

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ СОСУДОВ И ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ СО СТЕНОКАРДИЕЙ В РАЙОНЕ СОСТОЯВШЕГОСЯ ВООРУЖЁННОГО КОНФЛИКТА

Шахбиева З.Ю.¹, Исламова У.А.², Абдуллаева А.А.², Махачева А.М.², Абдуллаев А.А.²

¹Клиническая больница № 3, Грозный, e-mail: shaxbieva73@mail.ru;

²Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, e-mail: islamova_u_a@yandex.ru

Цель – оценить эффективность включения триметазидина и фабомотизола в лечение пациентов со стабильной стенокардией в районе состоявшегося вооружённого конфликта в улучшении показателей variability ритма сердца (ВРС) и функции эндотелия сосудов. 96 пациентов в районе вооружённого конфликта со стабильной стенокардией II-III ФК составили 2 группы: в 1-й (контрольной) группе 46 пациентов принимали метопролола сукцинат 50 мг/сут., изосорбида-5-мононитрат 40 мг/сут., симвастатин 40 мг/сут. и ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут. 50 пациентов 2-й группы в дополнение получали триметазидин 70 мг/сут. и фабомотизол 30 мг/сут. Исходно и через 6 мес. им исследовали ВРС и эндотелиальную дисфункцию (ЭД) фотоплетизмографическим методом на аппарате «Ангиоскан-01» с окклюзионной пробой с реактивной гиперемией. Частота приступов стенокардии у пациентов 2-й группы снизилась после лечения по сравнению с таковой в 1-й группе ($p < 0,01$). В обеих группах улучшились показатели ВРС ($p < 0,01$). При окклюзионной пробе выявлены прирост диаметра плечевой артерии ($5,81 \pm 2,68\%$ - 1-я группа и $5,86 \pm 1,89\%$ - 2-я группа) и увеличение амплитуды пульсовых волн ($1,73 \pm 0,91$ раза – в 1-й группе и $1,84 \pm 0,94$ раза – во 2-й группе), свидетельствующие о тенденции к улучшению функции эндотелия. Межгрупповое сравнение не выявило статистически значимых различий. Лечение триметазидином и фабомотизолом пациентов в районе вооружённого конфликта в большей степени уменьшает частоту приступов стенокардии и улучшает функцию эндотелия сосудов и показатели ВРС ($p > 0,05$), чем в контрольной группе, снижая при этом активность симпатической нервной системы.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, триметазидин, фабомотизол, эндотелиальная дисфункция, variability ритма сердца

VASCULAR ENDOTHELIAL DISFUNCTION AND HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH ANGINA PECTORIS IN THE AREA OF AN ARMED CONFLICT

Shakhbieva Z.Y.¹, Islamova U.A.², Abdullaeva A.A.², Makhacheva A.M.², Abdullaev A.A.²

¹Grozny city clinical hospital № 3 of Ministry of Health of the Chechen Republic, Grozny, e-mail: shaxbieva73@mail.ru;

²Dagestan State Medical University, Mahachkala, e-mail: islamova_u_a@yandex.ru

Aim – to assess the effectiveness of the inclusion of trimetazidine and fabomotizole in the treatment of patients with stable angina in the area of an armed conflict in improving the indicators of heart rate variability (HRV) and vascular endothelial function. 96 patients in the area of armed conflict with angina pectoris II-III FC made up 2 groups: in the 1st (control) group 46 patients took metoprolol succinate 50 mg/day, isosorbide-5-mononitrate 40 mg/day, simvastatin 40 mg/day and acetylsalicylic acid 100 mg/day. 50 patients of the 2nd group in addition received trimetazidine 70 mg/day and fabomotizole 30 mg/day. Initially and after 6 months they were examined HRV and endothelial dysfunction (ED) by photoplethysmographic method on the device Angioscan-01 with occlusive breakdown with reactive hyperemia. The frequency of attacks of angina pectoris in patients of the 2nd group decreased after treatment compared with those in the 1st group ($p < 0,01$). In both groups the HRV indices improved ($p < 0,01$). During the occlusive test was found an increase in the diameter of the brachial artery ($5,81 \pm 2,68\%$ - the 1st group and $5,86 \pm 1,89\%$ - the 2nd group) and an increase in the pulse wave amplitude ($1,73 \pm 0,91$ times - in the 1st group and $1,84 \pm 0,94$ times - in the 2nd group), indicating a trend towards improved endothelial function. Intergroup comparison revealed no statistically significant differences. Treatment of trimetazidine and fabomotizole patients in the area of armed conflict increasingly reduces the frequency of angina pectoris attacks, improves the function of the vascular endothelium and indicators of HRV ($p > 0,05$) than in the control group, while reducing the activity of the sympathetic nervous system.

Keywords: stable angina pectoris, trimetazidine, fabomotizole, endothelial dysfunction, heart rate variability

Вегетативные расстройства в результате воздействия факторов окружающей среды и

эмоционального напряжения и наблюдающееся при этом увеличение активности симпатической нервной системы являются частой причиной развития сердечно-сосудистых заболеваний. Воздействие экстремальных факторов внешней среды на организм человека в результате военных действий между российскими федеральными войсками и вооружёнными формированиями Чеченской Республики Ичкерия в 1994-1996 годах и новой фазы контртеррористической операции на Северном Кавказе в 1999 году привело всех жителей этого региона к испытанию всего разнообразия стрессовых факторов и к посттравматическим стрессовым расстройствам. Однако используемые методы лечения стрессовых и психических расстройств у этой категории пациентов не всегда оказались эффективными при ИБС, что требует поиска новых средств и их более активного изучения [1; 2].

Основной часто встречающейся клинической формой ИБС является стенокардия как болевой клинический эквивалент ишемии миокарда. При наличии трёх признаков (загрудинный дискомфорт; провоцирование физическим или эмоциональным стрессом; его исчезновение в течение нескольких минут в покое или после приёма нитроглицерина) она считается типичной. Лечение, направленное на улучшение прогноза жизни и предупреждение возникновения инфаркта миокарда, должно включать бета-адреноблокаторы (БАБ), антиагреганты, статины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Для улучшения качества жизни пациентов, уменьшения частоты и интенсивности приступов стенокардии и увеличения толерантности к физическим нагрузкам рекомендуются короткодействующие нитраты, БАБ или блокаторы кальциевых каналов фенилалкиламинового или бензотиазепинового ряда. При необходимости к ним могут быть присоединены длительно действующие нитраты, ивабрадин, никорандил, ранолазин или патогенетически обоснованный и недостаточно изученный миокардиальный цитопротектор триметазидин [3; 4].

Факторы риска, клинические проявления и исходы ИБС определяют состояние эндотелиальной функции сосудов и электрической нестабильности сердца. Медикаментозные средства в той или иной мере влияют на них [5]. А.С. Парфенов предложил для исследования функции эндотелия неинвазивный фотоплетизмографический метод (аппарат АнгиоСкан-01, Фитон) и пробу с реактивной гиперемией (окклюзионная проба) [6].

Необходимо учесть, что до настоящего времени недостаточно освещены в доступной литературе вопросы влияния экстремальных ситуаций у жителей районов вооружённого конфликта на течение ИБС, а также профилактики и лечения её осложнений у них. Целесообразен поиск разных сочетаний лекарственных средств для профилактики приступов

стенокардии и инвазивных вмешательств на коронарных артериях, что экономически более выгодно для практического здравоохранения и пациентов. Научный и практический интерес представляет изучение влияния триметазидина и фабомотизола в составе комплексного лечения на эндотелиальную дисфункцию (ЭД) и вариабельность ритма сердца (BPC) у пациентов со стенокардией в районе ранее состоявшегося вооружённого конфликта.

Цель исследования – оценить эффективность включения триметазидина и фабомотизола в стандартное лечение пациентов со стабильной стенокардией в районе состоявшегося вооружённого конфликта в улучшении функции эндотелия сосудов и показателей BPC.

Материал и методы исследования

Этический комитет Дагестанского государственного медицинского университета одобрил Протокол данного исследования. Оно выполнено с соблюдением принципов Хельсинкской декларации и стандартов надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). До включения в исследование было получено письменное информированное согласие у всех участников.

Нами проанализированы результаты динамического наблюдения 104 пациентов со стабильной стенокардией II-III функционального класса (ФК) обоего пола в Побединской участковой больнице ГБУ «Грозненская ЦРБ» в 2011-2018 гг. Типичную стабильную стенокардию диагностировали с учетом Национальных рекомендаций по диагностике и лечению стабильной стенокардии Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2008) [3] и Европейского общества кардиологов [4] при наличии загрудинного дискомфорта во время физического или эмоционального стресса и его исчезновении в покое или после приёма нитроглицерина в течение нескольких минут. Для определения её тяжести (ФК) использовали классификацию Канадского сердечно-сосудистого общества (1974).

Критерии включения в исследование: пациенты со стабильной стенокардией II-III ФК в возрасте 40-60 лет; добровольное информированное согласие пациента; постоянное проживание в районе вооружённого конфликта в течение последних 10 лет.

Критерии невключения: отсутствие информированного согласия на участие в исследовании; пациенты с другими формами ИБС и с сопутствующими заболеваниями в стадии декомпенсации; участие в другом исследовании.

Критерии исключения из исследования: появление побочных действий лекарственных препаратов; невозможность выполнения предписанного плана лечения; решение прекратить дальнейшее участие в исследовании.

В начале исследования рандомизация пациентов проведена методом случайных чисел. Составлены две группы из пациентов со стабильной стенокардией II-III ФК (табл. 1),

адекватные для сравнения по возрастно-половым и антропометрическим признакам, уровню артериального давления (АД), тяжести стенокардии и сопутствующим заболеваниям ($p > 0,05$).

Таблица 1

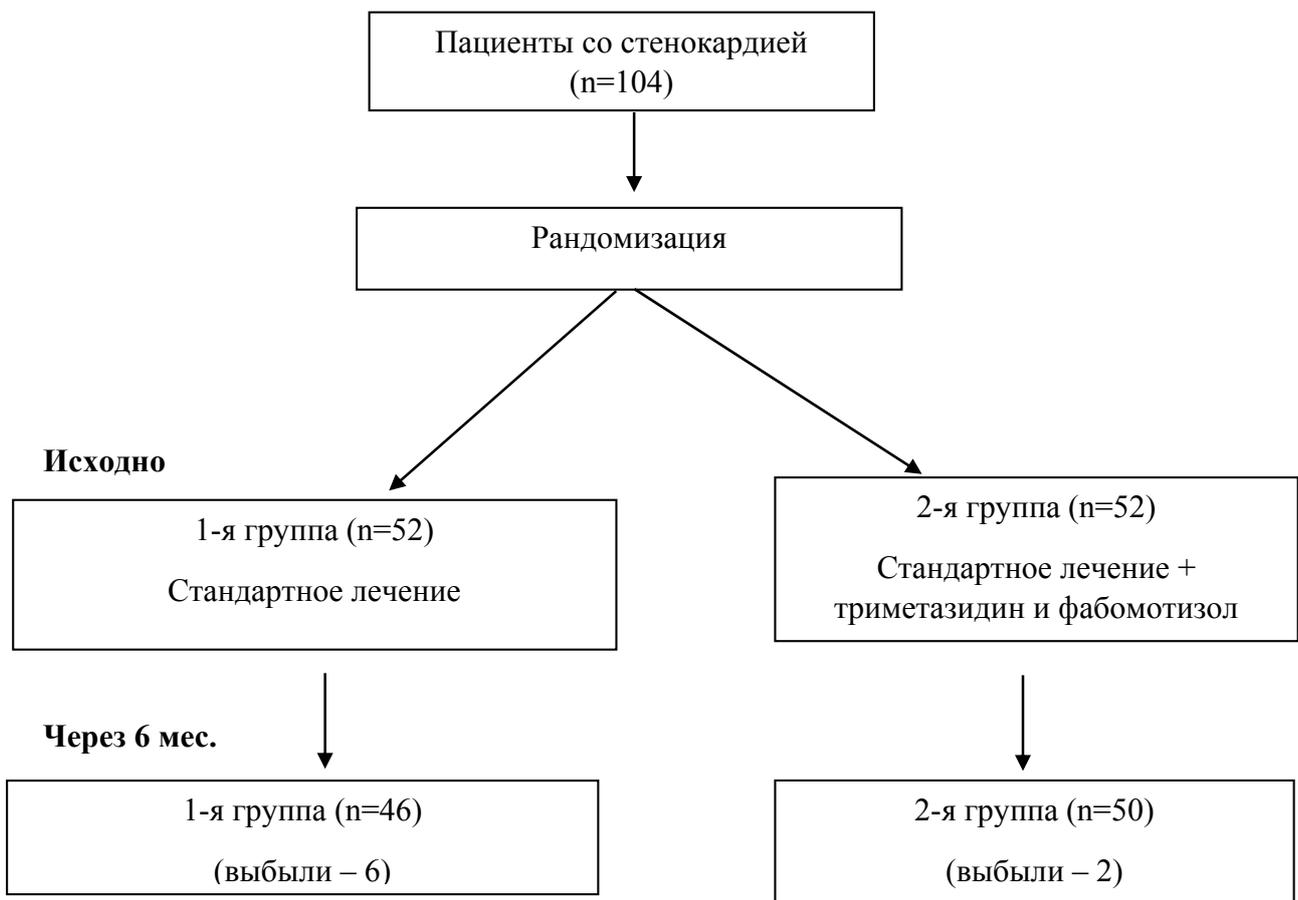
Характеристика исследованных больных

| Показатель | Группа | | p |
|--|-------------------|--------------------|--------------|
| | 1-я (n=46) | 2-я (n=50) | |
| Средний возраст, лет | 57,1±6,7 | 59,3±8,5 | 0,72 |
| Мужчины, n (%) | 36(78) | 45 (82) | 0,085 |
| Курение, n (%) | 12 (26) | 17 (34) | 0,20 |
| Стенокардия, n (%): II ФК III ФК | 31(67) 15 (33) | 35 (70) 15 (30) | 0,53 0,38 |
| Артериальная гипертония, n (%) | 22 (48) | 26 (52) | 0,57 |
| САД, мм рт. ст. | 132,5±14,6 | 134,1±13,9 | 0,46 |
| ДАД, мм рт. ст. | 83,1±7,2 | 85,0±7,7 | 0,52 |
| Сахарный диабет 2 типа, n (%) | 8 (17) | 7 (14) | 0,39 |
| | | | |
| Масса тела, кг | 77,8±11,5 | 79,6±12,7 | 0,88 |
| Гиперхолестеринемия, n (%) | 31(67) | 39 (72) | 0,47 |
| Заболевания ЖКТ, n (%) | 16 (35) | 21 (42) | 0,49 |
| ХОБЛ, n (%) | 5 (11) | 8 (16) | 0,51 |

Результаты (количественные) представлены в виде $M \pm SD$.

САД - систолическое АД, ДАД - диастолическое АД, ФК – функциональный класс, ЖКТ - желудочно-кишечный тракт, ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь лёгких.

Исходно (рисунок) в исследование были включены 104 пациента со стабильной стенокардией, однако из дальнейшего анализа в связи с несоблюдением протокола исследования были исключены 8 чел. (8,3%). В повторном визите через 6 мес. участвовали 46 пациентов 1-й (стандартное лечение) и 50 – 2-й (испытуемая) групп.



Блок-схема исследования

В 1-й группе (n=46) применяли стандартное лечение: изосорбида-5-мононитрат («Моносан», PRO.MED.CS Praha, Чешская Республика) 40 мг/сут. в течение 15-20 дней; метопролола сукцинат («Беталок ЗОК», Astra Zeneca, Швеция) 50 мг/сут.; ацетилсалициловая кислота («Аспирин кардио», Bayer, Швейцария) 100 мг/сут., симвастатин («Симвастол», Gedeon Richter, Венгрия) 40 мг/сут. и по показаниям – другие средства. Во 2-й группе (n=50) пациенты в комплексном лечении в дополнение получали триметазидин («Предуктал МВ», Servier, Франция) 70 мг/сут. и фабомотизол («Афобазол», «Фармстандарт», Россия) 30 мг/сут. У части пациентов при АД более 140/90 мм рт. ст. дозу метопролола сукцината титровали до 100 мг/сут.

Пациенты регистрировали частоту приступов стенокардии и количество принимаемых таблеток нитроглицерина в течение каждой недели. Их клиническое состояние оценивали при двух визитах (исходно и через 6 мес.), используя результаты общеврачебных физикальных и лабораторных (общие анализы крови, мочи, холестерин и его фракции, креатинин, сахар, трансаминазы) методов исследования, динамику еженедельной частоты приступов стенокардии, принятых таблеток нитроглицерина и результатов

запланированных методов исследования. При этом проводили контроль приверженности назначенному лечению и регистрировали нежелательные явления в течение проводимого лечения. Для регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) и ВРС использовали программы «Полиспектр-ритм» и «Полиспектр-анализ» компании «Нейро-Софт» (Иваново); функцию эндотелия оценивали пробой с реактивной гиперемией.

Временной анализ ВРС проводили по следующим расчетным показателям: стандартное отклонение от среднего значения интервала R-R (SDNN, миллисекунд - мс); среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних R-R-интервалов (RMSSD, мс) для определения активности парасимпатического звена вегетативной нервной системы. Спектральный анализ ВРС проводили по показателям: колебания самых низких частот (VLF, мс² – very low frequency); низкочастотные колебания (LF, мс² – low frequency), характеризующие влияние симпато-адреналовой системы; высокочастотные колебания (HF, мс² – high frequency), определяющие активность парасимпатического звена и LF/HF – для оценки баланса симпатических и парасимпатических влияний вегетативной нервной системы.

При обоих визитах пациентов прибором «АнгиоСкан-01» фотоплетизмографическим методом пробой с реактивной гиперемией [6] по приросту диаметра плечевой артерии и увеличению амплитуды пульсовой волны оценивали функцию эндотелия сосудов. В плечевой артерии на 5 мин. манжетой перекрывали кровоток, поддерживая САД на уровне 300 мм рт. ст. Через пять минут давление в манжете стравливали и в течение двух минут на приборе регистрировали сигнал, который рассчитывал степень увеличения амплитуды пульсовых волн.

С помощью пакета программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Statistica, США) проводили статистическую обработку результатов исследования. Нормальность распределения непрерывных численных параметров определяли по критерию Шапиро-Уилка. Количественные параметрические данные представлялись с использованием средних значений и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$), качественные данные – через их частоты. Т-критерий Стьюдента и парный t-критерий использовали для сравнения параметрических данных. Непараметрические данные сравнивали с применением U-критерия Манна-Уитни и Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Динамика средней недельной частоты приступов стабильной стенокардии напряжения II-III ФК в течение 6 мес. лечения приведена в таблице 2. Частота приступов стенокардии и приёма нитроглицерина у пациентов 2-й группы, принимавших

триметазидин с фабомотизолом, статистически значимо снизились после лечения по сравнению с таковыми в 1-й группе.

Таблица 2

Частота приступов стенокардии и приёма таблеток нитроглицерина

| Показатель (до и после лечения) | 1-я группа (n=46) | 2-я группа (n=50) | p (между группами) |
|------------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| <i>Приступы стенокардии:</i> | | | |
| до лечения | 5 (3; 6) | 6 (3; 7) | 0,24 |
| после лечения | 4 (3; 5) | 3 (2; 4)* | 0,04 |
| <i>Приём нитроглицерина:</i> | | | |
| до лечения | 4 (2; 5) | 4 (2; 4) | 0,86 |
| после лечения | 2 (1; 4) | 1 (1; 3)* | 0,03 |

Данные представлены: Me (25%; 75%), *p < 0,01 – сравнение с исходным визитом.

Через 6 мес. лечения (табл. 3) значения основных временных показателей SDNN в 1-й группе возрастали на 45,5% (p=0,004). Во 2-й группе эти изменения тоже были статистически значимыми (на 44,6% и p < 0,003 соответственно). Значительно снижались спектральные показатели ВРС (LF/HF) через 6 мес. лечения в обеих группах (P < 0,004 в 1-й группе и P < 0,002 – во 2-й группе). У более чем половины пациентов во 2-й группе исходно преобладала активность симпатической нервной системы, у которых наблюдались также низкие значения основного временного показателя SDNN и RMSSD с незначительным их нарастанием после лечения (p = 0,002 и p = 0,187 соответственно). Изменения показателей соотношения LF/HF при межгрупповых сравнениях были статистически значимыми.

Таблица 3

Динамика показателей ВРС в результате лечения (M±m)

| Показатель | 1-я группа (n=46) | | 2-я группа (n=50) | | P ₁₋₂ | P ₃₋₄ |
|----------------------|-------------------|------------|-------------------|------------|------------------|------------------|
| | Исходно (1) | 6 мес. (2) | Исходно (3) | 6 мес. (4) | | |
| SDNN, мс | 25,7±6,1 | 37,4±8,0 | 26,2±8,5 | 38,4±7,7 | 0,004 | 0,003 |
| RMSSD, мс | 17,1±9,8 | 19,0±8,4 | 17,6±8,7 | 20,8±7,9 | 0,413 | 0,187 |
| HF, мс ² | 209±82 | 327±69 | 191±72 | 277±80 | 0,003 | 0,005 |
| LF, мс ² | 533±137 | 566±112 | 592±147 | 625±169 | 0,004 | 0,007 |
| VLF, мс ² | 873±41 | 1098±47 | 828±55 | 947±86 | 0,003 | 0,008 |

| | | | | | | |
|-------|---------|---------|---------|---------|-------|-------|
| LF/HF | 2,5±1,5 | 1,7±0,3 | 3,1±0,8 | 2,3±0,7 | 0,004 | 0,002 |
|-------|---------|---------|---------|---------|-------|-------|

P₁₋₂ и P₃₋₄ – сравнение внутригрупповых различий по критерию Вилкоксона.

Среднее значение прироста диаметра плечевой артерии исходно после 5-минутной окклюзии в 1-й группе составило 4,88±1,73%, во 2-й – 5,59±2,88% (табл. 4). Незначительное, статистически незначимое увеличение данных показателей в обеих группах (5,81±2,68% и 5,86±1,89% соответственно) отмечалось через 6 мес. лечения. Увеличение амплитуды пульсовых волн также наблюдалось в обеих группах (1,73±0,91 раза в 1-й группе и 1,84±0,94 раза во 2-й группе), что свидетельствует об улучшении функции эндотелия. При межгрупповом сравнении полученных в группах результатов статистически значимых различий не выявлено.

Таблица 4

Окклюзионная проба (M±m)

| Показатель | 1-я группа (n=46) | | | 2-я группа (n=50) | | |
|---|-------------------|-----------|-------|-------------------|-----------|-------|
| | Исходно | 6 мес. | p | Исходно | 6 мес. | p |
| Прирост диаметра плечевой артерии, % | 4,88±1,73 | 5,81±2,68 | 0,187 | 5,59±2,88 | 5,86±1,89 | 0,349 |
| Увеличение амплитуды пульсовой волны, раз | 1,59±0,58 | 1,73±0,91 | 0,226 | 1,64±0,48 | 1,84±0,94 | 0,369 |

С помощью фермента эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) происходит активации синтеза оксида азота (NO) из L-аргинина, чему способствуют механорецепторы эндотелиальных клеток. Действуя на гладкие мышцы стенок артерий, оксид азота снижает их тонус и увеличивает амплитуды сигнала. Увеличение амплитуды пульсовых волн в два раза и более по данным прибора свидетельствует о сохранённой функции эндотелия. Нормой считаются увеличение прироста амплитуды сигнала после окклюзии в 1,5-2 раза и равный или превышающий 10% прирост диаметра плечевой артерии после окклюзии при проведении ультразвукового исследования (эндотелиальные клетки в состоянии вырабатывать оксид азота) [5].

У наших пациентов исходно имела место ЭД – снижение постокклюзионного прироста диаметра плечевой артерии и уменьшение степени изменения амплитуды пульсовых волн до 1,64±0,48 раза по данным прибора. Это обусловлено недостаточной выработкой оксида азота эндотелиальными клетками вследствие их повреждения в результате действия эндотелиальной NO-синтазы, что является признаком ЭД. У пациентов высокого риска ЭД может служить независимым предиктором развития сердечно-сосудистых катастроф [7; 8].

Триметазидин уменьшает выраженность болевого синдрома и повышает переносимость физической нагрузки в результате улучшения резерва коронарного кровотока и энергетического статуса миокардиоцитов с увеличением синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) на 33%, повышения соотношения фосфокреатин/АТФ, улучшения функционирования трансмембранных ионных каналов миокардиоцитов. Следовательно, он уменьшает дисбаланс между потреблением и доставкой энергии и обеспечивает полноценный и стойкий антиангинальный эффект. При этом препарат не оказывает ещё каких-либо гемодинамических эффектов, вследствие чего он может быть использован для контроля стенокардии у лиц с низкими уровнями АД и у мужчин с эректильной дисфункцией, принимающих ингибиторы фосфодиэстеразы-5 [9]. В самом начале ишемических изменений в миокарде триметазидин способен предупредить боль и нарушения сократимости миокарда [10].

Для профилактики развития и устранения тревожно-депрессивного синдрома пациентам 2-й группы из района вооружённого конфликта нами был назначен вместе с триметазидином фабомотизол. Чувствительность рецепторного аппарата к гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК) при патологической тревоге в центральной нервной системе резко снижается. Фабомотизол восстанавливает их чувствительность и естественные механизмы защиты нервной системы от стресса. Снижения физической активности и работоспособности пациентов, свойственных бензодиазепинам, при его назначении не наблюдается [11].

В нашем исследовании снижение тонуса симпатической нервной системы и повышение парасимпатической продемонстрировано улучшением показателей ВРС (LF/HF) в обеих группах, что соответствует данным других исследователей [12].

Заключение

Использование триметазида и фабомотизола в сочетании со стандартным лечением у пациентов со стенокардией II-III ФК уменьшает частоту приступов стабильной стенокардии и приёма таблеток нитроглицерина в большей степени, чем стандартная терапия без них. Триметазидин с фабомотизолом статистически незначимо улучшают показатели ВРС, снижая при этом активность симпатической нервной системы, и улучшают функцию эндотелия сосудов ($p > 0,05$).

Список литературы

1. Белялов Ф.И. Депрессия, тревога и стресс у пациентов с ишемической болезнью сердца // Терапевтический архив. 2017. Т. 89. № 8. С. 104-109. DOI: 10.17116/terarkh2017898104-

2. Edmondson D., Kronish I.M., Shaffer J.A., Falzon L., Burg M.M. Posttraumatic stress disorder and risk for coronary heart disease: A meta-analytic review. *American heart journal*. 2013. Vol. 166. no 5. P. 806-814. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.07.031.
3. ВНОК. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. (2-й пересмотр) // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008. Т. 7. № 6. Прил. 4.
4. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budai A., Bugiardini R., Crea F., Cuisset T., Mario C.D., Ferreira J.R., Gersh B.J., Gitt A.K., Hulot J-S., Marx N., Opie L.H., Pfisterer M., Prescott E., Ruschitzka R., Sabate M., Senior R., Taggart D.P., van der Wall E.E., Vrints C.J. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J*. 2013. no 34. P. 2949-3003. DOI: 10.1093/eurheartj/eh296.
5. Драпкина О.М., Дикур О.Н., Ашихмин Я.И., Парфенов А.С., Ивашкин В.Т. Эндотелиальная функция у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска // *Артериальная гипертензия*. 2010. Т. 16. № 2. С. 156-163. DOI: 10.18705/1607-419X-2010-2.
6. Парфенов А.С. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний с использованием аппаратно-программного комплекса «Ангиоскан-01» // *Поликлиника*. 2012. № 2. С. 1-5.
7. Forstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur. Heart J*. 2012. no 33. P. 829-837. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr304.
8. Булаева Н.И., Голухова Е.З. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии // *Креативная кардиология*. 2013. № 1. С. 14-22.
9. Vitale C., Spoleitini I., Malorni W., Perrone-Filardi P., Volterrani M., Rosano G.M. Efficacy of trimetazidine on functional capacity in symptomatic patients with stable exertional angina—the VASCO-angina study. *Int. J. Cardiol*. 2013. Vol. 168. no 2. P. 1078-1081. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.11.001.
10. Глезер М.Г., Асташкин Е.И., Новикова М.В. Лечение стабильной стенокардии: современное состояние вопроса // *Фарматека*. 2013. № 18. С. 31-38.
11. Медведев В.Э. Терапия тревожных расстройств у пациентов с сердечно - сосудистыми заболеваниями (опыт применения афобазола) // *Архив внутренней медицины*. 2013. Т. 3. № 11. С.70-76. DOI: 10.20514/2226-6704-2013-03-70-76.
12. Травникова Е.О., Загидуллин Н.Ш. Сравнение влияния ивабрадина и метопролола тартрата на вариабельность ритма сердца у больных стабильной стенокардией напряжения // *Современные проблемы науки и образования* 2014. № 5. [Электронный ресурс]. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=15119> (дата обращения: 25.08.2019).