

EFFECT OF LONG-TERM THERAPY SPIRONOLACTONE AND TRIMETAZIDINE TO LATE VENTRICULAR POTENTIALS AND MORPHOFUNCTIONAL MYOCARDIUM IN ELDERLY HYPERTENSIVE PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

Bevziuk L.V. (Ukraine) Email: Bevziuk427@scientifictext.ru

*Bevziuk Lyubov Vladimirovna - Graduate Student,
DEPARTMENT OF CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CARDIOLOGY,
STATE INSTITUTION "D.F. CHEBOTAREV INSTITUTE OF GERONTOLOGY NAMS OF UKRAINE", KIEV, UKRAINE*

Abstract: *there are 60 elderly hypertensive patients with permanent atrial fibrillation in vestigated influence of 12-month's treatment of spironolactone and trimetazidine on structural and functional characteristics myocardium and non-invasive markers of electrical inhomogeneity of the myocardium. The standard therapy did not lead to changes in the structural and funktsionalnogo state of myocardium. Treatment trimetazidine, showed positive dynamics of diastolic dysfunction and increased ejection fraction. Long-term therapy with spironolactone, bring about inverse development of heart hypertrophy, the decrease in dilatation of the left atrium, improvement of systolic and diastolic function, is accompanied increasing its electric stability - a reduction of the values marker electrical inhomogeneity of the myocardium.*

Keywords: *hypertension, atrial fibrillation, electrical inhomogeneity of the myocardium, structural and functional state of the myocardium spironolactone, trimetazidine.*

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ СПИРОНОЛАКТОНОМ И ТРИМЕТАЗИДИНОМ НА ПОЗДНИЕ ПОТЕНЦИАЛЫ ЖЕЛУДОЧКОВ И МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ПОСТОЯННОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Бевзюк Л.В. (Украина)

*Бевзюк Любовь Владимировна – аспирант,
отдел клинической и эпидемиологической кардиологии,
ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев, Украина*

Аннотация: *проведена оценка влияния длительной терапии (12 месяцев) с дополнительным назначением спиронолактона и триметазида на морфо-функциональное состояние сердца и неинвазивные показатели электрической негетогенности миокарда у больных пожилого возраста с гипертонической болезнью, осложненной постоянной формой фибрилляции предсердий. Стандартная терапия не производила к морфо-структурному улучшению миокарда и даже сопровождалась ухудшением его электрогенеза. На фоне длительного лечения с дополнительным назначением триметазида отмечено улучшение систолической и диастолической функции сердца. Дополнительное назначение спиронолактона приводило к уменьшению дилатации левого предсердия, выраженному регрессу гипертрофии левого желудочка, улучшению его систолической и диастолической функции, что сопровождалось восстановлением электрической стабильности миокарда.*

Ключевые слова: *гипертоническая болезнь, фибрилляция предсердий, электрическая негетогенность миокарда, морфо-функциональное состояние сердца, спиронолактон, триметазидин.*

УДК 616.12-008.331.1

Актуальность проблемы. Артериальная гипертензия (АГ) все ещё остается весомым фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний и связанными с ними ухудшением качества и уменьшением продолжительности жизни. Именно АГ в количественном отношении является ведущим фактором развития нарушений сердечного ритма, в частности фибрилляции предсердий (ФП) – наиболее характерной для пациентов старших возрастных групп [4]. Доказано что антигипертензивная терапия уменьшает риск развития, нарушений сердечного ритма, ишемической болезни сердца (ИБС) и в наибольшей степени хронической сердечной недостаточности (ХСН). Развитие сердечно-сосудистой патологии на фоне старения осуществляется нарушением энергетического обмена в миокарде что определяет большую эффективность цитокардиопротекторов в современном лечении [3, 8]. Пересмотр роли метаболической терапии в кардиологической практике во многом обязан успешному выходу на фармакологический рынок препаратов, для которых существует доказательная база их кардиопротекторной эффективности, что опосредуется через оптимизацию биохимических нарушений, в первую очередь энергетического метаболизма в миокардиоцитах, при ишемическом и реперфузионном

их повреждении. Имеются данные о положительном эффекте метаболической терапии в комплексном лечении больных ИБС и систолической ХСН, в то время как работ освещающих использование данных препаратов у пациентов с постоянной ФП очень мало [1, 2, 5, 18, 19].

В то же время постоянно расширяется клиническая доказательная база для ингибиторов альдостерона: от применения спиролактона, эплеренона при наличии резистентной АГ и ХСН до включения этих препаратов в состав up-stream терапии пациентов с ФП [6, 15, 16]. В литературе отмечены эффекты ингибиторов альдостерона, которые свидетельствуют об их способности снижать смертность, прежде всего аритмического происхождения у пациентов с ХСН [3, 11]. Это связывают не только с регрессом фиброзно-склеротических изменений в миокарде, но и их непосредственной антиаритмической активностью.

Цель работы. Оптимизировать терапию больных пожилого возраста с АГ и ФП путем использования комплексной антигипертензивной, метаболической и антифибротической терапии на основании определения их влияния на структурно-функциональное состояние сердца и показатели электрической неомогенности миокарда.

Объект и методы исследования

Обследовано 60 больных пожилого возраста (60 – 74 лет) с АГ и постоянной формой ФП (постФП). Верификация диагнозов АГ и ФП проводилась соответственно рекомендациям по ведению пациентов с ФП Европейского кардиологического общества и Украинской ассоциации кардиологов [7, 9, 12]. В исследование не включали пациентов с врожденными и приобретенными пороками сердца, нестабильной стенокардией, заболеваниями щитовидной железы и признаками ее дисфункции, хроническими заболеваниями легких с дыхательной недостаточностью, тяжелой соматической патологией, некомпенсированным сахарным диабетом, психическими или онкологическими заболеваниями.

До включения в исследование больные в течение не менее 3 месяцев принимали терапию согласно рекомендациям по ведению пациентов с ФП Европейского и Украинского общества кардиологов (ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, блокаторы бета-адренорецепторов, антикоагулянты (варфарин, ксарелто)) [10]. В зависимости от способа лечения больные были распределены на три группы: 20 пациентов принимали стандартную терапию (группа контроля), 20 пациентам дополнительно был назначен триметазидин (Предуктал MR, «Сервье», Франция) в дозе 70 мг в сутки, и 20 – спиронолактон (Верошпирон, «Гедеон Рихтер», Венгрия) в суточной дозе 25 мг. Срок лечения составил 12 месяцев.

Изучение маркеров неомогенности миокарда проводилось с помощью ЭКГ высокого разрешения (ЭКГ ВР) на аппарате «МЕГАКАРД» (фирма «Siemens», Германия) по методике Н. В. Simson. Рассчитывали продолжительность фильтрованного комплекса QRS (TotQRSF), среднеквадратичную амплитуду последних 40 мс комплекса QRS (RMS40), продолжительность низко амплитудных (40 мкВ) сигналов в конце комплекса QRS (LAS40). В качестве критериев ППЖ, согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества, учитывали наличие двух и более критериев (TotQRSF >120 мс, RMS40 <20 мкВ, LAS40 >38 мс). Структурно-функциональное состояние миокарда оценивали с помощью трансторакальной эхокардиографии на аппарате «Xario SSA-660A» («Toshiba», Япония) по стандартной методике с опцией тканевой доплерографии с использованием датчиков 3 и 7,5 МГц (Фейгенбаум Х., 1999). Определяли: конечно-систолический и конечно-диастолический размеры левого желудочка (ЛЖ) – КСР, КСО, КДР, КДО, диаметр левого предсердия (ЛП) и его индекс (иЛП), толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ в диастолу (МЖП, ЗСЛЖ), рассчитывали фракцию выброса ЛЖ (ФВ), массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и соответствующий индекс (иММЛЖ). Диастолическую функцию миокарда оценивали по показателям времени изоволюметрического расслабления миокарда ЛЖ (IVRT) и времени замедления скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ(DT). Рассчитывали отношение пика E к пику E', скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (латеральной или медиальной его части) - E/E'. Также определяли среднее систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) [17].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программного пакета Statistica 6.1 for Windows с использованием параметрических методов. При значениях $p < 0,05$ различия считали статистически достоверными. Наличие взаимосвязей между отдельными показателями устанавливали методом корреляционного анализа по Спирмену.

Результаты и их обсуждение

В целом терапия хорошо переносилась больными, не наблюдалось побочного действия препаратов и ортостатической гипотензии. В группе спиронолактона ЭКГ и лабораторных признаков гиперкалиемии на фоне лечения не наблюдалось. За период лечения и наблюдения никто из больных не умер, не было зарегистрировано ни одного случая инсульта, инфаркта миокарда и повторных госпитализаций по поводу ухудшения состояния. Все больные отмечали улучшение общего самочувствия, повышалась

толерантность к физической нагрузке. Уменьшение одышки при физической нагрузке наблюдалось преимущественно в группах дополнительного назначения спиронолактона и триметазида.

На фоне лечения у всех трех групп пациентов сопоставимо снизились все переменные офисного артериального давления (АД) (табл. 1).

Таблица 1. Динамика показателей офисного измерения АД у больных с АГ и постФП на фоне лечения

Показатель	Стандартная терапия		Триметазидин		Спиронолактон	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
офСАД, мм рт.ст	151,8±2,4	135,2±2,0*	156,8±3,5	139,2±2,3*	150,6±3,9	138,0±2,2*
офДАД, мм рт.ст	87,2±2,0	79,5±1,5*	91,0±2,4	81,8±1,7*	86,3±2,5	80,0±1,8*
АД ср, мм рт.ст	108,7±1,9	98,1±1,5*	112,9±2,6	100,9±1,8*	107,7±2,8	99,3±1,8*

Примечание:* — статистически значимое отличие $p < 0,01$ для связанных выборок по сравнению со значениями показателей до лечения

Оценка структурно-функционального состояния сердца и системной гемодинамики через 12 месяцев лечения в группе стандартной терапии не показала достоверных изменений по сравнению с исходными данными (табл. 2).

Таблица 2. Структурно-функциональное состояние сердца у пациентов с АГ и постФП до и после лечения

Группа/показатель	Стандартная терапия		Триметазидин		Спиронолактон	
	До лечения	Δ ч/з 12 мес	До лечения	Δ ч/з 12 мес	До лечения	Δ ч/з 12 мес
ЛП, см	4,8±0,1	-0.03±0.08	4,8±0,2	-0.1±0.1	4,9±0,2	-0.3±0.1*
иЛП, см/ м ²	2,4±0,1	-0.01±0.06	2,4±0,1	-0.1±0.04	2,5±0,1	-0.1±0.1
МЖП, см	1,3±0,1	-0.03±0.05	1,3±0,1	-0.1±0.04	1,3±0,1	-0.2±0.04
ЗСЛЖ, см	1,2±0,03	0.04±0.04	1,1±0,04	0.01±0.04	1,2±0,1	-0.13±0.1*
ММЛЖ, г, м ²	298,2±17,7	12.6±13.8	290,1±25,2	-20.0±10.9#	328,2±23,3	-52.9±6.3*** #
иММЛЖ г/м ²	147,3±8.1	10.8±7.6	143,9±11,4	-11.3±5.7#	163,6±11,4	-28.3±3.2***#
КСР, см	3,3±0,1	0.1±0.1	3,2±0,2	0.1±0.1	3,5±0,2	-0.32±0.2
КДР, см	5,0±0,1	0.2±0.1	4,9±0,2	-0.1±0.1	5,3±0,2	-0.2±0.1
КСО, мл	47,1±5,5	4.2±3.9	38,4±4,2	1.3±1.6	46,9±5.2	-2.7±0.7
КДО, мл	96,5±9,2	8.6±6.8	96,5±11,7	-15.3±3.4	96,3±7,7	-7.5±1.4
ФВ, %	53,7±2,0	-1.2±1.8	53,6±2,6	4.3±0.9**	52,4±2,3	8.5±1.9*#
ДТ, мс	193,2±13,9	11.6±14.3	176,5±10,5	11.7±12.9	222,8±14.8	-15.8±1.4
IVRT, мс	101,9±6,3	-7.6±6.3	107,8±4,3	-9.2±4.3*	103,4±4.8	-0.8±0.1
СДЛА, мм рт. ст,	34,4±2,4	-2.3±2.3	30,8±1,5	-1.4±1.1	36.3±2,4	-7.8±1.0***#
Е/Е', усл. ед.	9,6±0,7	1.4±0.8	8,4±0,7	-1.67±0.4#	12,1±1,5	-3.3±1.0*#

Примечание:* — статистически значимое отличие $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ для связанных выборок по сравнению со значениями показателей до лечения, #- при сравнении с динамикой Δ группы контроля

Дополнительное назначение триметазида приводило лишь к тенденциям уменьшения ММЛЖ и иММЛЖ. Тем не менее, даже несущественный регресс ГЛЖ сопровождался улучшением его систолической функции, что нашло отражение в увеличении ФВ (на 8%). Наряду с систолической функцией, наблюдалось улучшение параметров диастолической функции - уменьшались IVRT и Е/Е', причем параметр Е/Е' не только по сравнению с исходными данными, но и динамикой показателей в контрольной группе.

Наиболее выраженные сдвиги в структурно-функциональном состоянии миокарда наблюдались в группе спиронолактона. У пациентов отмечалось достоверное уменьшение дилатации ЛП (на 6%) а также обратный регресс ГЛЖ: ММЛЖ и иММЛЖ уменьшались на 19% и 17%, а толщина МЖП и ЗСЛЖ - на 14% и 8%, соответственно. Эти изменения сопровождалось увеличением ФВ (на 9,5%) и, закономерно приводили к улучшению диастолической функции (в данной группе динамика показатель Е/Е' была наиболее выраженной).

Усугубление диастолической дисфункции сопряжено с развитием легочной гипертензии. Значимое снижение легочной гипертензии наблюдалось лишь в группе спиронолактона (СДЛА снизилось на 20%), что свидетельствует о положительном влиянии спиронолактона на гемодинамику малого круга кровообращения.

При изучении маркеров электрической негомогенности желудочков отмечено, что частота регистрации ППЖ в группе с дополнительным назначением спиронолактона снизилась в 2 раза, в то время как в группе триметазидина их частота оставалась неизменной, а в группе стандартного лечения даже увеличивалась (табл. 3).

Таблица 3. Показатели ЭКГ ВР у больных АГ и постФП на фоне лечения

Показатель	Стандартная терапия		Триметазидин		Спиронолактон	
	До лечения	После лечения	До лечения	До лечения	После лечения	После лечения
TotQRSF, мс	111,3±10,2	104,1±7,3	94,1±5,4	90,8±3,3	115,1±9,7	100,5±7,3*
RMS 40, мкВ	28,7±4,9	25,1±4,2*	27,6±3,7	38,7±5,2*	22,0±3,3	29,1±3,7*
LAS 40, мс	41,2±8,2	34,6±4,0	35,3±5,4	33,9±3,3	53,5±9,5	40,8±7,7*
ППЖ, %	45% (9)	60% (12)	30% (6)	25% (5)	40% (8)	20% (4)

Примечание. * — статистически значимая разница между показателями до и после лечения ($p < 0,05$).

Следует отметить, что показатель ППЖ является комбинированным и включает временные (TotQRSF, LAS 40) и амплитудные параметры (RMS 40). Достоверные изменения зарегистрированы в группе спиронолактона как со стороны временных показателей - укорочение TotQRSF на 15%, LAS 40 - 23%, так и со стороны амплитудного показателя RMS 40 — он вырос на 32%. Что коррелирует с результатами применения спиронолактона у пациентов с персистирующей ФП [4].

В группе триметазидина положительная динамика отмечена лишь со стороны амплитудного показателя RMS 40 - вырос на 40%, при практически не изменившихся часовых показателях. В литературных данных широко описан не только антиангинальный эффект триметазидина, но и его положительное влияние на электрическую нестабильность миокарда, в частности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сердечной недостаточностью (СН) [1, 2].

Следует отметить, что на фоне сугубо стандартной терапии отмечалось некоторое ухудшение электрофизиологических свойств миокарда, что нашло отражение в достоверных сдвигах со стороны амплитудного параметра RMS 40 - уменьшение на 12% и, как отмечалось выше, увеличении случаев регистрации ППЖ. Из этого вытекает, что стандартная терапия больных с постоянной формой ФП является недостаточной не только для улучшения, но и для стабилизации существующих нарушений электрической гомогенности миокарда.

Выводы

1. На фоне снижения офисного АД при стандартной терапии не наблюдались морфо-функциональные изменения со стороны миокарда. Установлено ухудшение электрофизиологических свойств миокарда (уменьшение RMS 40)

2. Дополнительное назначение триметазидина приводит к улучшению систолической и диастолической функции миокарда, что нашло отражение в увеличении ФВ и улучшении показателей IVRT и E/E', а также к росту RMS 40, как одного из маркеров поздних потенциалов желудочков.

3. Лечение с использованием спиронолактона сопровождалось более выраженными положительными изменениями со стороны морфо-функционального состояния миокарда. Регресс ГЛЖ сопровождался уменьшением дилатации ЛП, уменьшения легочной гипертензии, улучшения диастолической и систолической функции сердца. Отражением восстановления электрической гомогенности миокарда являлось уменьшение частоты регистрации ППЖ и положительная динамика со стороны часовых и амплитудных параметров электрической негомогенности миокарда.

Список литературы / References

1. Барна О.М., Рудик Б.І., Прохоровський Ю.С. Вплив триметазидину на порушення ритму і пізні потенціали шлуночків у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, систолічною дисфункцією міокарда / О.М. Барна, Б.І. Рудик, Ю.С. Прохоровський [та ін.] // Укр. кардіол. журн., 2001. № 5. С. 45–48.
2. Ватутин Н.Т., Адаричев В.В., Бахтеева Т.Д. Влияние триметазидина на вариабельность сердечного ритма и безболевою ишемию миокарда у больных сердечной недостаточностью ишемической этиологии / Н.Т. Ватутин, В.В. Адаричев, Т.Д. Бахтеева // Украинский медицинский альманах, 2011. Т. 14.(4). С. 29-31.
3. Ена Л.М. Артериальная гипертензия и аритмии: антиаритмическая активность антигипертензивных препаратов / Л.М. Ена, В.О. Артеменко, И.В. Мудрук // Актуальні питання кардіоневрології : матеріали І Міжнар. наук.-практ. конф. (Київ, 6–7 жовт. 2011 р.), 2011. С. 80–86.
4. Ена Л.М., Мудрук И.В. Эффективность спиронолактона у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий / Л.М. Ена, И.В. Мудрук // Кардиология: от науки к практике, 2012. № 1. С. 46–56.

5. *Мойбенко А.А., Досенко В.Е., Пархоменко А.Н.* Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца / А.А. Мойбенко, В.Е. Досенко, А.Н. Пархоменко // Наукова думка, 2008. С. 520.
6. *Пархоменко А.Н.* Блокада рецепторов альдостерона – шаг вперед в повышении выживаемости кардиологических больных / А.Н. Пархоменко // Здоровье Украины, 2008. № 21/1. С. 14-15.
7. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. (2015) 4 видання.
8. *Стаценко М.Е., Туркина С.В., Фабрицкая С.В.* Миокардиальная цитопротекция при ишемической болезни сердца: что мы знаем об этом с позиции доказательной медицины/ М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, С.В. Фабрицкая // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета, 2011. Т. 2. С. 9–14.
9. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)/ Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. // Eur. Heart J., 2013. Vol. 34 (28). P. 2159–2219.
10. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society./ January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., Calkins H., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. et al // J. Am. Coll. Cardiol., 2014. № 64. P. 2246–2280.
11. *Dąbrowski R.* Antiarrhythmic potential of aldosterone antagonists in atrial fibrillation / R. Dąbrowski, H. Szwed // Cardiol J., 2012. Vol. 19 (3). P. 223-229.
12. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring / Parati G., Stergiou G., O'Brien E. et al. // J. Hypertens., 2014. Vol. 32 (7). P. 1359-1366.
13. *Fagard R.H.* Prognostic significance of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with history of cardiovascular disease / Fagard R.H., Thijs L., Staessen J.A. [et al.] // Blood Press. Monit., 2008. Vol. 13 (6). P. 325-332. doi:10.1097/MBP.0b013e32831054f5.
14. *Guo L., Guo X., Chang Y. et al.* Prevalence and Risk Factors of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Population-Based Study in Northeast China / L. Guo, X. Guo, Y. Chang et al // Int. J. Environ. Res. Public Health., 2016. Vol. 13 (8). P. 770.
15. *Jiaxiang Qu, Volpicelli Frank M., Garcia Luis I. et al.* Gap Junction Remodeling and Spironolactone-Dependent Reverse Remodeling in the Hypertrophied Heart / Qu Jiaxiang, M. Frank, Volpicelli, Luis I. Garcia et al. // Circulation Research, 2009. Vol. 104. P. 365-371.
16. *Kithas P.A., Supiano M.A.* Spironolactone and hydrochlorothiazide decrease vascular stiffness and blood pressure in geriatric hypertension / P.A. Kithas, M.A. Supiano // J. Am. Geriatr. Soc., 2010. Vol. 58. P. 1327-1332.
17. *Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C. et al.* Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S.F.Nagueh, C.P. Appleton, T.C. Gillebert et al. // Eur. J. Echocardiogr., 2009. Vol. 10 (2). P. 165-93. DOI: 10.1093/ejechocard/jep007.
18. *Ruzyllo W. et al.* Efficacy of trimetazidine in patients with recurrent angina: a subgroup analysis of the TRIMPOL II study / W. Ruzyllo et al // Curr. Med. Res. Opin., 2004. Vol. 20. P. 1447-1454.
19. *Szwed H.* Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II) / H. Szwed // Eur. Heart J., 2001. Vol. 24. P. 2267-2274.

Список литературы на английском / References in English

1. *Barna O.M., Rudik B.I., Prohorovskiy Y.S.* Vpliv the Trimetazidine on porsenna rhythm I PSN of potencal slunecka have pactv s chemonol korobow serca, systole disfuncio myocardial / O. M. Barna, B. I. Rudick, J. C. Prohorovskiy [TA in.] // Ukr. cardol. zhurn., 2001. No. 5. P. 45-48.
2. *Vatutin N.T., Adarichev V.V., Bakhteyeva T.D.* effects of Trimetazidine on heart rate variability and silent myocardial ischemia in patients with heart failure of ischemic etiology / N. T. Vatutin, V., Adarichev, T. D. Bakhteeva // Ukrainian medical almanac, 2011. Т. 14.(4). P. 29-31.
3. *Ena L.M.* Arterial hypertension and arrhythmia: the antiarrhythmic activity of antihypertensive drugs / L. M. Ene, V. I. Artemenko, I. V. Mudruk // Actual power kardinassalong : materials I Minor. Sciences.-pract. Conf. (Kyiv, 6-7 Govt. 2011)., 2011. P. 80-86.
4. *Ena L.M., Mudrak I.V.* Effectiveness of spironolactone in elderly patients with arterial hypertension and atrial fibrillation / L. M. Ena, I. V. Mudruk // Cardiology: from science to practice, 2012. No. 1. P. 46-56.

5. *Moibenko A.A., Dosenko V. Ye., Parkhomenko A.N.* Endogenous mechanisms of cardioprotection as the basis of pathogenetic therapy of heart diseases / A. A. Moibenko, V. E. Dosenko, A. N. Parkhomenko // *Naukova Dumka*, 2008. S. 520.
6. *Parkhomenko A.N.* Blockade of aldosterone receptors – a step forward in improving the survival of cardiac patients / A. N. Parkhomenko // *Health Of Ukraine*, 2008. No. 21/1. P.14-15.
7. *Recomendar Ukraïnskoï Asian kardalov s profilaktiki the treatment arterele gpercent. Oleshko to National programs include profilaktiki I treatment arterele gpercent. (2015) 4 vidana.*
8. *Statsenko M.E., Turkina, S.V. and Fabrica S.V.* Myocardial cytoprotection in ischemic heart disease: what do we know about this from a position of evidence-based medicine/ M. E. Statsenko, S. V., Turkina, S. V. Fabrica // *Vestnik of Volgograd state medical University*, 2011. T. 2. Pp. 9-14.
9. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)/ G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz et al. // *Eur. Heart J.*, 2013. Vol. 34 (28). P. 2159-2219.
10. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society./ January C. T., Wann L. S., Alpert J. S., Calkins h, Cigarroa J. E., Cleveland J. C. et al // *J. Am. Coll. Cardiol*, 2014. No. 64. P. 2246-2280.
11. *Dąbrowski R.* Antiarrhythmic potential of aldosterone antagonists in atrial fibrillation / R. Dąbrowski, Szwed H. // *J. Cardiol*, 2012. Vol. 19 (3). P. 223-229.
12. *European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring / Parati G., Stergiou G., O'brien E. et al. // J. Hypertens.*, 2014. Vol. 32 (7). P. 1359-1366.
13. *Fagard R.H.* Prognostic significance of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with history of cardiovascular disease / R. H. Fagard, Thijs L., Staessen J. A. [et al.] // *Blood Press. Monit.*, 2008. Vol. 13 (6). P. 325-332. doi:10.1097/MBP.0b013e32831054f5.
14. *Guo L., Guo X., Chang Y. et al.* Prevalence and Risk Factors of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Population-Based Study in Northeast China / L. Guo, X. Guo, Y. Chang et al // *Int. J. Environ. Res. Public Health.*, 2016. Vol. 13 (8). P. 770.
15. *Jiaxiang Qu, Frank M. Volpicelli, Luis I. Garcia et al.* Gap Junction Remodeling and Spironolactone-Dependent Reverse Remodeling in the Hypertrophied Heart / Jiaxiang Qu, Frank M., Volpicelli, Luis I. Garcia et al. // *Circulation Research*, 2009. Vol. 104. P. 365-371.
16. *Kithas P.A., Supiano M.A.* Spironolactone and hydrochlorothiazide decrease vascular stiffness and blood pressure in geriatric hypertension / P. A. Kithas, M. A. Supiano // *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2010. Vol. 58. P. 1327-1332.
17. *Nagueh S.F., Appleton C.P, Gillebert T.C. et al.* Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S. F. Nagueh, C. P. Appleton, T. C. Gillebert et al. // *Eur. J. Echocardiogr.*, -2009. Vol. 10 (2). P. 165-93. DOI: 10.1093/ejechocard/jep007.
18. *W. Ruzyllo et al.* Efficacy of trimetazidine in patients with recurrent angina: a subgroup analysis of the TRIMPOL II study / W. Ruzyllo et al // *Curr. Med. Res. Opin.*, 2004. Vol. 20. P. 1447-1454.
19. *Szwed H.* Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II) / H. Szwed // *Eur. Heart J.*, 2001. Vol. 24. P. 2267-2274.