступінь вираженості,
- кількість надшлуночкових та шлуночкових екстрасистол,
- порушення провідності.

Після застосування комплексної метаболічної терапії вірогідно зменшилася кількість надшлуночкових екстрасистол за добу у 2,9 раза до нормативних значень, також зменшилася частота реєстрації шлуночкових екстрасистол в 1,4 раза, тривалі епізоди депресії сегмента ST не спостерігалися (лише до 1 мм).

Особливістю перебігу ІХС в обстеженого контингенту військовослужбовців була висока частота епізодів «безболіової» ішемії, коли на фоні депресії сегмента ST не виникав класичний біль за грудиною, задишка, аритмія та інші неприємні відчуття, і пацієнт не вживав нітрогліцерин. До початку застосування метаболічної терапії кількість таких епізодів становила $12,6 \pm 0,8$ випадків на добу, а при повторному обстеженні – $3,2 \pm 0,5$ випадків на добу ($p < 0,05$). Тривалість епізодів відповідно становила $0,3 \pm 0,1$ год до застосування метаболічної терапії та

$0,2 \pm 0,05$ год – після лікування ($p < 0,05$). При первинному обстеженні епізоди «безболіової» ішемії були виявлені у 19 (52,8%) пацієнтів, після лікування – у 5 (13,9%) хворих ($p < 0,05$).

Переносимість призначеної метаболічної терапії була оцінена усіма пацієнтами як «хороша» – побічні реакції не спостерігалися. Слід зазначити, що це може бути додатковим фактором для продовження лікування в умовах поза стаціонаром та приводить до покращення якості та тривалості життя [30, 31].

Отже, використання комбінованої метаболічної терапії із включенням вітчизняних препаратів Цитоцерт, Алакор та Армадин лонг у військовослужбовців продемонструвало значну ефективність у вигляді збільшення тривалості та інтенсивності фізичного навантаження при проведенні ВЕМ, підвищення ТФН, зменшенні частоти та вираженості нападів стенокардії, зменшенні кількості нападів ішемії та кількості вжитих таблеток нітрогліцерину.

ВИСНОВКИ

1. Середній вік обстежених військовослужбовців з ІХС, стенокардією напруги становив $43,7 \pm 2,7$ року, а початок маніфестації нападів болю при стенокардії становив $39,6 \pm 2,8$ року, що вірогідно нижче середньостатистичних даних популяційних досліджень.

2. Комбінована терапія метаболічними препаратами вітчизняного виробництва Цитоцерт, Алакор та Армадин лонг із поєднанням ін'єкційної та таблетованої форм виявила високу ефективність у лікуванні військовослужбовців з ІХС, що суттєво впливає на обороноздатність держави.

3. Комбінація препаратів Цитоцерт, Алакор та Армадин лонг продемонструвала хорошу переносимість та відсутність побічних реакцій.

Відомості про авторів

Селюк Мар'яна Миколаївна – канд. мед. наук, доц., Українська військово-медична академія, м. Київ; тел.: (044) 280-00-34.
E-mail: mkurgan59@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8908-4252

Бичкова Світлана Анатоліївна – канд. мед. наук, доц., Українська військово-медична академія, м. Київ;
тел.: (044) 280-00-34

ORCID: 0000-0002-6181-1275

Козачок Микола Миколайович – канд. мед. наук, доц., Українська військово-медична академія, м. Київ;
тел.: (044) 280-00-34

ORCID: 0000-0001-5401-9645

Яворська Ірина Анатоліївна – Військово-медичний клінічний лікувально-діагностичний центр, м. Київ. E-mail: irinajavorska1704@gmail.com

ORCID: 0000-0003-4856-2056

Кожухарьова Наталія Анатоліївна – Військово-медичний клінічний лікувально-діагностичний центр, м. Київ.
E-mail: nataliap@ukr.net

ORCID: 0000-0002-0356-7892

Пилипенко Марина Анатоліївна – Військово-медичний клінічний лікувально-діагностичний центр, м. Київ. E-mail: pylypenkomar@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5401-9645

Хомич Софія Миколаївна – Військово-медичний клінічний лікувально-діагностичний центр, м. Київ. E-mail: sofasofa1994sofasofa@gmail.com

ORCID: 0009-0000-1579-1923

Дідух Владислав Сергійович – Військово-медичний клінічний лікувально-діагностичний центр, м. Київ. E-mail: md.vsdidukh@gmail.com

ORCID: 0009-0007-1445-0394

Information about the authors

- Seliuk Mariana M.** – MD, PhD, Associate Professor, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv; tel.: (044) 280-00-34. E-mail: mkurgan59@gmail.com
ORCID: 0000-0001-8908-4252
- Bychkova Svitlana A.** – MD, PhD, Associate Professor, Ukrainian Military Medical Academy. Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 280-00-34
ORCID: 0000-0002-6181-1275
- Kozachok Mykola M.** – MD, PhD, Associate Professor, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv; tel.: (044) 280-00-34
ORCID: 0000-0001-5401-9645
- Yavorska Iryna A.** – Military Medical Clinical Treatment and Rehabilitation Center, Kyiv. E-mail: irinajavorska1704@gmail.com
ORCID: 0000-0003-4856-2056
- Kozhukharova Nataliia A.** – Military Medical Clinical Treatment and Rehabilitation Center, Kyiv. E-mail: nataliap@ukr.net
ORCID: 0000-0002-0356-7892
- Pylypenko Maryna A.** – Military Medical Clinical Treatment and Rehabilitation Center, Kyiv. E-mail: pylypenkomar@gmail.com
ORCID: 0000-0001-5401-9645
- Khomych Sofiia M.** – Military Medical Clinical Treatment and Rehabilitation Center, Kyiv. E-mail: sofasofa1994sofasofa@gmail.com
ORCID: 0009-0000-1579-1923
- Didukh Vladyslav S.** – Military Medical Clinical Treatment and Rehabilitation Center, Kyiv. E-mail: md.vsdidukh@gmail.com
ORCID: 0009-0007-1445-0394

ПОСИЛАННЯ

- American Heart Association. ISCHEMIA Trial results find interventions for stable heart disease no better than drug therapy [Internet]. American Heart Association; 2019. Available from: <https://www.dicardiology.com/article/iscemia-trial-results-find-interventions-stable-heart-disease-no-better-drug-therapy>.
- John A. Spertus at the American Heart Association Annual Scientific Sessions. International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches – ISCHEMIA [Internet]. Philadelphia, PA; 2019 (quality of life outcomes). Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2019/11/15/17/27/iscemia>.
- Marzilli M, Crea F, Morrone D, Bonow RO, Brown DL, Camici PG, et al. Myocardial ischemia: from disease to syndrome. *Int J Cardiol.* 2020;314:32-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.04.074.
- Kovtun GI, Orlova NM. Mortality from cardiovascular diseases in Ukraine: medical and statistical analysis of its dynamics and regional characteristics in 2010-2020. *Rep Vinnytsia National Med Uni.* 2023;27(1):110-18. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(1)-21.
- Mostepan, TV, Horachuk W. Prevalence of risk factors in patients with coronary heart disease. *Ukr Med Chasopis.* 2022;152(6):62-4. doi: 10.32471/umj.1680-3051.152.236222.
- Shao C, Wang J, Tian J, Tang YD. Coronary Artery Disease: From Mechanism to Clinical Practice. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1177:1-36. doi: 10.1007/978-981-15-2517-9_1.
- Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes: Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2024;45(36):3415-537. doi: 10.1093/eurheartj/ehae177.
- Shu H, Peng Y, Hang W, Zhou N, Wang DW. Trimetazidine in Heart Failure. *Front Pharmacol.* 2021;(11):569132. doi: 10.3389/fphar.2020.569132.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;(42):3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- Volynskiy D, Vakaliuk I. Use of Meldonium in the treatment of patients with coronary artery disease and concomitant arterial hypertension. *EUREKA: Health Sci.* 2019;(6):9-14. doi: 10.21303/2504-5679.2019.001018.
- Mikhin VP, Tyurikov PY. Anti-ischemic and antioxidant activity of meldonium in ihd patients with stable angina. *Med Council.* 2016;(13):56-60. doi: 10.21518/2079-701x-2016-13-56-60.
- Berlato DG, Bairois AVD. Meldonium: Pharmacological, toxicological, and analytical aspects. *Toxicol Res Appl.* 2020;(4). doi: 10.1177/2397847320915143.
- Di Cristo F, Finicelli M, Digilio FA, Paladino S, Valentino A, Scialò F, et al. Meldonium improves Huntington's disease mitochondrial dysfunction by restoring peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α expression. *J Cell Physiol.* 2019;234(6):9233-46. doi: 10.1002/jcp.27602.
- Zhao Y, Peng L, Luo Y, Li S, Zheng Z, Dong R, et al. Trimetazidine improves exercise tolerance in patients with ischemic heart disease: A meta-analysis. *Herz.* 2016;41(6):514-22. doi: 10.1007/s00059-015-4392-2.
- Grajek S, Michalak M. The effect of trimetazidine added to pharmacological treatment on all-cause mortality in patients with systolic heart failure. *Cardiology.* 2015;131(1):22-9. doi: 10.1159/000375288.
- Ferrari R, Ford I, Fox K, Chellerton JP, Correges A, Tendersa M, et al. Efficacy and safety of trimetazidine after percutaneous coronary intervention (ATPCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2020;396(10254):830-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31790-6.
- Dézi CA. Trimetazidine in Practice: Review of the Clinical and Experimental Evidence. *Am J Ther.* 2016;23(3):e871-9. doi: 10.1097/MJT.0000000000000180.
- Amini N, Sarkaki A, Dianat M, Mard SA, Ahangarpour A, Badavi M. Protective effects of naringin and trimetazidine on remote effect of acute renal injury on oxidative stress and myocardial injury through Nrf-2 regulation. *Pharmacol Rep.* 2019;71(6):1059-66. doi: 10.1016/j.pharep.2019.06.007.
- Marzilli M, Vinereanu D, Lopaschuk G, Chen Y, Dalal JJ, Danchin N, et al. Trimetazidine in cardiovascular medicine. *Int J Cardiol.* 2019;293:39-44. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.05.063.
- Ma N, Bai J, Zhang W, Luo H, Zhang X, Liu D, et al. Trimetazidine protects against cardiac ischemia/reperfusion injury via effects on cardiac miRNA21 expression, Akt and the Bcl2/Bax pathway. *Mol Med Rep.* 2016;14(5):4216-22. doi: 10.3892/mmr.2016.5773.
- Li R, Tang X, Jing Q, Wang Q, Yang M, Han X, et al. The effect of trimetazidine treatment in patients with type 2 diabetes undergoing percutaneous coronary intervention for AMI. *Am J Emerg Med.* 2017;35(11):1657-61. doi: 10.1016/j.ajem.2017.05.024.
- Milinković I, Rosano G, Lopatin Y, Seferović PM. The Role of Ivabradine and Trimetazidine in the New ESC HF Guidelines. *Card Fail Rev.* 2016;2(2):123-9. doi: 10.15420/cfr.2016:13:1.
- Center for Public Health of Ukraine. Cardiovascular diseases are the main cause of death in Ukraine. Conclusions from the Global Burden of Disease Study 2019 [Internet]. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine; 2021. Available from: <https://phc.org.ua/news/sercevo-sudinni-zakhvoryuvannya-golovna-pri-china-smerti-ukrainciv-visnovki-z-doslidzhennya>.
- Khits AR. Coronary heart disease: diagnosis and treatment [Internet]. 2019. *Ukr Med J.* Available from: www.umj.com.ua/uk/novyna-163681-ishemichna-hvorobasertsa-diagnostika-ta-likuvannya.
- Radico F, Zimarino M, Fulgenzi F, Ricci F, Di Nicola M, Jespersen L, et al. Determinants of long-term clinical outcomes in patients with angina but without obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2018;39(23):2135-46. doi: 10.1093/eurheartj/ehy185.
- Bradley C, Berry C. Definition and epidemiology of coronary microvascular disease. *J Nucl Cardiol.* 2022;29(4):1763-75. doi: 10.1007/s12350-022-02974-x.
- Ministry of Health of Ukraine. On approval of the Unified Clinical Protocol for Primary, Secondary (Specialized) and Tertiary (Highly Specialized) Medical Care "Stable Coronary Heart Disease" [Internet]. 2021. Order No. 2857; 2021 Dec 23. Available from: https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/.
- Kupnovytska IG, Romanyshyn NM. Functional state of the cardiovascular system according to the results of bicycle ergometry and lipid blood composition in patients with stable coronary artery disease depending on the number of affected coronary arteries. *Achiev Clin Experimental Med.* 2019;(3):92-100. doi: 10.11603/1811-2471.2019.v.i3.10529.
- Marushko YV, Gishchak TV. Bicycle ergometry in practical medicine [Internet]. Specialized Medical Portal Health-ua.com. 2020. Available from: <https://health-ua.com/cardiology/mizdisciplinarni-problemi/61895-veloergo-metrya-upraktichnij-meditcin>.
- Song M, Chen FF, Li YH, Zhang L, Wang F, Qin RR, et al. Trimetazidine restores the positive adaptation to exercise training by mitigating statin-induced skeletal muscle injury. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018;9(1):106-18. doi: 10.1002/jcsm.12250.
- Mehta PK, Quesada O, Al-Badri A, Fleg JL, Volgman AS, Pepine CJ, et al. Ischemia and no obstructive coronary arteries in patients with stable ischemic heart disease. *Int J Cardiol.* 2022;348:1-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.12.013.

Стаття надійшла до редакції 02.10.2024. – Дата першого рішення 07.10.2024. – Стаття подана до друку 11.11.2024