

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ТРИМЕТАЗИДИНОМ НА СОСТОЯНИЕ МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ У БОЛЬНЫХ ХСН И СД 2-го ТИПА

РЕЗУЛЬТАТЫ ОРИГИНАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Эндотелиальная дисфункция играет определяющую роль в патогенезе поражения органов-мишеней у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Цель исследования: оценить влияние триметазида на показатели эластичности магистральных артерий и микроциркуляции (МЦ) у больных ХСН и СД 2-го типа. Включено 60 больных ХСН в сочетании с СД 2-го типа в возрасте 45–70 лет. Все пациенты получали препараты базисной терапии ХСН и СД. Пациентам 1-й группы (n = 30) в дополнение к традиционному лечению назначен триметазидин в дозе 70 мг/сут. Оценивали эластические свойства крупных артерий путем анализа скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), изучали показатели МЦ. Результаты. Через 16 недель лечения выявлена способность триметазида достоверно улучшать эндотелиальную функцию, состояние микрососудистого русла, уменьшать жесткость сосудистой стенки и благоприятно влиять на клиническое состояние пациентов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2-го типа, эндотелиальная дисфункция, микроциркуляция, сосудистая жесткость.

M.E. STASENKO, MD, Prof., S.V. FABRITSKAYA, PhD in medicine, U.A. RYNDINA
INFLUENCE OF THERAPY WITH TRIMETAZIDINE ON THE STATE OF THE MAIN VESSELS AND MICROCIRCULATION IN PATIENTS WITH CHF AND DM TYPE 2. THE RESULTS OF THE ORIGINAL STUDY

Endothelial dysfunction plays a major role in the pathogenesis of target organ damage in patients with chronic heart failure (CHF) and type 2 diabetes mellitus (DM). The aim of the study was to evaluate the effect of trimetazidine on the parameters of the elasticity of the large arteries and microcirculation (MC) in patients with CHF and type 2 diabetes. 60 diabetic patients with CHF at the age of 45–70 years were included. All patients received baseline therapy of CHF and DM. Trimetazidine at a dose of 70 mg / day was prescribed for all patients of 1 group (n = 30) in addition to traditional treatment. The elastic properties of large arteries were evaluated by analyzing the velocity of the pulse wave propagation (SRV), and the MC parameters were studied. Results. Treatment with using trimetazidine in addition to traditional treatment for 16 weeks significantly improved endothelial function, clinical state of patients and the state of the parameters of the microcirculation.

Keywords: chronic heart failure, diabetes mellitus type 2, endothelial dysfunction, microcirculation, vascular stiffness.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) занимает одно из ведущих мест в структуре сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) взрослого населения в большинстве индустриальных стран. Приблизительно 1–2% взрослой популяции в развитых странах имеют сердечную недостаточность, при этом среди лиц в возрасте старше 70 лет риск встречаемости ХСН составляет более 10% [1]. Распространенность хронической сердечной недостаточности I–IV функционального класса (ФК) в Российской Федерации составляет 7% случаев (7,9 млн человек). Клинически выраженная ХСН (II–IV ФК) имеет место у 4,5% населения (5,1 млн человек). Распространенность терминальной ХСН (III–IV ФК) достигает 2,1% случаев (2,4 млн человек) [2].

По данным Федерального регистра в Российской Федерации, на окончание 2016 г. общая численность пациентов с сахарным диабетом (СД) составила 4,348 млн человек (3,0% населения) [3]. Однако эти данные

учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. По результатам российского эпидемиологического исследования (NATION) установлено, что диагностируется лишь 50% случаев СД 2-го типа [4]. Таким образом, реальная численность пациентов с СД в РФ не менее 8–9 млн человек (около 6% населения) [5]. Зарубежные исследования продемонстрировали, что около 12% пациентов с СД имеют проявления ХСН, а в возрасте старше 64 лет – 22% [6]. По некоторым данным, среди лиц пожилого возраста с ХСН сахарный диабет диагностируется в трети случаев [7]. При этом СН является наиболее частым дебютирующим сердечно-сосудистым заболеванием у пациентов с СД 2-го типа [8].

Тандем сердечной недостаточности и сахарного диабета прогрессивно ухудшает состояние органов-мишеней. Отягочающее воздействие при сочетании СД 2-го типа и ХСН обусловлено рядом тесно связанных между собой механизмов.

Одним из факторов, приводящих к тяжелым структурно-функциональным изменениям органов-мишеней, является поражение макро- и микрососудистого русла.

По данным литературы, жесткость артериальной стенки имеет высокую прогностическую значимость и рассматривается в качестве независимого предиктора и фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ССЗ, СД 2-го типа, терминальной стадией болезни почек, у пожилых пациентов и в общей популяции [9–14].

Микроциркуляторные нарушения также играют важную роль в развитии и прогрессировании поражения органов-мишеней при ХСН и СД [15, 16]. Известно, что при сахарном диабете происходят изменения плотности и распределения микрососудов в различных органах, влекущие за собой ремоделирование и потерю микроциркуляторного русла [17].

Пусковым механизмом перестройки сосудистой стенки и увеличения ее жесткости является дисфункция эндотелия. В основе эндотелиальной дисфункции лежит снижение образования и биодоступности оксида азота (NO) на фоне повышения продукции вазоконстрикторов [18]. В этой связи поиск путей оптимизации терапии, направленных на уменьшение выраженности эндотелиальной дисфункции, представляет большой практический интерес. Целесообразно комплексное лечение эндотелиальной дисфункции при ХСН и сахарном диабете 2-го типа, когда базисная терапия будет сочетаться с применением препаратов, оптимизирующих клеточный энергообмен, уменьшающих негативное воздействие оксидативного стресса на эндотелий сосудистой стенки и индуцирующих образование оксида азота.

Известно, что ряд препаратов базисной терапии ССЗ эффективен при эндотелиальной дисфункции: ингибиторы АПФ, антагонисты медленных кальциевых каналов, блокаторы рецепторов к АТ, статины и др. [19, 20]. Кроме того, имеются данные о положительном влиянии цитопротекторов на состояние эндотелиальной функции [21–23]. Из этой группы препаратов наибольший интерес представляют средства, блокирующие парциальное окисление свободных жирных кислот (СЖК), – р-FOX-ингибиторы (partial fatty and oxidation inhibitors), к которым относятся триметазидин и мельдоний, что связано с ролью СЖК в формировании эндотелиальной дисфункции. В настоящее время один из препаратов этой группы – триметазидин включен в клинические рекомендации по диагностике и лечению ХСН (IIb) [1]. Значимая антиишемическая активность метаболической терапии триметазидином у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), сердечной недостаточностью и сахарным диабетом имеет достаточную доказательную базу [24–29].

В то же время в литературе есть данные о влиянии триметазидина на состояние сосудистого эндотелия при различной патологии: ИБС, кардиопатии, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, хронической болезни почек, сахарном диабете [28, 30]. Данные о влиянии триметазидина на эластические свойства артерий немногочисленны [31–33], хотя механизм действия препарата и его доказанное положительное влияние на состояние сосудистого эндотелия предполагают возмож-

ность снижения артериальной жесткости и улучшения микроциркуляции.

Цель исследования: оценить влияние триметазидина на показатели эластичности магистральных артерий и микроциркуляции (МЦ) у больных ХСН и СД 2-го типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено обследование 60 больных в возрасте 45–70 лет с ХСН I–III ФК ишемического генеза, перенесших инфаркт миокарда в сроки от 3 до 6 месяцев давности, страдающих СД 2-го типа (HbA1c < 8,0%). Больные были разделены на две группы: первая, основная, группа – 30 больных (средний возраст 60,3 ± 3,6 года), которым в дополнение к базисной терапии ХСН и СД 2-го типа перорально назначался триметазидин в дозе 70 мг/сут в течение 16 недель; вторая, контрольная, группа – 30 больных (средний возраст 59,1 ± 3,8 года), которые получали только препараты базисной терапии ХСН и СД 2-го типа. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, основным клинико-лабораторным показателям (табл. 1).

Таблица 1. Исходная характеристика групп пациентов с ХСН и АКН, включенных в исследование

Параметры	1-я группа (базисная терапия + триметазидин)	2-я группа (базисная терапия)
Число больных, человек	30	30
Возраст, лет	60,3 ± 3,6	59,1 ± 3,8
Мужчины, абс. числа (%)	14 (46,7)	13 (43,3)
Женщины, абс. числа (%)	16 (53,3)	17 (56,7)
ИМ с з. Q/без з. Q, человек (%)	23(76,7)/7(23,3)	20(66,7)/10(33,3)
Пациенты с АГ/без АГ в анамнезе (%)	29(96,7)/1(3,3)	29(96,7)/1(3,3)
Анамнез СД, годы	9,3 ± 3,2	8,6 ± 3,1
ФК ХСН, балл	2,5 ± 0,47	2,5 ± 0,42
Nt-proBNP (пг/мл)	2 092,3 ± 361,2	2 048,4 ± 390,6
Эналаприл, мг/сут	20,3 ± 2,7	21,1 ± 2,2
Бисопролол, мг/сут	7,1 ± 1,4	6,9 ± 1,3
Аторвастатин, мг/сут	20	20
Спиронолактон, мг/сут	32,1 ± 4,7	32,5 ± 5,4
Торасемид, мг/сут	5,6 ± 1,3	5,8 ± 1,2
Ацетилсалициловая кислота, мг/сут	125	125
Клопидогрел, мг/сут	75	75
Гликлазид МВ, мг/сут	59,6 ± 5,2	59,1 ± 5,7
Метформин, мг/сут	1 032 ± 22,8	1 018 ± 25,1

Примечание. ИМ с з. Q – инфаркт миокарда с зубцами Q, ИМ без з. Q – инфаркт миокарда без зубцов Q, АГ – артериальная гипертензия, Nt-proBNP – мозговой натрийуретический пропептид.

Пациентам проводилась оценка тяжести ХСН по тесту шестиминутной ходьбы (ТШХ), определению в крови уровня мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP). Жесткость стенки сосудов магистральных артерий изучалась с использованием аппарата «ПолиСпектр 8/Е» с модулем для регистрации и анализа скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) («Нейрософт», Россия). Изучали эндотелий-зависимую вазодилатацию путем оценки изменения скорости распространения пульсовой волны в сосудах мышечного типа (СРПВм) на фоне реактивной гиперемии (нормальной пробой считали снижение СРПВм от 15 до 20%, сниженной – от 10 до 14,9%, низкой – от 5 до 9,9%, парадоксальной – повышение СРПВм после окклюзии плечевой артерии в течение 3 мин по сравнению с СРПВм в покое) [34].

Ряд препаратов базисной терапии ССЗ эффективен при эндотелиальной дисфункции: ингибиторы АПФ, антагонисты медленных кальциевых каналов, блокаторы рецепторов к АТ, статины и др. Кроме того, имеются данные о положительном влиянии цитопротекторов на состояние эндотелиальной функции

У всех больных изучали показатели МЦ методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) со спектральным анализом колебаний кровотока с помощью аппарата ЛАКК-ОП (НПО «Лазма», Россия). Анализировали следующие параметры МЦ: показатель микроциркуляции – (ПМ); интегральный коэффициент вариаций (Кв); параметры, характеризующие нейрогенный (Ан/СКО), миогенный (Ам/СКО), эндотелиальный (Аэ/СКО) факторы регуляции МЦ. Рассчитывали показатель шунтирования (ПШ) по соотношению Ан/Ам. Резервные возможности МЦ оценивали при проведении окклюзионной пробы, во время которой определяли резервный капиллярный кровоток (РКК). Нормативы определяемых показателей ЛДФ рассчитывали индивидуально для каждого больного с помощью программного обеспечения ЛАКК-ОП, учитывая пол и возраст пациента. По значениям ПМ на исходной ЛДФ-грамме и РКК при проведении окклюзионной пробы определяли гемодинамический тип микроциркуляции. Выделяли следующие гемодинамические типы микроциркуляции: нормоциркуляторный (норма ПМ на исходной ЛДФ-грамме + норма РКК), гиперемический (норма ПМ на исходной ЛДФ-грамме + снижение РКК), спастический (снижение ПМ на исходной ЛДФ-грамме + повышение РКК), застойно-стазический (снижение ПМ на исходной ЛДФ-грамме + снижение РКК).

Статистический анализ результатов проводили с использованием пакета прикладных программ MS Excel 2013 (Microsoft, США). В зависимости от вида распределения показателя применяли методы параметрической и непараметрической статистики. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – ошибка среднего. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты, включенные в исследование, имели клинические проявления ХСН, при этом исходно статистически значимых различий по тяжести ФК ХСН между группами не выявлено, что нашло отражение в результатах ТШХ ($285,3 \pm 11,5$ м vs $287 \pm 11,7$ м) и в среднем уровне NT-proBNP ($2\,092 \pm 452,36$ пг/мл vs $2\,087 \pm 340,2$ пг/мл в 1-й и 2-й группах соответственно). По окончании лечения в опытной группе пациентов, получавших триметазидин, выявлено достоверное снижение показателей NT-proBNP и ТШХ (на 22 и 23% соответственно), отражающих уменьшение ФК и степень тяжести СН у обследованных больных. Функциональный класс ХСН снизился на 16 и 8% в 1-й и 2-й группе соответственно.

Через 16 недель терапии фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) увеличилась недостоверно в обеих группах, однако лучшая динамика данного параметра наблюдалась у больных, принимавших триметазидин (на 4,5 и 3,4% в 1-й и 2-й группе соответственно). Схожие результаты получены и в других исследованиях у больных с ХСН и СД [35].

При исходной оценке скорости распространения пульсовой волны в артериях эластического типа (СРПВэ) выявлено увеличение значения СРПВэ относительно возрастных норм СРПВ (для возраста 51–70 лет СРПВэ = 8,5 м/с): $11,2 \pm 0,32$ м/с в основной группе и $10,9 \pm 0,43$ м/с в контрольной группе, что свидетельствует о значимом ухудшении эластических свойств магистральных артерий у больных ХСН и СД 2-го типа. По окончании 16 недель комбинированной терапии с триметазидином МВ в составе базисной терапии ХСН и СД выявлено достоверное уменьшение СРПВэ у больных основной группы на 17,8% ($p < 0,05$) и 6,1% в контрольной группе. Изменение СРПВэ во второй группе было статистически не значимо (табл. 2).

Одним из факторов, приводящих к тяжелым структурно-функциональным изменениям органов-мишеней, является поражение макро- и микрососудистого русла

При исследовании показателя СРПВм исходно также были отмечены признаки изменения свойств сосудистой стенки. Так, СРПВм в основной группе составила $9,7 \pm 0,36$ м/с и $9,5 \pm 0,38$ м/с в контрольной группе. Через 16 недель комбинированной терапии ХСН у больных СД 2-го типа с включением триметазида статистически достоверного изменения показателей, характеризующих состояние сосудов мышечного типа, выявлено не было.

Обращает на себя внимание факт, что в группе пациентов, принимающих триметазидин в составе комбинированной терапии, статистически значимо снизился процент больных с парадоксальными окклюзионными пробами. При этом в основной группе пациентов достоверно увеличился процент больных с нормальной окклюзион-

ной пробой, что свидетельствует об улучшении эндотелиальной функции под влиянием комбинированной терапии с включением триметазида.

При сахарном диабете происходят изменения плотности и распределения микрососудов в различных органах, влекущие за собой ремоделирование и потерю микроциркуляторного русла

Исследование состояния МЦ показало, что большинство пациентов ХСН и СД 2-го типа, включенных в исследование, исходно имели гиперемический тип МЦ: 38,4% в основной группе и 37,9% в контрольной. Спастический и нормоциркуляторный типы выявлены у 22 и 31,2% больных в 1-й группе и у 21,7 и 32,4% исследуемых во 2-й группе соответственно (табл. 3). По окончании лечения триметазидином в составе комбинированной терапии отмечена тенденция к перераспределению типов МЦ среди пациентов 1-й группы: достоверно уменьшилось количество больных со спастическим типом, при этом возросло количество пациентов с нормоциркуляторным типом МЦ ($p < 0,05$).

На фоне лечения триметазидином значимо увеличилось число больных с нормоциркуляторным гемодинамическим типом микроциркуляции, что убедительно свидетельствует об улучшении состояния микроциркуляции, происходящей за счет уменьшения стаза крови в периферических сосудах и нормализации собственной гладкомышечной активности микрососудов.

В основе позитивного влияния триметазида на функцию сосудистого эндотелия, возможно, лежит уменьшение оксидативного стресса, который является одним из существенных механизмов улучшения био-

Таблица 2. Динамика эластических свойств магистральных сосудов у больных ХСН и СД 2-го типа

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения
СРПВэ, м/с	11,2 ± 0,32	9,2 ± 0,21*	10,9 ± 0,24	10,2 ± 0,43
СРПВм, м/с	9,7 ± 0,36	9,2 ± 0,42	9,5 ± 0,38	9,4 ± 0,51
Нормальная окклюзионная проба, %	20,3	27,6*	22,4	21,6
Сниженная окклюзионная проба, %	5,5	7,8	4,8	4,4
Низкая окклюзионная проба, %	21,8	26,3	19	21,3
Парадоксальная окклюзионная проба, %	52,4	38,3 [†] ;	53,8	52,7

* Достоверность различий между исходными и конечными результатами внутри группы при $p < 0,05$. – [†] Достоверность межгрупповых различий, $p < 0,05$.

Таблица 3. Влияние проводимой терапии на распределение гемодинамического типа микроциркуляции у пациентов с ХСН и СД 2-го типа

Показатели	1-я группа		2-я группа	
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения
Нормоциркуляторный, %	31,2	39,7*	32,4	35,3
Гиперемический, %	38,4	40,6	37,9	37,1
Спастический, %	22	12,1 [†] ;	21,7	20,3
Застойно-стазический, %	8,4	7,6	8	7,3

* Достоверность различий между исходными и конечными результатами внутри группы при $p < 0,05$. – [†] Достоверность межгрупповых различий, $p < 0,05$.

ступности оксида азота. В экспериментальных и клинических исследованиях показано влияние триметазида на эндотелий-зависимую релаксацию сосудов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [36]. Триметазидин уменьшает инактивацию оксида азота за счет снижения перекисного окисления липидов. Исследователи доказали, что для пациентов с высоким оксидативным стрессом и повышенной концентрацией свободных радикалов кислорода характерным является высокий уровень малондиальдегида и гидроперекисей липидов, свидетельствующих о тяжелой дисфункции эндотелия. Согласно результатам пробы с реактивной гиперемией триметазидин улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию, этот эффект коррелирует со снижением в плазме уровня малондиальдегида и гидроперекисей липидов и повышением толерантности к физической нагрузке [37]. Улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации артерий под влиянием триметазида является следствием прямого и косвенного влияния препарата на эндотелий.

Протективное действие триметазида приобретает особую важность у пациентов с сахарным диабетом и ХСН. Влияние триметазида на функцию эндотелия обуславливает антиишемические свойства, уменьшает жесткость артерий и состояние микроциркуляторного русла.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексная терапия с включением триметазида в течение 16 недель показала высокую эффективность и хорошую переносимость у больных ХСН в сочетании с СД 2-го типа. Данное лечение позволяет улучшить клиническое состояние пациентов, уменьшает жесткость сосудистой стенки, благоприятно влияет на состояние микроциркуляторного русла и эндотелиальную функцию.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности – 2016. *Российский кардиологический журнал*, 2017, 1(141): 7–81. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81. /2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Rossiyskiy Kardiologicheskij Zhurnal*, 2017, 1 (141): 7–81. DOI: 10.15829 / 1560-4071-2017-1-7-81.
2. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность*, 2013, 7(81): 379–472. / National OSSN, RKO and RNMOT guidelines for the diagnosis and treatment of CHF (fourth revision). *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'*, 2013, 7 (81): 379–472.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*, 2017, 20(1): 13–41. DOI: 10.14341/DM8664. /Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal Diabetes Mellitus Register. *Sakharnyy Diabet*, 2017, 20 (1): 13–41. DOI: 10.14341 / DM8664.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*, 2016, 19(2): 104–112. /Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes in the adult population of Russia (NATION study). *Sakharnyy Diabet*, 2016, 19 (2): 104–112.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майорова А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (8-й вып.). *Сахарный диабет*, 2017, 20(15): 1–112. DOI: 10.14341/DM2017158. /Dedov II, Shestakova MV, Mayorova AYU. Standards of specialized medical care in diabetes mellitus (8th issue). *Sakharnyy Diabet*, 2017, 20 (15): 1–112. DOI: 10.14341 / DM2017158.
6. MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2008, 29: 1224–1240.
7. Thomas MC. Type 2 Diabetes and Heart Failure: Challenges and Solutions. *Curr Cardiol Rev*, 2016, 12(3): 249–55.
8. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3: 105–113.
9. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2016, 15: 4–19. / Vasyuk YuA, Ivanova SV, Shkolnik EL, et al. Russian experts reached an agreed opinion on assessing arterial stiffness in clinical practice. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*, 2016, 15: 4–19.
10. Орлова Я.А., Агеев Ф.Т. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции. *Сердце*, 2006, 2: 65–69. /Orlova YA, Ageev FT. Arterial stiffness as an integral indicator of cardiovascular risk: physiology, assessment methods and drug correction. *Serdtshe*, 2006, 2: 65–69.
11. Кошелева Н.А., Ребров А.П. Факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической сердечной недостаточностью: фокус на артериальную жесткость. *Сердечная недостаточность*, 2011, 3(65): 136–141. /Kosheleva NA, Rebrov AP. Risk factors for the development of cardiovascular complications in patients with chronic heart failure: focus on arterial stiffness. *Serdechnaya Nedostatochnost*, 2011, 3 (65): 136–141.
12. Масенко В.П., Орлова Я.А., Агеев Ф.Т., Яровая Е.Б., Кузьмина А.Е. Влияние жесткости артерий на развитие сердечно-сосудистых осложнений при ишемической болезни сердца. *Кардиология*, 2009, 12: 11–17. /Masenko VP, Orlova YA, Ageev FT, Yarovaya EB, Kuzmina AE. Effect of arterial stiffness on the development of cardiovascular complications in coronary heart disease. *Kardiologiya*, 2009, 12: 11–17.
13. Rutten JH, Mattace-Raso FU, Verwoert GC, Lindemans J, Hofman A, Witteman JC, van den Meiracker AH. Arterial stiffness as determinant of increased amino terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in individuals with and without cardiovascular disease—the Rotterdam Study. *J Hypertens*, 2010, 28(10): 2061–2067.
14. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*, 2012, 30: 445–8.
15. Hinkel R, Hoewe A, Renner S, Ng J, Lee S, Klett K et al. Diabetes Mellitus-Induced Microvascular Destabilization in the Myocardium. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(2): 131–143. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.10.058.
16. Sørensen BM, Houben AJ, Berendschot TT, Schouten JS, Kroon AA, van der Kallen CJ et al. Prediabetes and Type 2 Diabetes Are Associated With Generalized Microvascular Dysfunction: The Maasricht Study. *Circulation*, 2016, 134(18): 1339–1352.
17. Lindenmeyer MT, Kretzler M, Bouchet A et al. Interstitial vascular rarefaction and reduced VEGFA expression in human diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18: 1765–76.
18. Harrison DG. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J Clin Invest*, 1997, 19: 23–27.
19. Cameron AC, Lang NN, Touyz RM. Drug Treatment of Hypertension: Focus on Vascular Health. *Drugs*, 2016 Oct, 76(16): 1529–1550.
20. Драпкина О., Палаткина Л., Зятенкова Е. Плейотропные эффекты статинов. Влияние на жесткость сосудов. *Врач*, 2012, 9: 5–8. /Drapkina O, Palatkina L, Zyatenkova E. Pleiotropic effects of statins. Effect on the blood vessel stiffness. *Vrach*, 2012, 9: 5–8.
21. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Фабрицкая С.В., Шилина Н.Н. Эффективность краткосрочной терапии мелдонием у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии и сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология*, 2017, 57(4): 58–63. /Statsenko ME, Turkina SV, Fabritskaya SV, Shilina NN. Efficacy of short-term meldonium therapy in patients with chronic heart failure of ischemic etiology and type 2 diabetes mellitus. *Kardiologiya*, 2017, 57 (4): 58–63.
22. Стаценко М.Е., Старкова Г.В., Говоруха О.А., Бурлай С.В., Спорова О.Е., Беленкова С.В. Возможности применения милдроната в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности у больных в раннем постинфарктном периоде. *Российский кардиологический журнал*, 2005, 6 (56): 62–66. /Statsenko ME, Starkova GV, Govorukha OA, Burlay SV, Sporova OE, Belenkova SV. Therapeutic potential of mildronate in the complex treatment of chronic heart failure in patients in the early post-infarction period. *Rossiyskiy Kardiologicheskij Zhurnal*, 2005, 6 (56): 62–66.
23. Rehberger-Likozar A, Šebeštin M. Influence of trimetazidine and ranolazine on endothelial function in patients with ischemic heart disease. *Coron Artery Dis*, 2015, 26(8): 651–6. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000272.
24. 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 acute myocardial infarction. *Am J Emerg Med*, 2017, S0735–6757(17): 30405–9. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.05.024.
25. Grajek S, Michalak M, Frenneaux M, Anker SD. The effect of trimetazidine added to pharmacological treatment on all-cause mortality in patients with systolic heart failure. *Cardiology*, 2015, 131: 22–29.
26. Fi Z, Kovács G, Szentes V. Role of trimetazidine in the treatment of diabetic microangiopathy in ischaemic heart disease. *Orv Hetil*, 2015, 156(19): 765–8. DOI: 10.1556/650.2015.30160.
27. Szved H, Sadowski Z, Pachocki R. et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II) 187 TRIMetazidine in POLand. *Eur Heart J*, 2001, 22: 2267–2274.
28. Tsioufis K. Trimetazidine and cardioprotection: facts and perspectives. *Angiology*, 2015, 66(3): 204–210.
29. Yoon JW, Cho BJ, Park HS et al. Differential effects of trimetazidine on vascular smooth muscle cell and endothelial cell in response to carotid artery balloon injury in diabetic rats. *Int J Cardiol*, 2013, 167: 126–133.
30. Stępień M, Wlazel RN, Paradowski M et al. Serum concentrations of adiponectin, leptin, resistin, ghrelin and insulin and their association with obesity indices in obese normo- and hypertensive patients – pilot study. *Arch Med Sci*, 2012, 8: 431–436.
31. Хлебодарова Ф.Е. Дисфункция сосудистого эндотелия и коррекция цитопротекторами у больных стабильной стенокардией напряжения и артериальной гипертензией. *Рос. Кард. Журнал*, 2009, 6(80): 34–38. /Kheborodarova FE. Vascular endothelial dysfunction and cytoprotectors correction in patients with stable angina and arterial hypertension. *Rossiyskiy Kardiologicheskij Zhurnal*, 2009, 6 (80): 34–38.
32. Chrusciel P. Defining the Role of Trimetazidine in the Treatment of Cardiovascular Disorders: Some Insights on Its Role in Heart Failure and Peripheral Artery Disease. *Drugs*, 2014, 74: 9: 971–980.
33. Vitale C, Marazzi G, Pelliccia F et al. Trimetazidine improves exercise performance in patients with peripheral arterial disease. *Diabetes Technol Ther*, 2011, 13(11): 1155–1160.
34. Илюхин О.В., Илюхина М.В., Калганова Е.Л., Иваненко В.В., Лопатин Ю.М. Скорость распространения пульсовой волны в оценке эндотелиальной дисфункции у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. *Сердечная недостаточность*, 2005, 1: 16–8. /Ilyukhin OV, Ilyukhina MV, Kalganova EL, Ivanenko VV, Lopatin YuM. The role of pulse wave propagation rate in the evaluation of endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure of ischemic etiology. *Serdechnaya Nedostatochnost*, 2005, 1: 16–8.
35. Amaral N, Okonko DO. Metabolic abnormalities of the heart in type II diabetes. *Diab Vasc Dis Res*, 2015, 12(4): 239–48. DOI: 10.1177/1479164115580936.
36. Belardinelli R., Solenghi M., Volpe L. et al. Trimetazidine improves endothelial dysfunction in chronic heart failure: an antioxidant effect. *Eur Heart J*, 2007, 28: 1102–1108.
37. Prasad K, Gupta JB, Kalra J, et al. Oxygen free radicals in volume overload heart failure. *Mol Cell Biochem*, 1992, 111: 55–59.