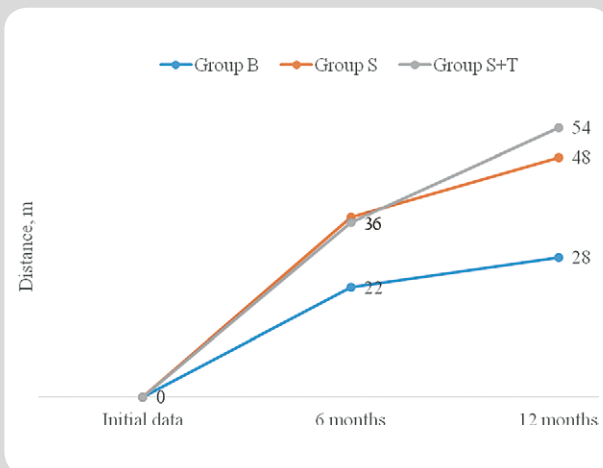


Gefäßmedizin

Zeitschrift für

Bildgebende Diagnostik • Gefäßbiologie • Gefäßchirurgie •
Hämostaseologie • Konservative und endovaskuläre Therapie •
Lymphologie • Neurologie • Phlebologie



Brief der Herausgeber

M. Brodmann, T. Gary

Tumorassoziierte Thrombosen – VTE

V. Muster

Clinical efficacy of treating chronic heart failure with a combination of spironolactone and trimetazidine

A. A. Upnitskiy

RUBRIKEN

14. Sailersymposium, 27. und 28. Juni 2019, Graz – Extended Abstracts

News-Screen

Pharma-News

Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für
Internistische Angiologie (ÖGIA)



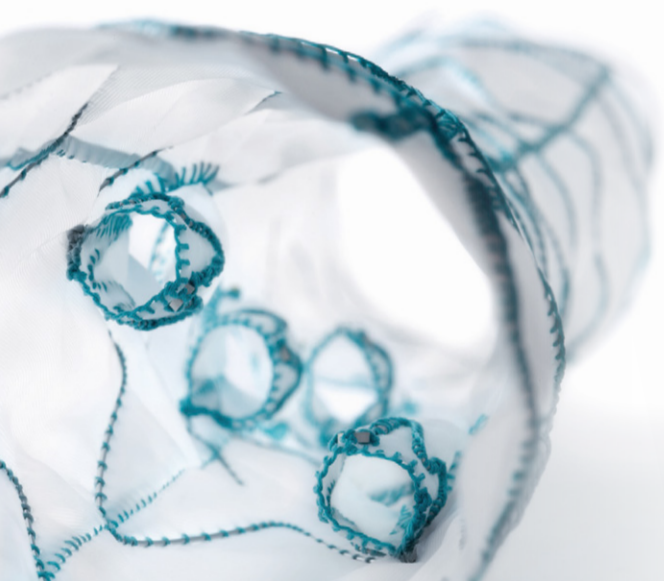
www.kup.at/gefaessmedizin

Indexed in
EMBASE/COMPENDEX/GEODATABASE/SCOPUS

E[®]-xtra DESIGN ENGINEERING

DENN JEDER PATIENT IST EINZIGARTIG

Mehr als 4.000
erfolgreiche
Implantationen



Bereits mehr als 4.000 erfolgreiche Implantationen: Profitieren auch Sie und Ihre Patienten von einer maßgeschneiderten Lösung, die wir Ihnen mit einer Produktionszeit von nur 18 Tagen bereitstellen. Alle individuellen Lösungen sind zudem mit den Standardprodukten von JOTEC kombinierbar. Dies bietet Ihnen die idealen Voraussetzungen für eine erfolgreiche Therapie.

Weitere Informationen zum E-xtra DESIGN ENGINEERING erhalten Sie unter www.jotec.com

- 5 Brief der Herausgeber**
M. Brodmann, T. Gary
- 6 Tumorassozierte Thrombosen – VTE**
V. Muster
- 10 Clinical efficacy of treating chronic heart failure with a combination of spironolactone and trimetazidine**
A. A. Upnitskiy

Rubriken

Extended Abstracts

23 14. Sailersymposium, 27. und 28. Juni 2019, Graz

27 News-Screen

30 Pharma-News

Titelbild: Increase of 6-minute walk distance length in different treatment groups. Aus A. A. Upnitskiy, Clinical efficacy of treating chronic heart failure with a combination of spironolactone and trimetazidine. Abb. 1, S. 13.

Impressum

Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin

Offizielles Organ der Österreichischen
Gesellschaft für Internistische Angiologie (ÖGIA)

Herausgeber/Chefredaktion:

Univ.-Prof. Dr. Marianne Brodmann
Assoz.-Prof. PD Dr. Thomas Gary
Klinische Abteilung für Angiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin
LKH-Univ.-Klinikum Graz
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15
E-Mail: marianne.brodmann@medunigraz.at
thomas.gary@medunigraz.at

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810
Internet: www.kup.at/gefaessmedizin

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. G. Voss

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, H. Manz

Druck: Schwechater Druckerei – Seyss GmbH,
A-2320 Schwechat, Hauptplatz 8

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: Bis zu 4× im Jahr

Abonnement: EUR 36,-/Jahr (im Ausland zuzü-
glich Porto- und Versandkosten), Einzelheft 10,-

Grundlegende Richtung: Fachzeitschrift zur
Information und Weiterbildung, Veröffentlichung
von wissenschaftlichen Originalarbeiten sowie
einschlägigen Berichten aus dem In- und Aus-
land.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beiträ-
ges zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom
Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der
weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwe-
cken mithilfe fotomechanischer oder anderer
Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthal-
tenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind
urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die
nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zu-
gelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen
Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere
für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Überset-
zungen, Mikroverfilmungen und die Einspei-
cherung und Verarbeitung in elektronischen Sys-
temen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch
Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Mag-
nettonverfahren oder auf ähnlichem Wege blei-
ben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handels-
namen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeit-
schrift berechtigt auch ohne besondere Kenn-
zeichnung nicht zu der Annahme, dass solche
Namen im Sinne der Warenzeichen- und Mar-
kenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten
wären und daher von jedermann benützt werden
dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Ap-
plikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr
übernommen werden. Derartige Angaben müs-
sen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall an-
hand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit
überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spie-
geln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion
wider. Diese Beiträge fallen somit in den persö-
nlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die
Redaktion übernimmt keine Haftung für unau-
gefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Les-
barkeit der Beiträge wird bei Personenbezeich-
nungen in der Regel die männliche Form verwen-
det. Es sind jedoch jeweils weibliche und männli-
che Personen gemeint.

Für Patienten, die weiterhin sehr
hohes kardiovaskuläres Risiko haben:

Jetzt Repatha® und LDL-C <70 mg/dl senken!

Wenn Statine/Ezetimib alleine unzureichend sind,
um das LDL-C und das
kardiovaskuläre Risiko
zu senken!



Brief der Herausgeber



a. o. Univ.-Prof.
Dr. M. Brodmann



Assoz.-Prof. PD
Dr. Th. Gary

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Die diesmalige Ausgabe unserer Zeitschrift beschäftigt sich wieder mit unterschiedlichen Aspekten der Gefäßmedizin.

Im ersten Teil unserer Zeitschrift finden Sie diesmal einen Übersichtsartikel zum Thema „Tumorassoziierte Thrombose“. In diesem Artikel geht Frau **Dr. Viktoria Muster** von der Klinischen Abteilung für Angiologie der Universitätsklinik für Innere Medizin der Medizinischen Universität Graz auf die Entstehung, aber auch auf die unterschiedlichen Therapieoptionen bei venösen Thrombosen bei Krebspatienten ein.

Im zweiten Schwerpunktartikel berichtet **Alexander A. Upnitzkiy** vom Pirogov Research Center Moskau von seinen Ergebnissen aus einer Herzinsuffizienzstudie.

Abgerundet wird diese Ausgabe durch **Extended Abstracts** von den diesjährigen Grazer Gerinnungstagen am 27. und 28. Juni im Seminarzentrum des LKH Uniklinikums Graz.

Last but not least finden Sie den News-Screen, für Sie zusammengefasst von **PD Dr. Sabine Steiner** von der Abteilung für Interventionelle Angiologie des Universitätsklinikums Leipzig.

*Wie immer viel Freude bei der Lektüre wünschen
Marianne Brodmann und Thomas Gary*

Herausgeber:

Marianne Brodmann, Graz
Thomas Gary, Graz

Chef-Editor:

Erich Minar, Wien

Editorial Board:

Afshin Assadian, Wien
Martin Banyai, Luzern
Iris Baumgartner, Bern
Barbara Binder, Graz
Robert Bucek, Wien
Sabine Eichinger-Hasenauer, Wien
Gustav Fraedrich, Innsbruck
Markus Haumer, Mödling
Mirko Hirschl, Wien

Rudolf Kirchmair, Innsbruck
Alexander Kyrle, Wien
Wilfried Lang, Wien
Erich Minar, Wien
Wolfgang Mlekusch, Wien
Reinhard Mörz, Wien
Martin Schillinger, Wien
Sabine Steiner, Leipzig
Christian Ure, Wolfsberg
Hubert Wallner, Schwarzach

Tumorassoziierte Thrombosen – VTE

V. Muster

Kurzfassung: Patienten mit aktiver Tumorerkrankung haben ein erhöhtes Risiko, eine venöse Thromboembolie zu entwickeln, was eine Hauptursache für eine höhere Morbidität und Mortalität für diese, stationären wie auch ambulanten, Patienten darstellt.

Mithilfe von klinischen Risikomodellen, zum Beispiel dem Khorana-Score, ist es von größtem Interesse, Patienten zu identifizieren, die das höchste Risiko haben, eine tumorassoziierte Thrombose zu entwickeln.

Da diese Komplikation an Häufigkeit zunimmt und nun neue Daten zu oralen Antikoagulantien in der Therapie der tumorassoziierten Thrombosen vorliegen, sind weitere Studien nötig, um mit dieser heterogenen und komplexen Patientengruppe Schritt halten zu können. Ein besseres Verständnis der verschie-

den Optionen der Antikoagulation wird es klinisch arbeitenden Ärzten ermöglichen, das Patientenmanagement noch weiter zu individualisieren und somit die Qualität der Patientenversorgung zu steigern.

Schlüsselwörter: tumorassoziierte Thrombose, direkte orale Antikoagulantien, Hokusai-Cancer-VTE-Studie

Abstract: Cancer-associated Thrombosis – CAT. Patients with active cancer have a heightened risk for venous thromboembolism, which is a leading cause for increased morbidity and mortality for in-hospital as well as for ambulatory patients.

With clinical risk prediction models, as for example the Khorana Score, it is of utmost interest to identify patients who are at the highest risk to develop a cancer-associated thrombosis.

As this complication is increasing in prevalence and data is now available on the efficacy and safety of direct oral anticoagulants for the therapy of cancer-associated thrombosis, more research is needed to keep pace in this heterogeneous and complex group of patients. Deeper understanding of anticoagulant options will allow clinicians to individualize management and enhance patient quality of care. **Z Gefäßmed 2019; 16 (2): 6–9.**

Key words: cancer-associated thrombosis, oral anticoagulants, Hokusai-Cancer-VTE-Study

■ Epidemiologie der tumorassoziierten Thrombosen

20–30 % der VTE- (venöse Thromboembolie-) Ereignisse werden durch Tumorerkrankungen verursacht. Tumorpatienten haben ein 7-fach erhöhtes Risiko für eine VTE gegenüber Individuen ohne Tumorerkrankung [1, 2]. Somit ist eine Tumorerkrankung ein unabhängiger und wichtiger Risikofaktor für die Entstehung einer VTE [3].

Die Wiener Tumor- und Thrombose-Studie (CATS), eine prospektive Beobachtung von 840 Tumorpatienten, die an der Medizinischen Universität Wien behandelt wurden, zeigte, dass 8 % der Tumorpatienten eine VTE innerhalb der Diagnose oder Progression der Grunderkrankung entwickelten [4].

Auch bei ambulant geführten Tumorpatienten mit asymptomatischer Beinvenenthrombose konnte ein deutlich schlechteres Überleben, trotz Antikoagulation mit LMWH („low-molecular weight heparin“), festgestellt werden [5].

Jährlich steigt die Inzidenz von tumorassoziierten Thrombosen an. Mehrere Faktoren könnten diese Erkenntnis erklären, wie das gesteigerte Bewusstsein über die Assoziation von Tumorerkrankungen und VTE wie auch bessere diagnostische Tests und Untersuchungen. Durch die Entwicklung von besserer tumorspezifischer Therapie kommt es zu einem besseren Überleben der Tumorpatienten, was wiederum mehr ältere Patienten und öfter durchgeführte tumorspezifische Therapien mit sich bringt, welches das Risiko für VTE erhöht. Darum ist davon auszugehen, dass auch in Zukunft die Inzidenz der tumorassoziierten Thrombosen weiterhin steigen wird [2].

■ Entstehung von Tumorthrombosen

Tumorthrombosen entstehen wie auch nicht-tumorassoziierte Thrombosen durch eine Störung der Virchow-Trias. Ein gestörter Blutfluss kann zum Beispiel durch eine Gefäßkompression infolge von Lymphknotenpaketen oder durch den Tumor selbst auftreten. Das direkte Einwachsen des Tumors in ein Gefäß, kontinuierliche Reizung der Gefäßwand durch den längeren Einsatz von zentralvenösen Kathetern, aber auch die tumorspezifische Therapie selbst, mit zum Beispiel Platin, führt zu einer Schädigung der Gefäßwand. Die erhöhte Gerinnungsneigung bei Tumorerkrankungen ist je nach Tumorentität stark heterogen und bleibt weiterhin im Fokus zahlreicher Studien [6].

■ Prädiktoren und klinische Risikomodelle für VTE und Tumorprognose

Tumore sind heterogene Erkrankungen, die unterschiedlichen Entitäten wie auch der Fortschritt der Erkrankung sollten berücksichtigt werden, wenn das Risiko für eine VTE abgeschätzt wird. Weiters gilt es, patientenbezogene und auch therapieassoziierte Einflussfaktoren zu berücksichtigen [2].

In den vergangenen Jahren wurden viele Arbeiten, in denen für mehrere Tumorentitäten das damit zusammenhängende Risiko für eine VTE untersucht wurde, publiziert. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Pankreas-, Hirn-, Lungen- und Ovarialkarzinome mit dem höchsten Risiko für eine VTE einhergehen [7]. Weiters wird ein hohes Risiko für VTE bei Lymphomen, Myelomen, Nieren-, Magen- und Knochenkarzinomen in der Literatur beschrieben [8, 9]. Hingegen besteht bei Mamma- und Prostatakarzinom generell ein relativ niedriges Risiko für eine VTE [2].

Auch wenn bei verschiedenen Studien die Inzidenzraten für VTE bei unterschiedlicher Tumorentität variiert haben, konnte trotzdem eine klare Assoziation zwischen der 1-Jahresrelativen-Mortalitätsrate und der Tumorentität als Maß für

Eingelangt am 16. Juli 2018; angenommen am 18. Juli 2018; Pre-Publishing Online am: 12. November 2018

Korrespondenzadresse: Dr. med. Viktoria Muster, Klinische Abteilung für Angiologie, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15; E-Mail: viktoriamuster@medunigraz.at

die Aggressivität des Tumors und dem damit einhergehenden thrombogenen Potential beobachtet werden [7, 10, 11].

Um jedoch die Belastung wie auch die Konsequenzen der tumorassoziierten Thrombosen zu reduzieren, ist es essentiell, jene Population zu identifizieren, die das größte Risiko für eine CAT hat und deshalb von einer Thromboseprophylaxe profitiert. Khorana et al. haben einen prädiktiven Score zur Evaluierung von chemotherapieassoziierten VTE erarbeitet, in dem klinische Aspekte wie auch laborchemische Parameter repräsentiert werden. Demnach gehören Patienten, die einen Score von 0 erreichen, der Gruppe mit einem geringen Risiko für eine CAT an, mit 1–2 Punkten wurde die Gruppe mit intermediärem Risiko definiert und das Erreichen von ≥ 3 Punkten geht mit einem sehr hohen Risiko einher [12].

Dieser Score wurde von der Wiener CATS-Gruppe um die Biomarker D-Dimer und lösliches P-Selektin erweitert. Im Beobachtungszeitraum von 6 Monaten wurde die VTE-Rate bei einem Score von ≥ 5 mit 35 %, bei einem Score von 3 mit 10,3 % und bei einem Score von 0 mit nur 1 % beobachtet. Eine Limitierung dieses Scores ist, dass die Bestimmung des löslichen P-Selektins nicht flächendeckend möglich ist [13].

Am ISTH-Kongress 2017 (International Society of Thrombosis and Haemostasis) präsentierte die Wiener Gruppe ein neues Risikomodell für Patienten mit soliden Tumoren mit nur 2 Variablen: Tumorentität und D-Dimer-Level. Die Validierung erfolgte über eine externe Validierungskohorte (MICA-Studie) und verspricht, geeignete Patienten für eine Thromboseprophylaxe zu selektieren [14].

■ Thromboseprophylaxe bei Tumorpatienten

In einer klinischen Untersuchung von Shen et al. zeigte sich, dass einer von 7 Tumorpatienten während eines Krankenhausaufenthaltes an einer fatalen Pulmonalarterienembolie starb. Daraus resultiert die Empfehlung, eine Thromboseprophylaxe auch bei Tumorpatienten während einer Hospitalisierung durchzuführen [15].

Die internationalen Guidelines für Thrombose und Tumor empfehlen für **chirurgische Tumorpatienten** eine pharmakologische Thromboseprophylaxe in folgenden Situationen:

- Start einer Thromboseprophylaxe 2–12 Stunden präoperativ,
- postoperativ für zumindest 7–12 Tage,
- Anwendung einer höchstmöglichen prophylaktischen Dosierung eines LMWH,
- verlängerte Thromboseprophylaxe für 4 Wochen für Tumorpatienten nach einer Laparotomie wie auch nach laparoskopischen Eingriffen, wenn das VTE-Risiko sehr hoch ist und das Blutungsrisiko gering.
- Eine mechanische Thromboseprophylaxe alleine wird nicht empfohlen, außer eine pharmakologische Prophylaxe ist kontraindiziert [16].

Für **internistische Tumorpatienten** werden folgende Empfehlungen für eine Thromboseprophylaxe ausgesprochen:

- LMWH in hochrisikoprophylaktischer Dosierung für stationäre Tumorpatienten mit eingeschränkter Mobilität.

- Im Rahmen von palliativen Chemotherapien wird routinemäßig keine Thromboseprophylaxe empfohlen.
- LMWH in hochrisikoprophylaktischer Dosierung für Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreas- oder Pankreasgangkarzinom, laufender palliativer Chemotherapie und geringem Blutungsrisiko.
- LMWH in hochrisikoprophylaktischer Dosierung für Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Bronchuskarzinom, laufender palliativer Chemotherapie und geringem Blutungsrisiko.
- LMWH in hochrisikoprophylaktischer Dosierung für Patienten unter Therapie mit Thalidomid oder Lenalidomid kombiniert mit Kortison und/oder Chemotherapie (Doxorubicin) [16].

Derzeit gibt es keine Empfehlungen, orale Antikoagulantien zur Thromboseprophylaxe bei Tumorpatienten anzuwenden. Die aktuell laufende AVERT-Studie randomisiert 574 ambulante Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten und ein hohes Risiko für eine VTE haben (Definition laut Khorana-Score mit ≥ 2), zu Apixaban 2,5 mg 2× tägl. vs. Placebo. Der primäre Studienendpunkt wird mit dem ersten VTE-Ereignis innerhalb der ersten 6 Monate angegeben. Die sekundären Endpunkte inkludieren Blutungsereignisse und das Gesamtüberleben. Ergebnisse dieser Studie liegen aktuell noch nicht vor [17].

Aktuelle Guidelines zur Therapie der tumorassoziierten VTE

Die ESC- (European Society of Cardiology-) Guidelines empfehlen, die Antikoagulation mit LMWH für die ersten 3–6 Monate in Erwägung zu ziehen, danach wird weiterführend die Therapie mit LMWH oder Vitamin-K-Antagonisten empfohlen [18].

Die zuletzt 2018 aktualisierten Guidelines der ACCP (American College of Chest Physicians) empfehlen, dass LMWH über Vitamin-K-Antagonisten und DOAK (direkte orale Antikoagulation) präferiert wird und die Therapie > 3 Monate bei Patienten mit einem geringen Blutungsrisiko fortgeführt werden soll [19].

Derzeit werden im klinischen Alltag in Österreich vor allem die Guidelines der ESMO (European Society of Medical Oncology) von 2011 herangezogen (Abb. 1). Wird eine tumorassoziierte VTE objektiviert, wird empfohlen, eine Therapie abhängig von der Thrombozytenzahl einzuleiten. Sollte sich die Thrombozytenzahl < 50 G/L erweisen, sollte eine Therapie in reduzierter Dosis mit LMWH von Fall zu Fall entschieden bzw. bei < 30 G/L nicht gestartet werden. Ist die Thrombozytenzahl > 50 G/L, wird eine Therapie mit LMWH für 3–6 Monate empfohlen. Danach sollte eine neuerliche Evaluierung unter Berücksichtigung der Tumoraktivität erfolgen. Kam es in dieser Zeit zu einer kompletten Tumorremission, sollte die Therapie mit LMWH beendet werden. Ist dies nicht der Fall und wird weiterhin eine tumorspezifische Therapie durchgeführt, sollte die Therapie mit LMWH fortgeführt werden. Bei weiterhin bestehender Tumoraktivität, jedoch ohne laufender tumorspezifischer Therapie im Sinne einer stabilen Erkrankung kann LMWH fortgeführt werden oder die Einleitung eines Vitamin-K-Antagonisten bzw. eines DOAK (direkte orale Antikoagulation) in Erwägung gezogen werden [20].

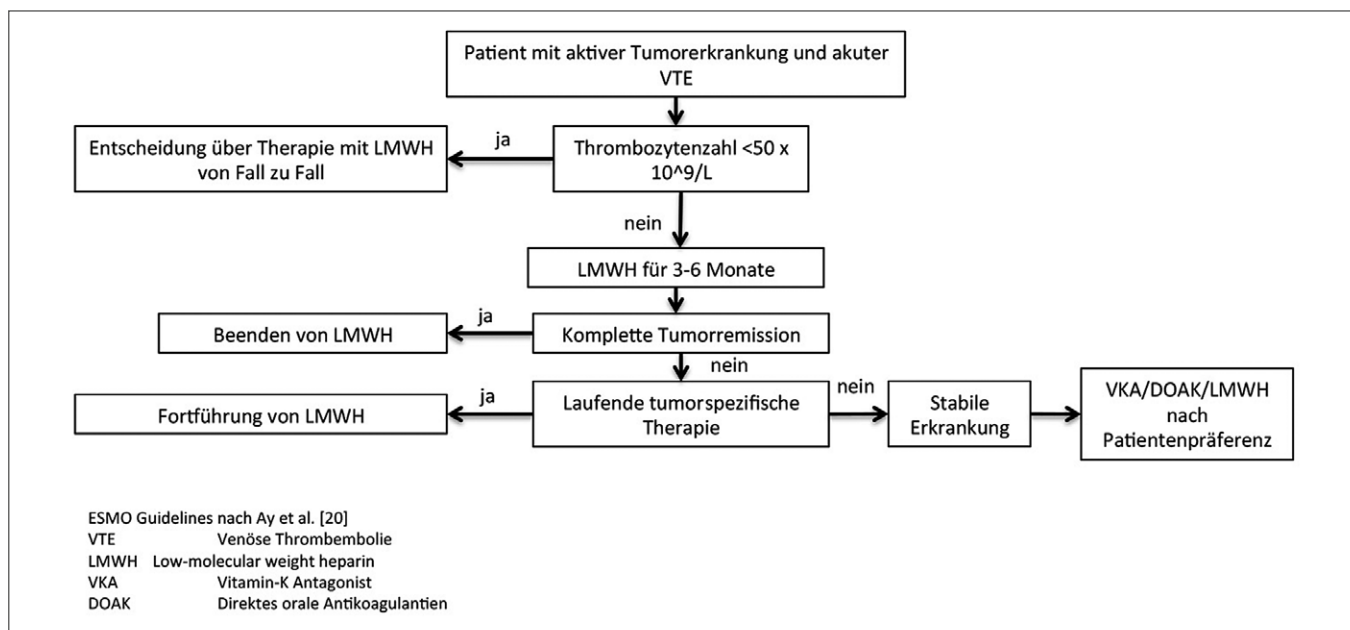


Abbildung 1: ESMO Guidelines. Mod. nach [20], open access (CC BY-NC 4.0)

DOAKs bei Tumorpatienten – aktuelle Studien

In den Zulassungsstudien der DOAKs, die die Sicherheit und Effektivität gegenüber LMWH gefolgt von VKA untersuchten, wurden kleine Subgruppen von Tumorpatienten mit oder ohne aktive Tumorerkrankung analysiert. In diesen Studien wurden unterschiedliche Definitionen von Tumorerkrankungen verwendet [21–24]. Auch wurden Tumorpatienten in einigen dieser Studien explizit ausgeschlossen, nachdem eine Langzeittherapie mit LMWH durch den behandelnden Arzt festgelegt wurde. Daraus folgt, dass die Subgruppen der Tumorpatienten sehr heterogen waren und sich von Studie zu Studie unterschiedlich präsentierten und somit nicht die Mehrheit der Tumorpatienten mit VTE-Ereignissen widerspiegeln [25, 26].

Daten von randomisiert kontrollierten Studien, die DOAKs mit LMWH (das stellt den Goldstandard in der Therapie dar) für die Langzeitbehandlung der tumorassoziierten Thrombosen vergleichen, liegen nun vor:

Die Select-D-Studie war eine 2-Phasen-Pilotstudie, die Rivaroxaban mit Dalteparin für die Behandlung von tumorassoziiierter Thrombose verglich. Wegen geringem Einschluss in die Studie wurde die zweite Phase, die zur Evaluierung der Dauer der Antikoagulation konzipiert worden war, geschlossen. Insgesamt wurden 406 Patienten eingeschlossen und bekamen entweder Dalteparin oder Rivaroxaban für 6 Monate. Die VTE-Rezidivrate in der Rivaroxaban-Gruppe betrug 4 % (95%-CI: 2–9 %) und 11 % in der Dalteparin-Gruppe (95%-CI: 7–17 %). Starke Blutungen waren ähnlich in beiden Gruppen mit 3–4 %, klinisch relevante Blutungen waren jedoch in der Rivaroxaban-Gruppe signifikant höher (17 %; 95%-CI: 12–22 %) als in der Dalteparin-Gruppe (5 %; 95%-CI: 3–9 %). Die Auswertung für die VTE-Rezidivrate wurde *post hoc* nach Schluss der Studie durchgeführt, was wesentliche Bedenken bezüglich der Qualität aufwirft, da dies eine Open-label-Studie war [27]. Dieser Punkt wie auch die sehr kleine Fallzahl dieser Studie zeigt die Notwendigkeit von weiteren Studienergebnissen, bevor Rivaroxaban in der Behandlung von tumorassoziierten Thrombosen im klinischen Alltag Einzug nimmt.

Eine weitere Studie, die Hokusai-Cancer-VTE-Studie, verglich Edoxaban mit Dalteparin zur Behandlung von tumorassoziierten Thrombosen mit dem kombinierten Endpunkt von VTE-Rezidivrate und relevanten Blutungen. In dieser Studie wurden 1050 Patienten eingeschlossen und randomisiert. Der kombinierte Endpunkt von VTE-Rezidivrate und relevanten Blutungen zeigte eine Nicht-Unterlegenheit („non-inferiority“) von Edoxaban gegenüber Dalteparin (12,8 % vs. 13,5 %; HR: 0,97 [95%-CI: 0,70–1,36]). Über einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten war das Risiko für eine starke Blutung in der Edoxaban-Gruppe signifikant höher als in der Dalteparin-Gruppe (6,9 % vs. 4,0 %; $p = 0,04$; HR 1,77 [95%-CI: 1,03–3,04]), jedoch die VTE-Rezidivrate nicht signifikant geringer in der Edoxaban-Gruppe gegenüber der Dalteparin-Gruppe (7,9 % vs. 11,3 %; $p = 0,09$; HR 0,71 [95%-CI: 0,48–1,06]). In der Edoxaban-Gruppe wurden bei der höheren Rate an Blutungskomplikationen vor allem Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt bei Patienten mit Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes sowie bei Urothelkarzinomen beobachtet [24].

Sind DOAKs eine sichere und mögliche Alternative zu LMWH bei tumorassoziierten Thrombosen?

Neue Studiendaten zeigen die Möglichkeit, DOAKs – allen voran Edoxaban – für die Therapie der tumorassoziierten Thrombosen einzusetzen. Vorsicht ist jedoch aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos bei Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes sowie bei Urothelkarzinomen geboten. Weitere Limitierungen im uneingeschränkten Einsatz von Edoxaban in der Therapie stellen Metabolismus, Medikamenten-Interaktionen, Körpergewicht, sowie das Blutungsrisiko bei unterschiedlichen Tumorentitäten dar.

Somit stellt auch weiterhin kein DOAK einen Ersatz zu LMWH in der Therapie von tumorassoziierten Thrombosen dar, sondern können als ergänzende Möglichkeit bei Patienten, wo dies als sichere Alternative angesehen wird, zum Einsatz kommen.

■ Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Blom JW, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293: 715–22.
2. Timp JF, et al. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013; 122: 1712–23.
3. Heit JA, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 809–15.
4. Vormittag R, et al. High factor VIII levels independently predict venous thromboembolism in cancer patients: the cancer and thrombosis study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 2176–81.
5. Gary T, et al. Asymptomatic deep vein thrombosis and superficial vein thrombosis in ambulatory cancer patients: impact on short-term survival. *Br J Cancer* 2012; 107: 1244–8.
6. Rickles FR. Mechanisms of cancer-induced thrombosis in cancer. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2006; 35: 103–10.
7. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2012; 9: e1001275.
8. Khorana AA, et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer* 2007; 110: 2339–46.
9. Blom JW, et al. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 529–35.
10. Walker AJ, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer – a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1404–13.
11. Cronin-Fenton DP, et al. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997–2006. *Br J Cancer* 2010; 947–53.
12. Khorana AA, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111: 4902–7.
13. Ay C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010; 116: 5377–82.
14. Pabinger I, et al. A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts. *Lancet Haematol* 2018; 5: e289–e298.
15. Shen VS, Pollak EW. Fatal pulmonary embolism in cancer patients: is heparin prophylaxis justified? *South Med J* 1980; 73: 841–3.
16. Farge D, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 56–70.
17. Kimpton M, Wells PS, Carrier M. Apixaban for the prevention of venous thromboembolism in high-risk ambulatory cancer patients receiving chemotherapy: Rational and design of the AVERT trial. *Thromb Res* 2018; 164 (Suppl 1): S124–S129.
18. Konstantinides SV, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35: 3033–69.
19. Kearon C, et al. Antithrombotic therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 149: 315–52.
20. Ay C, Kamphuisen PW, Agnelli G. Anti-thrombotic therapy for prophylaxis and treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: review of the literature on current practice and emerging options. *ESMO Open* 2017; 2: e000188.
21. Agnelli G, et al. Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 2187–91.
22. Prins MH, et al. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Haematol* 2014; 1: e37–46.
23. Schulman S, et al. Treatment with dabigatran or warfarin in patients with venous thromboembolism and cancer. *Thromb Haemost* 2015; 114: 150–7.
24. Raskob GE, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; 378: 615–24.
25. Carrier M, et al. Efficacy and safety of anticoagulant therapy for the treatment of acute cancer-associated thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2014; 134: 1214–9.
26. Lee, A.Y. and M. Carrier, Treatment of cancer-associated thrombosis: perspectives on the use of novel oral anticoagulants. *Thromb Res*, 2014. 133 Suppl 2: p. S167–71.
27. Young AM, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: Results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018; 36: 2017–23.

Clinical efficacy of treating chronic heart failure with a combination of spironolactone and trimetazidine

A. A. Upnitskiy

Klinische Effektivität der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz mit Kombination von Spironolacton und Trimetazidin.

Kurzfassung: In vorliegender Arbeit sind die Ergebnisse der Untersuchung der klinischen Wirksamkeit der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz bei Patienten, die sich in einer Risikogruppe gemäß dem Alterskriterium befinden, präsentiert. 90 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz bei einer erhaltenen linksventrikulären Ejektionsfraktion wurden in 3 Gruppen mit einer weiteren Beobachtung nach 6 und 12 Monaten eingeordnet. In Gruppe B (n = 30) erhielten die Patienten ausschließlich eine Basistherapie, in Gruppe S (n = 30) wurde zusätzlich Spironolacton verordnet, in Gruppe S+T (n = 30) wurden zusätzlich Spironolacton und Trimetazidin eingesetzt. In allen Gruppen wurde im Verlauf der Therapie ein positiver klinischer Effekt beobachtet: Verbesserung des Allgemeinbefindens, Reduktion der Dyspnoe, Beseitigung der Ödeme der unteren Extremitäten, Erhöhung der Belastungstoleranz nach den Ergebnissen des 6MGT (6-Minuten-Gehtest). Es wurde festgestellt, dass eine 12-monatige Therapie mit einem zusätzlichen Einsatz von Spironolacton in Kombination mit Trimetazidin im

Vergleich zur Basistherapie effektiver ist. Dies äußerte sich in einer signifikant größeren Zunahme der Gehstrecke im Rahmen des 6-Minuten-Gehtests, in der Reduzierung der Punkte im Minnesota-Fragebogen zur Lebensqualität der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, in einer häufigeren Erholung des zirkadianen Blutdruckrhythmus, in einer signifikanten Verkleinerung des linken Ventrikels, in der Reversion der Dilatation des linken Vorhofs und in der Senkung des systolischen Blutdrucks in der Pulmonalarterie aufgrund einer signifikanten Verbesserung der linksventrikulären diastolischen Funktion.

Schlüsselbegriffe: chronische Herzinsuffizienz, Pharmakotherapie, Morbiditäts-senkung, klinische Studie, Spironolacton, Trimetazidin.

Abstract: This paper presents the results of a study of the clinical efficacy of treatment of chronic heart failure in patients who are at risk by age. 90 patients, who have chronic heart failure with preserved ejection fraction, were divided into three groups with further observation after 6 and 12 months. In group B (n = 30), patients received only basic therapy, in group

S (n = 30), spironolactone was additionally prescribed, in group S+T (n = 30), additionally spironolactone and trimetazidine. A positive clinical effect was noted in all groups during treatment – improvement in general well-being, reduction of dyspnea, liquidation of lower limb swelling, and an increase in exercise tolerance according to T6X results. As it was found, 12-month treatment with the additional use of spironolactone in combination with trimetazidine is more effective compared with basic therapy. It was expressed in a significantly greater increase in the six-minute walk distance, a decrease scores in the Minnesota's questionnaire about quality of life for patients with chronic heart failure, a greater frequency of recovery of disturbed circadian rhythm of blood pressure, a significant reduction of the size of the left ventricle, reversion of dilatation of the left atrium, a decrease in systolic blood pressure in the pulmonary artery due to a significant improvement in left ventricular diastolic function. **Z Gefäßmed 2019; 16 (2): 10–22.**

Key words: chronic heart failure, pharmacotherapy, morbidity rate decrease, clinical trial, Spironolactone, Trimetazidine

Introduction

The causes of emergence of diastolic dysfunction, which is considered as the main component of the formation of chronic heart failure with the preserved ejection fraction (CHFpEF), are processes of impaired active relaxation of the left ventricle (LV) and growth of passive rigidity. Violation of active relaxation of the left ventricle is an energy-intensive process that can manifest itself as a result of ischemia of cardiomyocytes or impairment of their energy metabolism. Also, an increase of myocardial stiffness of LV leads to an increase in end-diastolic pressure and a decrease in cardiac output, which is described in studies of diastolic function at rest and under the influence of loads with the help of both invasive and non-invasive measurements. The excessive accumulation of collagen and sodium ions with the transition to erythrocytes, along with a deficiency in titin phosphorylation are the reason for the increase in the rigidity of the extracellular matrix. Other pathophysiological mechanisms were also studied: impaired left ventricular vascular compliance, reduced of peripheral vasodilation, chronotropic response, diastolic and systolic dysynchrony, and dysfunction of autonomic nervous system [1].

It is a well-known fact that in CHFpEF, the disease progresses due to hyperactivation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and the sympathetic nervous system. Many recent studies have focused on molecular disorders, in particular, the study of reduction of the cascade activity of the nitrogen oxide cyclic bed of systemic vascular guanosine monophosphate (cGMP) – protein kinase, which aggravates oxidative stress and leads to endothelial dysfunction and microvascular inflammation. Systemic inflammation is a trigger of endothelial (ED) and microvascular dysfunction, which can develop both in cardiovascular disease and in physiological aging. ED plays an important role in increasing the stiffness of the arterial vessels of the elastic type. In addition to changes in the vascular endothelium, one of the main factors in the formation of rigidity of the aorta as an important extracardiac factor in the development of CHFpEF during aging and arterial hypertension (AH) is the reduction in number of elastic fibers in the aortic wall, their depletion, splitting and fragmentation due to increased content of collagen fibers of basal substance and calcium deposits. In turn, an increase in rigidity of the aorta accelerates speed of propagation of pulse wave (SPPW), increase in amplitude and duration of the reflected wave contributes to an increase in systolic and pulse arterial pressure (AP) [2]. This mechanism is fundamentally important from point of view of the formation of left ventricular hypertrophy – the central morphological substrate of the development of CHFpEF [3].

Deceleration of relaxation of the myocardium occurs in case of pressure load. It should be noted that at the moment there is a noticeable lack of complex scientific works that would si-

Received and accepted: October 5, 2018; Pre-Publishing online: January 29, 2019

From the Department of Clinical Pharmacology, Pirogov Russian National Research Medical University

Correspondence to: Alexander A. Upnitskiy, Department of Clinical Pharmacology, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), 117997, 1 Ostrovitianov Str., Moscow, Russian Federation; e-mail: upal2005@yandex.ru

multaneously study the function of the vascular endothelium and the resilient-elastic properties of arteries in patients with arterial hypertension with CHFpEF.

Concomitant diseases have a significant effect on the pathophysiological features of chronic hemodynamic functional conditions, arterial hypertension, coronary heart disease, diabetes mellitus, atrial fibrillation (AF), obesity, obstructive apnea of sleep and chronic kidney disease (CKD). The presence of atrial fibrillation, pulmonary hypertension, anemia, vascular pathologies, and chronic renal failure affects prognosis of the course of the disease in patients suffering from CHFpEF [4]. With a serum creatinine level of more than 2 mg/dl, during inpatient treatment the risk of mortality increases, regardless of left ventricular ejection fraction (LVEF): 4.8% for CHFpEF, 8.4% for CHF with decreased LVEF, $p < 0.0001$. The increase in blood urea nitrogen is > 37 mg/dl (odds ratio: 2.53; 95% confidence interval [CI] 2.22–2.87) and the SAP level is ≤ 125 mmHg (odds ratio –2.58; 95% CI 2.33–2.86) are the most powerful predictors of stationary lethality in chronic CHFpEF and in CHF with reduced LVEF.

■ Literature Review

Arturi et al. [5] conducted a study in which the effect of the content of extracellular matrix on hemodynamic parameters, as well as forecasts of patients with CHF of non-ischemic etiology, was invasively measured. In patients in whom $> 30.5\%$ of the extracellular matrix was registered, regardless of values of left ventricular ejection fraction, the frequency of hospitalizations for decompensation or cardiovascular death during the 9-month observation period was statistically higher than in patients with area of extracellular matrix less than 30.5%. The authors noted direct correlations between LV end-diastolic pressure, the pressure of jamming of pulmonary capillaries, average arterial pressure in pulmonary artery, pressure in the right atrium, and extracellular matrix shares.

Among the Echo-CG parameters, the most stringent predictor of a poor prognosis is the volume of left atrium (VLA). Roth et al. [6] identified an VLA index of > 32 ml/m² as an independent predictor of cardiovascular events in a population over 65 years of age. This indicator predicted the occurrence of first cardiovascular complication at the same level with such Echo-CG-indicators such as IMM LV > 120 g/m², systolic and diastolic LV dysfunction. Similar data were obtained in the echocardiographic sub-study of Irbesartan in CHFpEF (I-PRESERVE), where the increase in left atrium (LA) was more significant in determining the prognosis than ultrasound doppler-sonography indicators DD. The importance of determining the size of the left atrium is due to the fact that its increase does not depend on overload volume of the heart and reflects presence of DD for a long period.

Constant relevance of CHFPEF is due to the uncertainty of its pathogenesis, diagnosis, lack of clear positive results of treatment. The issues of improving the diagnosis of CHFpEF in old age with high polymorbidity levels remain actual. Laboratory tests, first of all, plasma level of BNUP, and echocardiographic data that confirming the presence and severity of diastolic dysfunction [7] are mandatory stages of diagnosis.

Among clinical manifestations of CHF, the following typical symptoms are considered: dyspnea, peripheral edemas, pulmonary rales, tachycardia, hepatomegaly, increased pressure in jugular veins, general weakness, most of which are due to sodium and fluid retention. However, in elderly people, their sensitivity and specificity are insufficient for the diagnosis of CHF, due to influence of comorbid conditions. In general, patients with CHFpEF are characterized by a high level of polymorbidity. Among the diseases that are associated with CHFpEF, the most significant specific weight is AH, type 2 diabetes, obesity, CKD, COPD, AF and anemia. Recently, the influence of subclinical hypothyroidism on development of HSNSFV has been noted. A comparative analysis of 2429 patients with reduced and 2167 with preserved LV EF showed that, on average, in the group of patients with CHFpEF, obesity, AF and AH were more common, while with reduced EF – are the ischemic heart disease (CHD) and valve lesions [8].

In general, the elderly patients are characterized by the absence of typical symptoms in one third of patients and, conversely, the presence of atypical symptoms associated with comorbidities. In this regard, an analysis of specificity and sensitivity of symptoms in patients with suspected CHF syndrome with concomitant diseases was carried out. The main complaints were reduction of working capacity (40%), dyspnea (35%), cognitive impairment (31%) and disorders of musculoskeletal system (29%). Half of the patients had a combination of two or more symptoms. According to the results of the analysis, independent determinants of heart failure were identified: male gender, age, paroxysmal night dyspnea, lack of wheezing, loss of appetite, and low body mass index (BMI) [9]. Pulmonary rales and peripheral edema are often found in acute decompensation of heart failure, while in chronic course interstitial edema decreases due to increased lymphatic drainage from the lung tissue, which leads to an increase in pressure in the left atrium in absence of pulmonary congestion. Uncontrolled AH was more often found in CHFpEF, and pulmonary rales and increased pressure in the jugular veins were found in CHF with systolic dysfunction. In general, the presence of typical symptoms of CHF is more characteristic of CHF with systolic dysfunction. Among concomitant diseases that “mask” CHF, a special place is occupied by COPD. Dyspnea is observed in one third of patients with CHF; it is a factor in increased risk of cardiovascular mortality. Dyspnea is also a symptom of diseases such as anemia, obesity, and neurological diseases (myopathies, anxiety disorders). The sensitivity of this symptom in diagnosis of CHF is 66%, and the specificity is only 52%, while higher specificity is inherent in orthopnea – 85% and paroxysmal shortness of breath at night – 76%, with lower sensitivity [10].

In the geriatric population, relationship between CHF and cognitive impairment must be considered. Cognitive dysfunction affects the attitude of patients to their state of health and adherence to treatment, and also complicates the diagnostic search. In the group of patients with cognitive dysfunction, a higher rate of hospitalization and mortality was observed. Results of recent studies have shown that neuropsychological functions can improve, but not normalize, after treatment for CHF decompensation.

A more complete blockade of RAAS in patients with CHF is achieved with use of aldosterone antagonists in addition to an ACE inhibitor. Aldosterone, which is synthesized in the glomerular zone of adrenal cortex, is considered the most powerful of mineralocorticoids and one of the markers of CHF severity. Among the mechanisms of increased aldosterone synthesis in patients with CHF, there is an activation of the RAAS and angiotensin II, irritation of the volume- and osmoreceptors of heart and blood vessels while reducing the minute volume of blood, increasing central venous pressure, which leads to irritation of the right atrial baroreceptors and hollow veins. Well-known effects of aldosterone are sodium and fluid retention with simultaneous release of potassium and magnesium ions. By activating the mineralocorticoid receptors in heart and vessels, circulating and tissue aldosterone promotes the activation of fibroblasts, enhancing the formation of collagen and the formation of interstitial myocardial and perivascular fibrosis. And this, in turn, leads to an increase in the stiffness of left ventricle, an increase in DD myocardium, and the occurrence of CHFpEF [11].

The blockade of mineralocorticoid receptors (MR) is considered as a promising way of treating HSNSF in connection with pleiotropic effects – inhibition of inflammation and production of free radicals, LVH regression, improvement of vascular elasticity and myocardial perfusion. The antagonist of MKR spironolactone improves quality of life, LV diastolic function, as evidenced by the results of the Aldo-DHF, TORCAT study. In particular, the study ALDO-DHF (ALDOsterone receptor blockade in Diastolic Heart Failure) studied the effect of 25 mg of spironolactone during 12 months compared with placebo in 422 patients with CHFpEF on E/E' and portability of physical exercise with peak oxygen use during bicycle ergometry time. After 12 months of treatment in the group of patients who received spironolactone, diastolic function was significantly improved (decrease in E/E'). It was accompanied by a simultaneous decrease in LV and Nt-pro-MNUP with a moderate decrease in blood pressure by an average of 8.3 mmHg. However, these significant structural and functional changes in the heart did not lead to an improvement in exercise tolerance, FC according to NYHA and quality of life. Among the side effects of using spironolactone, kidney function deterioration was recorded in 36% of patients compared to the placebo group, where these changes were recorded in 21%, a higher incidence of hyperkalemia, anemia (16% vs 9%) and gynecomastia (4% vs 1%) [12].

In a study using spironolactone at a daily dose of 50 mg for 6 months, 92 patients with CHFpEF improved diastolic function, which was reflected in a change in transmitral blood flow (increase in the velocity of wave E, time of slowing down wave E and the ratio E/A while reducing the velocity of wave A and the time of isovolumic relaxation of LV). These changes were accompanied by an improvement in clinical symptoms, a decrease in the level of Nt-pro MNUP, which correlated with a decrease in FC on the NYHA. However, the assessment of DD LV was performed only with use of the transmitral blood flow assessment, which to some extent limits the significance and interpretation of the obtained results [13].

The results of the TOPCAT study (Treatment of Preserved Cardiac function heart failure with an Aldosterone anTago-

nist) with participation of 3445 patients showed a significant decrease in the frequency of hospitalizations for CHFpEF in the group of patients who took spironolactone, however, reduction of mortality level was not achieved. When analysing subgroups depending on the region, in patients from countries such as USA, Canada, Argentina and Brazil, primary endpoints (cardiovascular death, sudden cardiac arrest with successful resuscitation) were recorded 3 times more often in placebo group than in patients treated with spironolactone, in contrast to patients from Slovakia and Poland, where these differences have not been identified. However, additional decrease in blood pressure and high frequency of hyperkalemia in this group were also not recorded, which casts doubt on the correctness of inclusion of Eastern European patients in the study and with observation of the spironolactone reception mode [14].

It is known that contraction and active relaxation of the ventricles are energy-dependent processes. Violations of energy metabolism help to slow down contraction and relaxation of the myocardium. In early stages of heart failure, myocardial function may not suffer. However, as CHF progresses, oxidative processes in mitochondria are inhibited. On the one hand, oxidation of glucose and fatty acids slows down, and on the other, glycolysis is enhanced. Izadi et al. [15] showed that in heart failure, switching of myocardial metabolism with trimetazidine, with predominant utilization of fatty acids towards glucose oxidation, improves myocardial contractility and improves prognosis of patients with CHF and LV systolic dysfunction. Revealed positive effects of trimetazidine, which consist in maintaining the level of cellular phosphocreatine and adenosine triphosphate, reducing cellular apoptosis, improving endothelial function and reducing calcium overload of cells, were associated exclusively with CHF of ischemic genesis. According to a meta-analysis conducted by Benz [16], which included 955 patients from 17 randomized controlled clinical trials, the use of trimetazidine in patients with CHF led to a significant improvement in both clinical status (increase in the duration of exercise tests and the improvement of FC) and systolic myocardial function. In case of long-term use, these effects were accompanied by a decrease in total mortality, frequency of cardiovascular complications and hospitalizations. According to Bektas et al. [17], in addition to the above positive effects of using trimetazidine in patients with CHF, there was also a decrease in the levels of BNUP – a laboratory marker of CHF severity. Against the background of declining hospitalization, trimetazidine did not affect overall mortality rate. At the same time, in a multicenter retrospective study [18], conducted in patients who received trimetazidine compared with placebo, there was a decrease in hospitalization rates, general and cardiovascular mortality.

In few studies, the positive effects of trimetazidine in elderly patients with HSNSFV have been demonstrated – improving not only the morphofunctional state of the heart, but also main arteries and kidneys [19].

Lack of data on possible positive effects of a combination of the antagonist of the mineralocorticoid receptor spironolactone and the cardiocytoprotector trimetazidine in elderly patients with chronic hepatic hapticatomial neuritis determined one of the objectives of our study.

Materials and Methods

In the course of the experiment, 90 patients with CHFpEF were divided into three groups, 30 people each (B, S, S+T), with different methods of treatment. Further observation was carried out after 6 and 12 months. The pathogenetic treatment of the same type was the basis for all patients, which corresponded to the recommendations for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. The main treatment included prescribing drugs from groups of an ACE inhibitor (perindopril, an average dose of 6.8 ± 0.2 mg/day) – 70%, or ARBA-II for intolerance to an ACE inhibitor (valsartan, an average dose of 189.0 ± 24.6 mg/day) – 30.0%, betablocker (bisoprolol/nebivolol in the most tolerant dose) – 67.8%, diuretic (indapamide $1.3 \text{ mg} \pm 0.1$ mg/day) – 79.5%, calcium antagonist (amlodipine 4.2 ± 0.1 mg/day) – 45.5%. In the first group (B), only the main treatment was prescribed to patients, it was constant for at least 3 months prior to the study and remained unchanged during the experiment, the second group (S) was additionally prescribed spironolactone (25 mg/day), and the third group (S+T), in addition to basic therapy, received spironolactone (25 mg/day) and trimetazidine (35 mg twice a day). To achieve the target values of blood pressure in studied groups, an extended range of spironolactone was created, and if necessary, dosages of other antihypertensive drugs, except for spironolactone, were selectively reduced (Tab. 1). The measure of confidence, taking into account the coefficient p, was 99.9% for all calculations.

Results and Discussion

The prescribed treatment had a positive clinical effect for all studied groups: general well-being of the patients improved, dyspnea decreased, edema of the lower extremities disappeared, and also, according to the results of T6X, the tolerance to physical exertion improved. So, it was found that the range of the 6-minute walk significantly increased in all groups 6 months after starting of therapy. The most noticeable increase in the walking distance was observed in group S (10%) and S+T (by 9.5%), in group B this figure was much lower (by 5.7%). After 12 months of treatment, an increase in the 6-minute walk distance was also observed (in group S by 13.4% compared with initial values, in group S+T by 15.1%). Presented figures are significantly higher than in group B, which received only main treatment (an increase of 6.8%) (Fig. 1).

Alleviating symptoms and improving general well-being of patients are the most important therapeutic tasks in treatment of patients with chronic heart failure. This largely refers to older patients, as with respect to the geriatric contingent, treatment priorities change in favor of improving quality of life. Proposed therapy significantly improved quality of life of patients in all studied groups. The number of points on medical parameters of quality of life (MPQL) compared with initial values decreased after 6 months of treatment: group B – by 15.4%, group S – by 27.7%, group S+T – by 24.2%. When spironolactone and trimetazidine were added in combination with trimetazidine, this improvement was more pronounced (Tab. 2). Similar dynamics was also noted as a result of 12-month control, the value of MIQL decreased in group B by 25.0%, in group S by 36.8% and in group S+T by 33.2%.

Table 1. Comparative characteristics of antihypertensive drugs indicated to patients with CHFpEF, %.

Drugs	Group B (n = 30)	Group S (n = 30)	Group S+T (n = 30)
ACE inhibitor (Perindopril)	66.7	73.3	70.0
ARB-II (Valsartan)	33.3	26.7	30.0
β -blocker (Nebivolol/Bisoprolol)	66.7	70.0	66.7
Diuretic (Indapamide)	83.3	76.7	80.0
Calcium antagonist (Amlodipine)	46.6	46.6	43.3
Spironolactone 25 mg	0	100	100
Trimetazidine 35 mg BID	0	0	100

Throughout the experiment, a steady positive dynamics of growth in walking distance was observed when performing T6X in the observed S and S+T groups, and in group B, an increase in distance was observed only after 6 months, but then sharply reduced. In a number of studies, during therapy with spironolactone, the results of T6X did not change significantly. However, when performing a cardiorespiratory exercise test to assess the effect of spironolactone on the functional state of subjects with CHFpEF, a significant improvement was noted, which correlated with a decrease in the severity of diastolic dysfunction in terms of E/E' and an increase in maximum oxygen consumption during the continuation of treatment.

A real decrease in the functional class (FC), which is the basis for assessing the severity of chronic heart failure, was detected only with addition of trimetazidine – by 40%, and contributed to the transfer of 66.7% of the studied patients (S+T group) to a smaller FC according to NYNA (Tab. 2). In group S, there was only a tendency to decrease in FC by NYNA by 10% from the initial level. Positive changes in functional state and quality of life of patients can be partially attributed to a decrease in blood pressure.

As it is shown in Table 2, a decrease in both office systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) was observed in all control groups. At a 6-month control examination was recorded the reduction in SBP by 7.7% in group B,

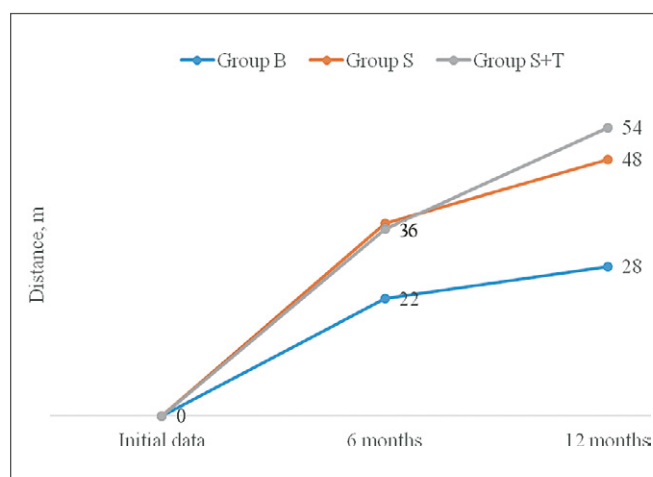


Figure 1. Increase of 6-minute walk distance length in different treatment groups.

Table 2. Dynamics of blood pressure, functional status and quality of life in patients who received basic therapy (group B) and basic therapy in combination with spironolactone (group S) and with spironolactone and trimetazidine (S + T)

Parameter	Group B			Group S			Group S + T		
	Initial data	Δ_{0-6}	Δ_{0-12}	Initial data	Δ_{0-6}	Δ_{0-12}	Initial data	Δ_{0-6}	Δ_{0-12}
SPB, mmHg	155.4 ± 2.8	-12.0 ± 1.9*	-14.6 ± 2.0*	154.1 ± 2.4	-16.5 ± 2.0*	-21.5 ± 2.8*#	152.7 ± 2.6	-14.5 ± 2.0*	-18.1 ± 2.5*#
DBP, mmHg	89.3 ± 1.7	-5.7 ± 1.6*	-7.9 ± 1.2*	90.3 ± 1.8	-9.0 ± 1.5*	-11.0 ± 1.4*	88.0 ± 1.9	-7.5 ± 1.4*	-9.3 ± 1.8*
SMWT, m	380.7 ± 13.5	21.7 ± 8.3*	26.0 ± 8.7*	363.1 ± 13.5	36.4 ± 9.2*	48.8 ± 3.9*#	361.0 ± 12.9	34.3 ± 6.2*	54.6 ± 8.0*#
FC, units	1.9 ± 0.1	-0.1 ± 0.1	-0.1 ± 0.1	2.0 ± 0.1	-0.2 ± 0.1	-0.2 ± 0.1	2.1 ± 0.1	-0.3 ± 0.1*	-0.4 ± 0.1*
MPQOL, score	39.6 ± 3.0	-6.1 ± 1.9*	-9.9 ± 2.4*	46.5 ± 2.7	-12.9 ± 1.9*#	-17.1 ± 2.6*#	38.8 ± 3.1	-9.4 ± 1.9*#	-12.9 ± 2.3*#

*p < 0.05 in comparison with the initial data of the respective group; #p < 0.05 in comparison with the respective parameters in group B

by 10.7% in group S and by 9.5% in group S+T. As a result of therapy with spironolactone and its combination with trimetazidine, a more pronounced decrease in SBP was observed after 12 months of treatment (group S – by 4.6% and group S+T – by 2.5% compared with group B, all p < 0.05), which may be due to pleiotropic effects of spironolactone. DBP values had similar changes in all three groups when compared after 6 and 12 months of follow-up.

Also, the result of the proposed therapy was a regression of left ventricular hypertrophy (LVH) in all studied groups, but statistically true values could be detected only 12 months after

start of treatment. In group B, which received the main treatment, decrease in mass of the left ventricular myocardium (MLM), 6 months after hospitalization, was insignificant and did not reach a statistically significant level (Tab. 3). There was a regression of LVH, which was about 4.0% and achieved a significant decrease (p < 0.05) while evaluating effectiveness of basic therapy after 12 months.

With addition of basic therapy with spironolactone for 12 months, as the study showed, there is a decrease in the mass of the left ventricular myocardium and the left ventricular myocardial mass index (LVMI) by 8.9% (p < 0.001), which is significantly different compared to group B (Tab. 4). The most pronounced positive dynamics was observed during the examination after 12 months of treatment of the S+T group patients. Changes in MMLV and IMM LV were 11.0% (p < 0.001) in this group and were much higher compared with dynamics of the corresponding indicators in group B (Tab. 5). The authors found no differences in the reverse development of LVH when comparing groups S and S+T.

Regression of LVH for the most part was due to a decrease in thickness of the interventricular septum of left ventricle (TISLV), which in the additional groups of spironolactone (S and S+T) was observed after 6 months (all p < 0.05), while in group B only after 12 months.

Initial values of thickness of the posterior wall of left ventricle (PWLTV) and indicators of the relative thickness of the wall of left ventricle (RTWLTV), calculated on the basis of PW LV and of a finite-diastolic size (FDS), were in all test groups. However, with additional effect of spironolactone and its combination with trimetazidine, a decrease in RTWLTV was observed (p < 0.05), which was not observed in the basic therapy group.

A comparative analysis of indicators describing the linear dimensions of LV (end-diastolic size [EDS], end-systolic size [ESS]) and volumetric parameters (end-diastolic volume [EDV], end-systolic volume [ESV]), obvious differences between different groups at all stages of the observation were not found, which is considered to be a typical manifestation of cardiac remodeling in CHFpEF (Tab. 3–5). The coefficient of global contractility, LV EF under the influence of the applied therapeutic approaches did not change. Table 3 shows that in

Table 3. Dynamics of structural and functional heart status parameters in the course of basic therapy after 6 and 12 months of therapy (group B)

Parameter	Initial data	Δ_{0-6}	Δ_{0-12}
LVM, g	261.5 ± 8.1	-9.3 ± 7.6	-10.4 ± 4.4*
LVMI, g/m ²	130.1 ± 4.9	-4.5 ± 3.4	-5.0 ± 2.1*
IST, mm	12.6 ± 0.3	-0.4 ± 0.3	-0.7 ± 0.3*
LVPW, mm	11.4 ± 0.3	0.2 ± 0.3	-0.1 ± 0.3
LVIWT	0.46 ± 0.01	-0.01 ± 0.01	-0.02 ± 0.01
EDD, mm	49.9 ± 0.9	0.4 ± 1.0	0.6 ± 0.8
ESD, mm	30.1 ± 1.3	0.9 ± 1.4	-1.3 ± 1.4
EDV, ml	96.0 ± 5.6	-0.7 ± 3.7	6.1 ± 3.4
ESV, ml	38.5 ± 3.1	0.8 ± 2.3	0.2 ± 2.3
LVEF, %	60.3 ± 1.5	2.2 ± 1.4	1.5 ± 1.5
LAV, ml	56.6 ± 3.4	-1.0 ± 2.5	-1.3 ± 2.8
LAVi, ml/m ²	27.7 ± 1.5	-0.5 ± 1.3	-0.8 ± 1.4
E/A, CU	0.84 ± 0.05	0.01 ± 0.04	0.08 ± 0.05
DT, ms	226.1 ± 11.1	-5.8 ± 4.1	-10.3 ± 5.0*
IVRT, ms	109.0 ± 4.6	-7.0 ± 6.0	-5.0 ± 5.3
E/E', units	10.5 ± 0.6	-1.3 ± 0.7	-1.2 ± 0.7
RA, mm	31.2 ± 0.6	-0.8 ± 0.6	-0.3 ± 0.5
mPAP, mmHg	25.8 ± 1.4	2.0 ± 1.6	1.6 ± 1.5

*p < 0.05 in comparison with initial data; LVM: left ventricular mass; LVMI: left ventricular mass index; IST: interventricular septum thickness; LVPW: left ventricle posterior wall thickness; EDD: end-diastolic dimension; ESD: end-systolic dimension; EDV: end-diastolic volume; ESV: end-systolic volume; LVEF: left ventricular ejection fraction; LVIWT: left ventricle interior wall thickness; LAV: left atrial volume; LAVi: left atrial volume index; DT: deceleration time; IVRT: isovolumic relaxation time; mPAP: mean pulmonary arterial pressure

Table 4. Dynamics of structural and functional heart status parameters in the course of additional therapy with spironolactone after 6 and 12 months of therapy (group S)

Parameter	Initial data	Δ_{0-6}	Δ_{0-12}
LVM, g	249.1 ± 16.9	-10.0 ± 8.2	-22.1 ± 7.9**#
LVMi, g/m ²	126.8 ± 7.4	-5.0 ± 3.8	-11.2 ± 3.7**#
IST, mm	13.1 ± 0.5	-1.4 ± 0.6*	-1.6 ± 0.5*
LVPW, mm	10.8 ± 0.4	-0.5 ± 0.4	-0.4 ± 0.3
LVIWT	0.46 ± 0.03	-0.03 ± 0.01*	-0.03 ± 0.01*
EDD, mm	46.6 ± 1.8	1.2 ± 2.0	1.2 ± 1.8
ESD, mm	28.0 ± 1.6	-0.5 ± 1.5	0.6 ± 2.0
EDV, ml	83.4 ± 6.7	5.2 ± 7.8	3.1 ± 4.4
ESV, ml	35.7 ± 3.0	-1.0 ± 2.5	-3.0 ± 1.7
LVEF, %	60.8 ± 1.6	1.5 ± 1.6	2.2 ± 1.8
LAV, ml	68.0 ± 4.1	-7.6 ± 2.1*	-9.3 ± 2.4**#
LAVi, ml/m ²	34.6 ± 1.7	-3.9 ± 1.2**	-4.7 ± 1.2**#
E/A, CU	0.82 ± 0.08	0.03 ± 0.04	0.04 ± 0.05
DT, ms	245.7 ± 10.9	-42.8 ± 10.6*#	-24.9 ± 8.5*#
IVRT, ms	122.1 ± 7.4	-18.5 ± 8.0*	-7.8 ± 10.5
E/E', units	10.7 ± 0.6	-1.9 ± 1.0	-2.3 ± 0.8*#
RA, mm	30.1 ± 0.7	-0.4 ± 0.9	-0.8 ± 0.5
mPAP, mmHg	29.7 ± 1.9	-1.8 ± 2.6	-4.6 ± 2.1*#

*p < 0.05, **p < 0.001 in comparison with initial data; #p < 0.05 in comparison with the respective parameters in group B

Table 5. Dynamics of structural and functional heart status parameters in the course of additional therapy with spironolactone and trimetazidine after 6 and 12 months of therapy (group S + T)

Parameter	Initial data	Δ_{0-6}	Δ_{0-12}
LVM, g	259.9 ± 13.1	-13.0 ± 7.3	-28.6 ± 7.7**#
LVMi, g/m ²	133.7 ± 6.0	-6.5 ± 3.8	-14.7 ± 4.1**#
IST, mm	12.7 ± 0.5	-0.8 ± 0.4*	-1.4 ± 0.4*
LVPW, mm	11.8 ± 0.5	-0.4 ± 0.3	-0.7 ± 0.5
LVIWT	0.47 ± 0.02	-0.01 ± 0.01	-0.02 ± 0.01*
EDD, mm	49.3 ± 1.0	-0.1 ± 1.0	0.3 ± 0.9
ESD, mm	28.1 ± 1.0	0.7 ± 0.8	1.8 ± 1.0
EDV, ml	88.9 ± 5.3	-0.1 ± 3.8	1.4 ± 5.0
ESV, ml	34.8 ± 3.2	-2.2 ± 2.3	-2.4 ± 3.1
LVEF, %	62.2 ± 1.5	1.4 ± 1.6	1.9 ± 1.6
LAV, ml	56.5 ± 3.1	-7.6 ± 2.2**	-8.8 ± 2.3**#
LAVi, ml/m ²	29.3 ± 1.6	-2.9 ± 1.0**	-4.4 ± 1.1**#
E/A, CU	0.96 ± 0.06	-0.06 ± 0.05	-0.12 ± 0.05**#
DT, ms	222.2 ± 11.5	-16.8 ± 5.2**#	-20.9 ± 6.8**#
IVRT, ms	111.1 ± 4.6	-3.5 ± 5.9	-5.9 ± 0.9**
E/E', units	10.9 ± 0.5	-2.0 ± 0.7*	-2.8 ± 0.5**#
RA, mm	30.5 ± 0.5	-0.1 ± 0.6	-0.3 ± 0.5
mPAP, mmHg	28.6 ± 1.3	-1.4 ± 1.1	-4.2 ± 1.8*#

*p < 0.05 and **p < 0.001 in comparison with initial data; #p < 0.05 in comparison with respective parameters in group B.

group B, there was a slight decrease in the volume of the left atrium in indexed parameters (IPLA) by 1.7% after 6 months and by 2.3% after 12 months of treatment compared with initial values ($p > 0.05$). A statistically significant decrease in IOLP was recorded exclusively for groups S and S+T: after 6 months of observation, the dynamics of changes was reliable compared with baseline values and amounted to 11.3% in group S (Tab. 4) and 9.9% in group S+T (Tab. 5).

A decrease in IPLA by 13.6% and 15.0% in comparison with baseline values in respective groups was also observed after 12 months of therapy (Tab. 4, 5). A comparative analysis of differences between the groups showed that decrease in PLA and its indexed of indicator in groups S and S+T after 12 months of treatment was significantly different from indicators of group B who received main treatment. When analyzing the effect of different treatment methods on the regression of increased drug exposure ($IPLA > 34 \text{ ml/m}^2$), the quantitative changes in patients in each of the studied groups were determined, their changes in quantitative ratio at all stages of control were noted. Thus, during the initial examination in baseline treatment group, the designated parameter was noted in 20% of patients; at 6th and 12th month of control no changes were detected. In patients with group S, where spironolactone was used, there was a decrease in the proportion of patients with an increased IPLA from 66.7% to 40.0% after 6 months of treatment ($\chi^2 = 4.28$; $p < 0.05$) and 26.7% after 12 months of treatment ($\chi^2 = 9.64$; $p < 0.001$). Dynamically similar changes were noted in the S+T group, where a combination of spironolactone and trimetazidine was prescribed: $IPLA > 34 \text{ ml/m}^2$ was recorded in 33.3% of patients during the initial examination and manifested only in 16.7% of patients after 6 months of treatment ($\chi^2 = 2.22$; $p > 0.05$), decreasing to 6.7% after 12 months of treatment ($\chi^2 = 6.67$; $p < 0.001$).

When studying the effect of various treatment approaches on diastolic function of the LV, no significant changes in the E/A index were found, except for its decrease in the S+T group at 12-month control stage ($p < 0.001$) [20–22].

When analyzing temporal parameters of diastolic function (DF) in control groups, an increase in the initial IVRT averages and the absence of a significant effect on this treatment indicator in groups B and S was found. In the S+T group, a statistically significant decrease in isovolumetric relaxation time was found by 5.3 % at stage of 12-month control ($p < 0.001$). There was a significant reduction in temporal index of LV DF-DT interval in groups S and S+T after 6 and 12 months of treatment, differences with group B were noted. Similarly, a significant decrease in E/E' was observed only in groups, to which, in addition to basic treatment appointed spironolactone. It should be noted that statistically significant dynamics of E/E' parameter changes were registered after 6 months of therapy in group S+T and after 12 months of therapy in groups S and S+T ($p < 0.05$) with lack of significant differences between the specified treatment plans and the basic therapy. In 80.0% of examined patients I type DD was registered; II type DD was registered only in 20.0% of patients. Hence, reduction of E/A value in group S+T patients after 12 months of treatment was not a sign of DD progression, but was associated with transformation of patients share with more severe DD by the type of pseudonormalization into a milder degree of DD-delayed relaxation. According to analysis results, the most sensitive DD parameter, which changed significantly in the course of additional spironolactone therapy and spironolactone and trimetazidine combination therapy, was E'. In group B the share of patients with $E' > 9 \text{ cm/s}$ was equal to 86.7% during initial testing and did not change significantly in the course of therapy. However, in group S significant reduction of patients

Table 6. Dynamics of BP and ABMP parameters in the course of basic therapy

Parameter	Initial data	After 6 months of therapy	After 12 months of therapy
SBPof, mmHg	155.4 ± 2.8	143.4 ± 2.2*	140.8 ± 1.8*
SBPad, mmHg	143.0 ± 3.0	135.4 ± 2.4*	130.2 ± 2.0*
SBPd, mmHg	146.6 ± 3.1	138.3 ± 2.6*	136.1 ± 2.0*
SBPn, mmHg	136.2 ± 3.6	124.4 ± 2.2*	121.4 ± 2.1*
DBPof, mmHg	89.3 ± 1.7	83.6 ± 1.4*	81.5 ± 1.3*
DBPad, mmHg	76.9 ± 2.0	75.0 ± 1.4	72.5 ± 1.2*
DBPd, mmHg	81.3 ± 1.8	79.4 ± 1.3	78.3 ± 1.2
DBPn, mmHg	71.5 ± 2.2	69.0 ± 1.3	66.6 ± 1.0*
PBPad, mmHg	64.9 ± 2.1	57.9 ± 1.8*	56.7 ± 1.6*
HRd, bpm	65.9 ± 1.8	71.4 ± 1.4	72.1 ± 1.2
HRn, bpm	58.8 ± 1.5	61.9 ± 1.8	59.4 ± 1.1
TI SBPd, %	57.8 ± 4.9	49.9 ± 4.0*	40.1 ± 6.1*
TI SBPn, %	67.0 ± 5.0	46.7 ± 4.1*	46.7 ± 7.1*
TI DBPd, %	27.4 ± 4.7	20.6 ± 2.7	18.4 ± 2.1*
TI DBPn, %	37.1 ± 6.0	28.1 ± 4.6	15.3 ± 2.2*

*p < 0.05 in comparison with initial data; SBPof: office systolic blood pressure; SBPad: average daily systolic blood pressure; SBPd: daytime systolic blood pressure; SBPn: nighttime systolic blood pressure; DBPof: office diastolic blood pressure; DBPad: average daily diastolic blood pressure; DBPd: daytime diastolic blood pressure; DBPn: nighttime diastolic blood pressure; PBPad: average daily pulse blood pressure; HRd: daytime heart rate; HRn: nighttime heart rate; TI SBPd: time index of daytime systolic blood pressure; TI SBPn: time index of nighttime systolic blood pressure; TI DBPd: time index of daytime diastolic blood pressure; TI DBPn: time index of nighttime diastolic blood pressure.

share with the specified DD parameter by 66.7% was observed in comparison with initial data ($\chi^2 = 26.8$; $p < 0.01$), and in group S+T – by 63.4% ($\chi^2 = 26.4$; $p < 0.01$) after 12 months of treatment.

In each of the studied groups the authors registered a share of patients with signs of moderate pulmonary hypertension, which was equal to 36.6% (11 patients), 46.6% (14 patients) and 60.0% (18 patients) in groups B, S and S+T, respectively. In the course of basic therapy there were no significant changes in mPAP observed, while in groups with additional spironolactone and additional spironolactone and trimetazidine combination therapy, a significant decrease in this parameter was registered (by 15.5% and by 14.7%) after 12 months of therapy.

The importance of influence on enlarged LA, which is considered to be a marker for DD severity, is confirmed by observation studies data, where LAVi > 34 ml/m² acted as an independent predictor of both cardiovascular and overall mortality, manifested heart failure development, atrial fibrillation and ischemic stroke, regardless of associated LV hypertrophy. Thus, decrease of LAVi in the course of treatment with spironolactone and its combination with trimetazidine requires further detailed investigation in order to determine the probable prognosis modified influence of spironolactone in patients with CHFpEF.

The improvement of diastolic function (by the dynamics of E/E', E' and DT parameters) resulted in mPAP decrease only

in groups S and S+T by 4.6 ± 2.3 mmHg and 4.2 ± 1.8 mmHg, respectively, after 12 months of therapy. RV dimensions, measured from parasternal access by the heart long axis, were similar in all the comparison groups and did not change under treatment. However, in 60.0% of patients from group B the authors registered insignificant excess of RV > 30.0 mm, which was identified in 33.3% of patients in group S and in 20.0% of patients in group S+T.

The importance of this parameter positive dynamics, associated with pulmonary hemodynamics, was confirmed by the conducted studies that demonstrated the role of pulmonary hypertension and enlargement of RV as survival limiting factors in patients with CHFpEF.

Geriatric patients diurnal blood pressure profile is characterized by circadian rhythms disorders, increase of morning rising rate and variability of blood pressure. One of the prospective observation studies, which enrolled 516 patients with CHF, was focused on evaluation of overall mortality and rate of cardiovascular events development (median of observation was 20.9 months) in relation to diurnal blood pressure profile. It was determined that in patients with CHFpEF, circadian rhythm of “non-dipper” BP type increased the possibility of unfavorable events by 2.3 times in comparison to patients with CHFpEF.

According to the data obtained by Japanese researchers, patients with CHFpEF had higher rates of BP and higher rates of “night-peaker” blood pressure circadian rhythms disturbances in comparison with patients with CHFpEF.

After 6 months of basic therapy, a significant decrease of office blood pressure variables was registered (Tab. 6). Along with it, SBP levels did not reach target values (< 140 mmHg) in 63.3% of patients that received basic therapy, and DBP levels (< 90 mmHg) in 40.0% of patients. Similar trending changes were observed during evaluation of 24-hour blood pressure parameters monitoring (ABPM): SBPad significantly decreased after 6 months of therapy, while DBPad significantly changed only after 12 months of therapy. Mean pulse blood pressure (PBPad) values significantly decreased at all stages of treatment control.

The most significant office SBP and DBP decrease (by 16.5 ± 2.0 and 9.0 ± 1.5 mmHg, respectively) was registered in the group with additional spironolactone therapy after 6 months of treatment, while only in 6 (20.0%) patients SBP values exceeded the target ones, and in 2 (6.7%) patients' threshold values of DBP were registered, which showed significant tendency towards decreasing in the course of further therapy (Tab. 7).

Target BP levels were not achieved in patients, who had additional combination therapy with spironolactone and trimetazidine, with the rate similar to the patients, who had additional spironolactone therapy: by SBP level in 5 (16.6%) patients after 6 and 12 months of therapy and by the level of DBP in 6 (20.0%) patients after 6 months of therapy, i.e. decreased by 2 times after 12 months of therapy (Tab. 7). Target level based BP analysis in geriatric patients with BP < 150/90 mmHg showed that in each of the studied groups a share of patients remained, whose

Table 7. Dynamics of BP and ABMP parameters in the course of additional spironolactone therapy

Parameter	Initial data	After 6 months of therapy	After 12 months of therapy
SBPof, mmHg	154.1 ± 2.4	137.6 ± 1.8*	132.6 ± 1.5*#
SBPad, mmHg	141.0 ± 3.5	130.2 ± 2.4*	129.9 ± 2.0*
SBPd, mmHg	144.3 ± 3.7	135.7 ± 2.5*	134.7 ± 2.3*
SBPn, mmHg	137.1 ± 3.9	123.8 ± 2.8*	117.0 ± 2.7*
DBPof, mmHg	90.3 ± 1.8	81.3 ± 1.2*	79.3 ± 1.0*
DBPad, mmHg	78.0 ± 1.6	74.5 ± 2.4	70.5 ± 1.5*
DBPd, mmHg	81.2 ± 3.4	80.5 ± 2.7	75.0 ± 1.7*
DBPn, mmHg	73.8 ± 2.2	68.9 ± 2.2	65.9 ± 1.4*
PBPad, mmHg	62.6 ± 1.7	57.2 ± 1.2*	56.2 ± 1.8*
HRd, bpm	68.2 ± 3.1	71.3 ± 3.2	67.3 ± 1.9
HRn, bpm	60.5 ± 2.3	62.0 ± 1.6	60.6 ± 1.7
TI SBPd, %	58.7 ± 4.8	45.7 ± 3.8	39.8 ± 4.9*
TI SBPn, %	68.1 ± 5.9	43.0 ± 4.0*	36.3 ± 5.4*
TI DBPd, %	31.4 ± 8.2	25.6 ± 6.4	13.3 ± 1.9*
TI DBPn, %	38.2 ± 7.9	33.0 ± 6.9	14.5 ± 2.4*

*p < 0.05 in comparison with initial data; #p < 0.05 in comparison with respective parameters from group B

Table 8. Dynamics of office BP and ABMP parameters in the course of additional spironolactone and trimetazidine therapy

Parameter	Initial data	After 6 months of therapy	After 12 months of therapy
SBPof, mmHg	152.7 ± 2.6	138.2 ± 1.6*	134.6 ± 1.7*#
SBPad, mmHg	138.2 ± 2.8	128.3 ± 2.3*	123.8 ± 2.0*
SBPd, mmHg	141.2 ± 2.5	135.6 ± 1.8*	132.6 ± 1.8*
SBPn, mmHg	130.2 ± 3.1	121.5 ± 2.2*	115.7 ± 2.1*
DBPof, mmHg	88.0 ± 1.9	80.5 ± 1.4*	78.7 ± 1.4*
DBPad, mmHg	76.2 ± 2.0	71.2 ± 1.4	69.8 ± 1.4*
DBPd, mmHg	79.7 ± 1.8	76.6 ± 1.3	76.0 ± 1.5
DBPn, mmHg	70.1 ± 2.1	65.8 ± 1.3*	63.6 ± 1.1*
PBPad, mmHg	61.1 ± 1.6	56.7 ± 1.3*	55.6 ± 1.5*
HRd, bpm	68.8 ± 1.5	71.0 ± 1.5	70.5 ± 1.9
HRn, bpm	61.4 ± 1.5	61.2 ± 1.2	58.8 ± 1.3
TI SBPd, %	49.2 ± 5.1	40.6 ± 4.4*	33.4 ± 4.0*
TI SBPn, %	60.7 ± 6.8	40.5 ± 3.9*	29.5 ± 4.8*
TI DBPd, %	23.1 ± 4.2	16.7 ± 2.5	13.1 ± 1.8*
TI DBPn, %	30.1 ± 6.0	17.0 ± 3.8*	12.1 ± 2.2*

*p < 0.05 in comparison with initial data; #p < 0.05 in comparison with respective parameters in the control group

BP did not meet target levels. There were 9 (30%) patients in group B with only basic therapy, while there were only 2 (6.7%) patients in group S and 1 (3.3%) patient in group S+T.

It is known that in patients with arterial hypertension, who do not receive therapy, average diurnal level of SBP is by 4–15 mmHg lower and level of DBP is by 3–9 mmHg lower than the values, obtained after single BP measurements in the clinics. In geriatric patients more significant differences are observed, which can be different by 22 mmHg for SBP and 10 mmHg for DBP from average diurnal levels. Average night time SBP and DBP levels were lower by 14 mmHg and 13 mmHg than the respective average daytime levels. This data indicates on complementarity of these methods and the necessity to measure office BP and to conduct ABPM.

The results of ABPM data analysis in patients with CHFpEF revealed similar above mentioned clinical picture in comparison with office BP values. In all the studied groups increase of average diurnal, daytime and night time values of SBP was registered, which was especially significant in the course of 6 months of additional spironolactone and spironolactone and trimetazidine combination therapies (Tab. 7, 8). However, these levels did not meet the recommended threshold values. Only after 12 months of therapy average diurnal values of SBP significantly changed in patients, who received spironolactone and spironolactone in combination with trimetazidine in addition to the basic therapy for CHF: SBPad was < 135 mmHg, SBPd was < 135 mmHg and SBPn was < 120 mmHg. It should be noted that in all patients, regardless of the received therapy, decrease of SBP after 6 and 12 months of treatment was statistically significant. The analysis of the respective parameters of DBP showed that its average diurnal levels did not exceed the recommended 80 mmHg in one of the studied groups and significantly decreased in all groups only after 12 months of therapy (p < 0.05). At the same time, the authors registered insignificant excess of average diurnal

(> 80 mmHg) and average night time (> 70 mmHg) output DBP values. It should be noted that significant decrease of DBPd was registered only after 12 months of therapy in all three groups. However, additional indication of trimetazidine led to statistically significant decrease of average night time DBP values after 6 months of monitoring (Tab. 8).

The target BP level for general population of patients with AHT is determined considering age-related BP increase. There are higher BP threshold values for geriatric patients, while for ABMP parameters evaluation there is no differentiated approach. According to the data, reported by Segal et al., average daytime BP values were registered in 800 ambulatory and hospitalized patients with AHT older than 65 years old. They ranged from 128/77 mmHg to 140/78 mmHg. According to other researchers' data, average diurnal BP values were equal to 138/82 mmHg in older patients and 147/83 mmHg in elderly patients (> 80 years old). Exclusion of age-related peculiarities during ABMP parameters analysis leads to a certain inconsistency and increase of patients share, whose BP did not achieve target levels, which requires higher reference values than in middle age patients.

Level of average diurnal PBP, which is > 55 mmHg, is an important predictor of cardiovascular complications, especially, in elderly patients. Despite the fact that BP control was significant for target values achievement in the majority of patients, the values of PBP remained quite high at the stages of control, although significantly after 6 and 12 months of therapy.

HR values during daytime and night monitoring remained within the norm in all patients from all groups and did not change significantly in the course of treatment.

For quantitative evaluation of increased BP events, the parameters of "pressure load" are used. The authors in the pre-

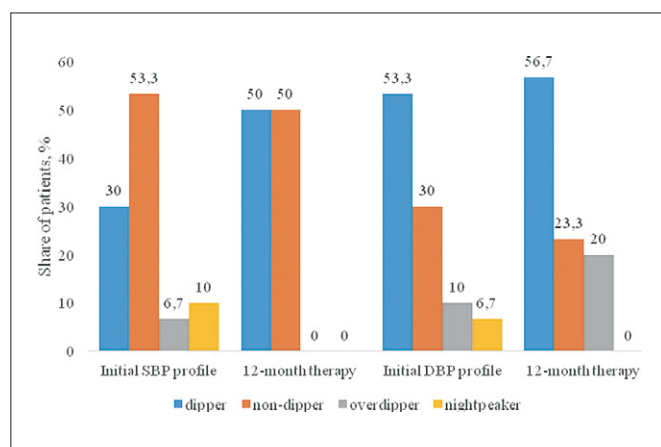


Figure 2. Changes of diurnal BP profile in the course of basic therapy.

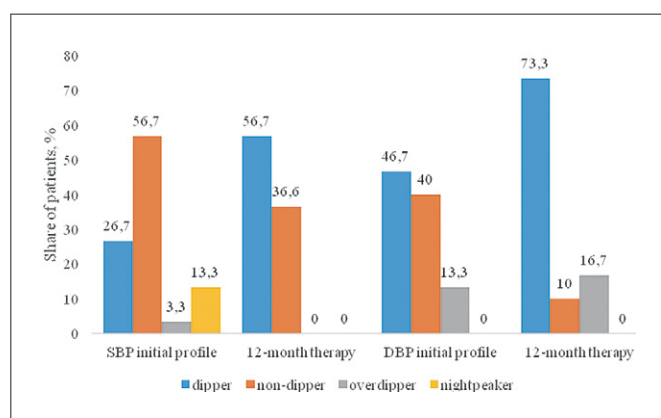


Figure 4. Changes of diurnal BP profile in the course of additional spironolactone and trimetazidine combination therapy.

sent study used time index (TI) of both BP variables in different time of the day. This parameter characterizes hyperbaric load on target organs more precisely than average BP values, and it is considered “normal” at excessive BP threshold values during daytime and night $< 15\%$ and “increased” at $> 30\%$. As it is shown in Tables 6–8, TI SBP value exceeded the specified thresholds in all the study groups during primary examination and further at all stages of control. After treatment this parameter significantly decreased in each group. The most significant dynamics of TI DBP (by 13.0%) was registered after 6 months of treatment in group S (Tab. 7). The analysis of IT PBP showed that its decrease did not reach significant values after 6 months of therapy in group B and in group S. However, additional trimetazidine therapy led to more significant decrease of TI DBP during night after 6 months of therapy ($p = 0.04$). TI DBP daytime and night target values were registered after 12 months of treatment in groups with additional spironolactone and trimetazidine therapy (for all $p < 0.05$).

It is known that physiological profile of BP circadian rhythm is expressed as a two-phase curve with decrease of SBP and DBP values by $10\text{--}20\%$ at night in comparison with daytime. Overall, patients with CHFpEF often had insufficient decrease of both BP variables (in 21.1% of cases). Along with this, a phenomenon of SBP or DBP “isolated non-dipping” was registered in the studied groups. Diurnal profiles of SBP and DBP in patients with CHFpEF are presented on three diagrams, depending on the treatment plan (Fig. 2–4). Daily index (DI) SBP was

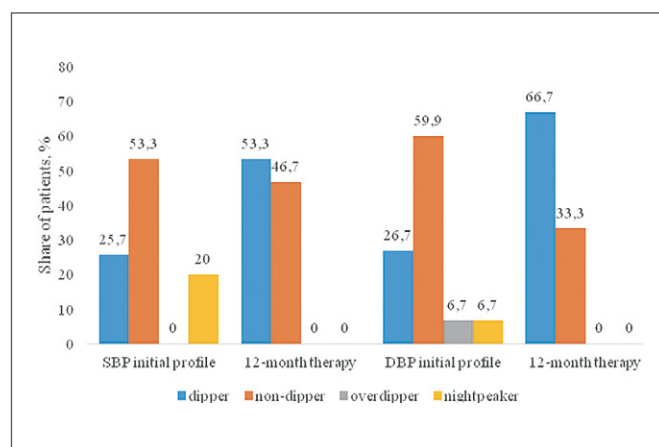


Figure 3. Changes of diurnal BP profile in the course of additional spironolactone therapy.

reduced in all the groups and was equal to $7.1 \pm 1.5\%$ in group B, $5.0 \pm 2.3\%$ in group S and $7.7 \pm 1.3\%$ in group S+T, which is explained by the share of patients with diurnal “nondipper” BP profile. Initial values of DI DBP were higher and were equal to 12.2 ± 1.5 , 10.4 ± 1.8 and $13.0 \pm 1.5\%$.

As it is shown in Figure 2, in the course of 12-month therapy the share of patients with normal diurnal SBP profile increased. However, the specified changes were statistically significant ($\chi^2 = 2.5$; $p > 0.05$). At the same time, in group S (Fig. 3) the share of patients with diurnal “dipper” BP profile significantly increased and the share of patients with “non-dipper” profile ($\chi^2 = 4.44$; $p < 0.05$) decreased. In group S+T (Fig. 4) more significant changes were observed, which influenced on DI SBP rise, which on average exceeded 10.0% in the group and after 12-month therapy was equal to $11.9 \pm 1.2\%$, which was explained by the increase of “dipper” patients share ($\chi^2 = 5.55$; $p < 0.05$) and insignificant increase of “over-dipper” patients share.

Under the influence of basic therapy diurnal DBP profiles did not change significantly, except for 2 patients with the most unfavorable “night-peaker” profile, whose profile changed to “non-dipper”, and the share of “overdippers” patients increased by 2 times in comparison with initial data (Fig. 2).

Changes of diurnal DBP profile were mostly significant in group S (Fig. 3). Additional indication of spironolactone decreased the share of “non-dipper” patients almost by 2 times ($\chi^2 = 4.29$; $p < 0.05$) and increased the share of “dippers” by 2.5 times ($p < 0.01$). At the same time, pathologic profiles with excessive increase or decrease of DBP disappeared.

As it is shown in Figure 4, therapy with additional indication of spironolactone and trimetazidine normalized the circadian DBP profile almost in $\frac{2}{3}$ of patients at the final stage of control ($p < 0.05$). However, there were no intergroup differences identified in comparison with basic therapy.

In the course of therapy significant rate decrease of morning SBP rise was registered in all the groups: from 33.6 ± 5.9 to 18.5 ± 1.1 mmHg/h in group B, from 28.4 ± 4.2 to 18.4 ± 1.6 mmHg/h in group S and from 33.1 ± 3.7 to 19.3 ± 2.6 mmHg/h in group S+T. At the same time, morning SBP rise values did not significantly change under therapy.

Output characteristics of central aortal pressure (CASP, CADP and CPP) were similar in the three study groups in patients with CHFpEF (Tables 9–11). Basic therapy did not change these parameters statistically significant at the stages of control in 6 and 12 months (Tab. 9).

CASP decreased by 6.1 ± 0.7 mmHg in comparison with initial data ($p = 0.05$) after 12 months of spironolactone therapy, CAP decreased by 6.1 ± 0.6 mmHg after 6 month of therapy ($p < 0.05$) and by 6.9 ± 0.8 mmHg after 12 of therapy ($p < 0.05$) (Tab. 10). Similar dynamics with significant decrease of SBP and PBP was registered in group S+T (Tab. 11). However, intergroup analysis did not reveal any differences based on the treatment plan.

PWV, which is the key parameter in regional aorta stiffness evaluation, was similar in all the study groups during evaluation of initial data. In the group with basic therapy the dynamics of PWV changes did not reach statistically significant level. At the same time, in groups with additional spironolactone and trimetazidine combination therapy significant and similar decrease of PWV by 0.30 ± 0.05 m/s was registered after 6 months of therapy with further decrease by 0.50 ± 0.07 m/s after 12 months of therapy in comparison with initial data ($p < 0.05$).

AoSI, that characterized local aorta stiffness, significantly decreased in all the study groups after 6 and 12 months of monitoring. The most significant decrease of AoSI parameter was observed in group S, by 2.5 times ($p < 0.001$), and in group S+T, by 3.5 times ($p < 0.0001$), in comparison with the group with basic therapy, where AoSI decrease by 2.2 times was quantitatively the lowest in comparison with initial data ($p < 0.05$).

Evaluation of IMC in groups S and S+T showed statistically significant decrease after 6 and 12 months of monitoring. In group with basic therapy the decrease of IMC by 0.05 ± 0.01 mm was registered only after 12 months.

Endothelium vasomotor function, which was evaluated by the rate of EDVD, after primary examination was similar in the groups of comparison and ranged within 2.7% – 3.1% – 3.1% per 60 seconds of reactive hyperemia, increasing to 6.6% – 7.3% – 78% in 120 seconds (Fig. 5–7).

The most significant positive changes in EDVD were observed at early stages of reactive hyperemia: after 6 months of basic therapy EDVD rate rose by 4% in comparison with initial data when evaluated during first 60 seconds, i.e. by 2.5 times, and remained stable by the 12th months of therapy (Fig. 5). EDVD increase rate per 120 seconds during the basic therapy was lower; it was equal to 3.8% in comparison with initial level after 6 months of therapy and did not change significantly after 12 months of monitoring.

In group S EDVD increase by $> 10\%$ per 120 seconds of reactive hyperemia was registered after 6 and 12 months of therapy. It increased by 4.8% and 5.9%, respectively, in comparison with initial data, which was equal to 7.3% (Fig. 6).

Additional spironolactone and trimetazidine combination therapy had the same influence on EDVD as additional spironolactone therapy (Fig. 7).

Table 9. Changes in central hemodynamics parameters and arteries elasticity and stiffness status in the course of basic therapy, (M $\pm$ m).

Parameter	Initial data	6 months of therapy	12 months of therapy
CASP, mmHg	142.6 $\pm$ 2.4	144.5 $\pm$ 2.9	139.3 $\pm$ 3.2
CADP, mmHg	82.9 $\pm$ 2.3	84.9 $\pm$ 1.6	81.3 $\pm$ 2.1
CPP, mmHg	59.7 $\pm$ 3.0	59.4 $\pm$ 3.0	58.1 $\pm$ 2.4
PWV, m/s	9.5 $\pm$ 0.2	9.4 $\pm$ 0.2	9.4 $\pm$ 0.2
AoSI	26.3 $\pm$ 4.1	12.1 $\pm$ 1.9*	12.2 $\pm$ 2.7*
IMC, cm	1.06 $\pm$ 0.02	1.04 $\pm$ 0.03	1.02 $\pm$ 0.02*

* $p < 0.05$ in comparison with initial data; CASP: central aortal systolic pressure; CADP: central aortal diastolic pressure; CPP: central pulse pressure; PWV: pulse wave velocity; AoSI: aortic stiffness index; IMC: intima-media complex of the common carotid artery.

Table 10. Changes in central hemodynamics parameters and arteries elasticity and stiffness status in the course of additional spironolactone therapy, (M $\pm$ m).

Parameter	Initial data	6 months of therapy	12 months of therapy
CASP, mmHg	140.6 $\pm$ 3.0	136.8 $\pm$ 3.2	134.5 $\pm$ 2.9*
CADP, mmHg	80.3 $\pm$ 2.2	82.5 $\pm$ 2.3	80.9 $\pm$ 1.6
CPP, mmHg	60.4 $\pm$ 2.4	54.3 $\pm$ 2.0*	53.5 $\pm$ 2.2*
PWV, m/s	9.4 $\pm$ 0.2	9.1 $\pm$ 0.1*	8.9 $\pm$ 0.2*
AoSI	23.2 $\pm$ 3.1	17.5 $\pm$ 2.9*	9.3 $\pm$ 2.2**
IMC, cm	1.10 $\pm$ 0.01	1.07 $\pm$ 0.02*	1.05 $\pm$ 0.02*

* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$ in comparison with initial data

Table 11. Changes in central hemodynamics parameters and arteries elasticity and stiffness status in the course of additional spironolactone and trimetazidine therapy, (M $\pm$ m).

Parameter	Initial data	6 months of therapy	12 months of therapy
CASP, mmHg	136.2 $\pm$ 2.6	132.8 $\pm$ 2.5	130.1 $\pm$ 2.0*
CADP, mmHg	77.3 $\pm$ 1.8	79.9 $\pm$ 1.6	78.5 $\pm$ 1.9
CPP, mmHg	58.5 $\pm$ 1.9	53.3 $\pm$ 1.8*	52.5 $\pm$ 2.2*
PWV, m/s	9.5 $\pm$ 0.2	9.2 $\pm$ 0.1*	9.0 $\pm$ 0.2*
AoSI	28.0 $\pm$ 4.4	17.4 $\pm$ 3.9*	7.9 $\pm$ 1.4**
IMC, cm	1.10 $\pm$ 0.02	1.00 $\pm$ 0.02*	1.00 $\pm$ 0.01*

* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$ in comparison with initial data

The analysis of therapy impact on EDVD increase rate after 12 months of monitoring showed significant increase of patients share, whose EDVD rate exceeded 10%: in the group of additional spironolactone therapy in 80% (24 patients) in comparison with 20% (6 patients) after primary examination ($\chi^2 = 21.60$; $p < 0.01$) and in 70% (21 patients) in comparison with 20% (6 patients) after primary examination in the group of additional spironolactone and trimetazidine combination therapy ($\chi^2 = 15.15$; $p < 0.01$). At the same time, significant increase of patients share with EDVD rate $> 10\%$ was not registered in group with basic therapy ($\chi^2 = 0.00$; $p > 0.05$). Thus, the proposed treatment plans, that included additional indi-

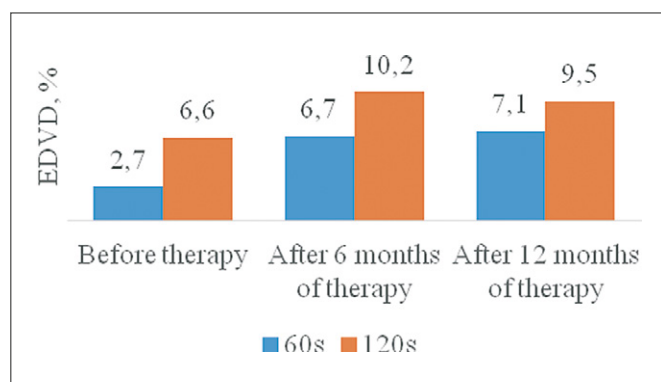


Figure 5. Influence of basic therapy on endothelium vasomotor function in patients with CHFpEF.

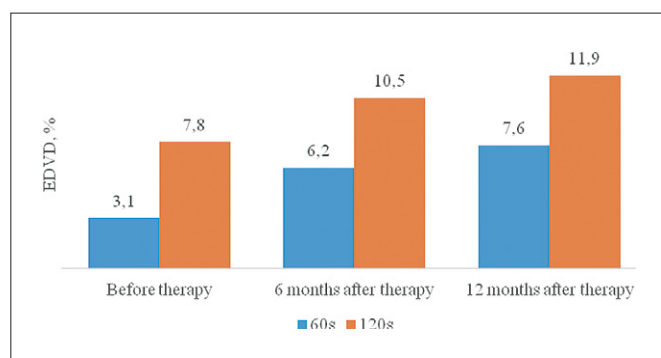


Figure 7. Influence of additional spironolactone and trimetazidine therapy on endothelium vasomotor function in patients with CHFpEF.

cation of spironolactone, had more significant impact on endothelium vasomotor function in comparison with the basic therapy.

Initial average creatinine levels did not exceed the norm in the examined patients and were equal to $88.0 \pm 2.7 \mu\text{mol/L}$ in group B, $78.1 \pm 3.1 \mu\text{mol/L}$ in group S and $86.2 \pm 3.2 \mu\text{mol/L}$ in group S+T. However, initial values of GFR were reduced in patients in all study groups (Tab. 12). CHF class I, characterized by $\text{GFR} > 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$ identified at primary examination, was registered in 3 patients (10.0%) in group B and in around 7% of patients in groups S and S+T.

In groups B and S the examined patients had CHF class II with GFR values from 60 to $89 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ registered more often: in 18 patients (60.6%) in group B and in 22 patients

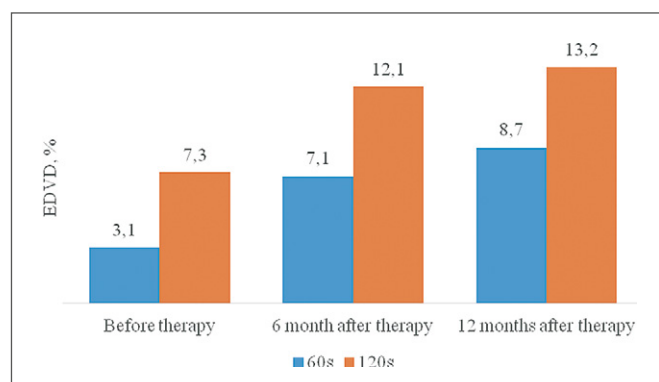


Figure 6. Influence of additional spironolactone therapy on endothelium vasomotor function in patients with CHFpEF.

(73.0%) in group S. At the same time, in group S+T the equal shares of patients had CHF class II and III registered (in 14 patients – 46.5%, respectively). GFR was within the range of $30 - 59 \text{ ml/min/1.73m}^2$ in patients in group B (30%) and group S (20%).

Freedman ANOVA test was used for evaluation of different treatment plans on kidneys functional status, in particular, on GFR parameter, which was calculated by the formula CKD-EPI. Certain differences were registered in the dynamics of the GFR parameter in the course of treatment (Fig. 8–10). No significant changes in GFR were registered in group B after 12 months of therapy, which influenced on the distribution of patients by CHF classes: class I – in 5 patients (16.5%), class II – in 20 patients (67.0%) and class III – in 5 patients (16.5%), which did not differ significantly from initial distribution (Fig. 8).

In group S average creatinine levels and GFR did not reach statistically significant changes and, thus, the distribution of patients by CHF classes did not change after 6 and 12 months of (Fig. 9, 10).

At the same time, in group S+T the increase of GFR from 62.1 ± 2.4 to $68.7 \pm 2.1 \text{ ml/min/m}^2$ was registered after 6 months of therapy and to $77.0 \pm 2.6 \text{ ml/min/m}^2$ after 12 months of therapy, which was significantly different ($p < 0.001$). These positive dynamics in GFR contributed to the increase of patients share with CHF class I and II ($\chi^2 = 5.71$; $p < 0.05$) and to the respective change of patients share with CHF class III after 12 months of therapy ($\chi^2 = 12.27$; $p < 0.01$).

Table 12. Alternations in kidneys functional status in the course of therapy.

Parameter	Group B		Group S		Group S + T	
	Initial data	After 12 months	Initial data	After 12 months	Initial data	After 12 months
Creatinine, $\mu\text{mol/L}$	88.0 ± 2.7	85.2 ± 3.4	78.1 ± 3.1	76.3 ± 2.2	86.2 ± 3.2	83.4 ± 2.9
GFR, ml/min/1.73m^2	69.2 ± 2.9	72.0 ± 2.8	69.5 ± 2.8	68.2 ± 2.8	62.1 ± 2.4	$77.0 \pm 2.6^*$
CHF class I, number of patients	3	5	2	2	2	5
CHF class II, number of patients	18	20	22	22	14	23
CHF class III, number of patients	9	5	6	6	14	2

* $p < 0.001$ in comparison with initial values of the parameter in the respective group

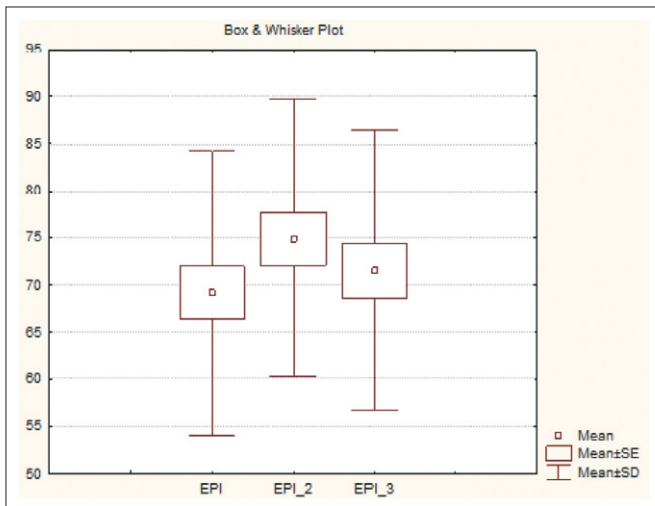


Figure 8. Evaluation of changes in GFR by CKD-EPI after 6 (EPI_2) and 12 (EPI_3) months of basic therapy.

Thus, Freedman ANOVA test revealed the differences in different treatment plans impact on kidneys functional status. It is possible that increase of GFR (by 14.9 ± 0.8 ml/min/ 1.73m^2), observed only during spironolactone and trimetazidine combination therapy, confirms positive influence of trimetazidine on kidneys functional status.

Conclusions

The clinical efficacy of a 12-month treatment with the additional use of spironolactone and the combination of spironolactone with trimetazidine compared with basic treatment manifested itself in a twofold increase in the six-minute walk, a decrease in the Minnesota quality of life score for patients with chronic heart failure (by 11.8% and 8.2% respectively). Also, there was a decrease in office and average daily blood pressure, restoration of the circadian rhythm of blood pressure, a decrease in the rate of morning increase in systolic blood pressure.

The additional use of spironolactone and its combination with trimetazidine influenced a significant decrease in the left ventricular myocardium mass index by 11.2 ± 3.7 and 14.7 ± 4.1 g/ m^2 , respectively, and compared to baseline therapy – by 5.0 ± 2.1 g/ m^2 ($p < 0.05$). Therapy with spironolactone and its combination with trimetazidine, unlike the main therapy, was marked by a large regression of left ventricular hypertrophy and was accompanied by a noticeable reduction in the left atrial volume index (by 4.7 ± 1.2 ml/ m^2 and 4.4 ± 1.1 ml/ m^2), improvement of left ventricular diastolic function (decrease of E/E' by 2.3 ± 0.8 and 2.8 ± 0.5), decrease of systolic pressure of the pulmonary artery (by 4.6 ± 2.1 and 4.2 ± 1.8 mmHg).

It was found that the additional prescription of spironolactone and its combination with trimetazidine accompanies a significant decrease in aortic systolic and pulse arterial pressure, as well as a positive effect on the functional state of the aorta: the calculated flow rate decreased equally (by 0.50 ± 0.07 m/s), the aortic stiffness index decreased (by 59.9% and 71.7%).

An increase in the degree of endothelium-dependent vasodilation, with the appointment of spironolactone and its combination with trimetazidine in addition to the basic therapy,

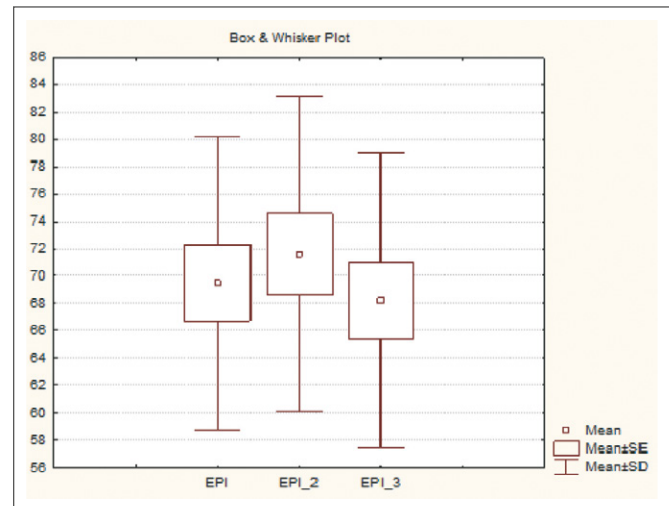


Figure 9. Evaluation of changes in GFR by CKD-EPI after 6 (EPI_2) and 12 (EPI_3) months of additional 25 mg spironolactone therapy.

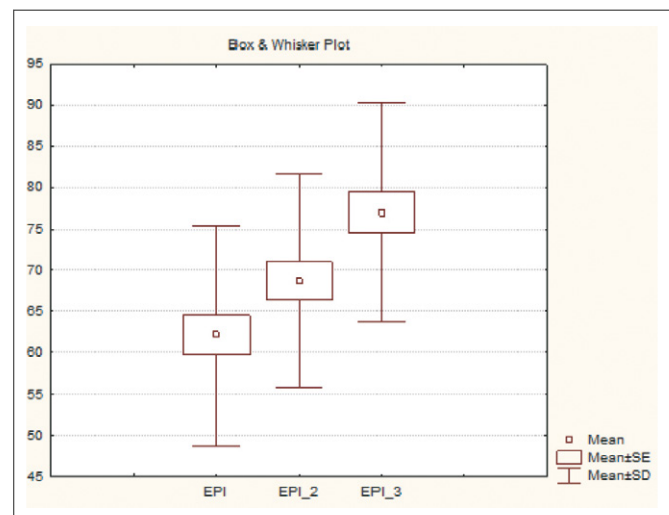


Figure 10. Evaluation of changes in GFR by CKD-EPI after 6 (EPI_2) and 12 (EPI_3) months of additional spironolactone and trimetazidine combination therapy.

was more significant and was accompanied by its normalization in 80% and in 70% of patients ($\chi^2 = 21.60$; $p < 0.01$; $\chi^2 = 15.15$; $p < 0.01$), and in the main treatment, normalization of endothelium-dependent vasodilation was detected only in 23.3% of patients ($\chi^2 = 1.00$; $p > 0.05$ compared with baseline).

A combination of trimetazidine and spironolactone led to a marked improvement in the course of chronic heart failure, affecting the change in the functional class according to NYHA by 0.40 ± 0.01 standard units with transition of 66.7% of patients to a smaller functional class according to NYHA. It was also stated that trimetazidine has a beneficial effect on the functional state of the kidneys, as evidenced by the fact that a significant increase in glomerular filtration rate (by 14.9 ± 0.8 ml/min/ 1.73m^2) occurs only when co-administered with spironolactone and trimetazidine.

Conflict of Interest

The author declares that there is no conflict of interest.

References

- Katsumata M, Hirawa N, Sumida K, et al. Effects of tolvaptan in patients with chronic kidney disease and chronic heart failure. *Clin Exp Nephrol* 2017; 21: 858–65.
- Antoniadis AP, Sieniewicz B, Gould J, et al. Erratum to: Updates in Cardiac Resynchronization Therapy for Chronic Heart Failure: Review of Multisite Pacing. *Curr Heart Fail Rep* 2017; 14: 384.
- Yamamoto H, Beppu S. Left ventricular cardiac hemangioma in a patient with chronic heart failure. *J Med Ultrason* 2018; 45: 509–513.
- Petrov VN, Agaeva E V, Popovkina OE, et al. Modifying Effect of Autotransfusion of Mesenchymal Stromal Cells on the Production of Reactive Oxygen Species and Cytokines by Mononuclear Cells in Patients with Chronic Heart Failure. *Bull Exp Biol Med* 2017; 164: 233–40.
- Arturi F, Succurro E, Miceli S, et al. Liraglutide improves cardiac function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure. *Endocrine* 2017; 57: 464–73.
- Roth S, Fernando C, Azeem S, Moe GW. Is There a Role for Ivabradine in the Contemporary Management of Patients with Chronic Heart Failure in Academic and Community Heart Failure Clinics in Canada? *Adv Ther* 2017; 34: 1340–8.
- Nagrega S, Thomas PB, Feldman K, Chawla NV. Predicting Chronic Heart Failure Using Diagnoses Graphs. In: Holzinger A, Kieseberg P, Tjoa AM, Weippl E (eds). *Machine Learning and Knowledge Extraction*. Springer International Publishing, Cham, 2017; 295–312.
- Doumouras BS, Lee DS, Levy WC, Alba AC. An Appraisal of Biomarker-Based Risk-Scoring Models in Chronic Heart Failure: Which One Is Best? *Curr Heart Fail Rep* 2018; 15: 24–36.
- Piepoli MF. Congestive Heart Failure: Stable Chronic Heart Failure Patients. In: Niebauer J (ed). *Cardiac Rehabilitation Manual*. Springer International Publishing, Cham, 2017: 207–26.
- Kato M. The Concept of Heart Failure: Chronic Diseases Accompanied by an Attack of Acute Exacerbation. In: Sato N (ed). *Therapeutic Strategies for Heart Failure*. Springer Japan, Tokyo, 2018; 1–15.
- Roche SL. Medical Therapy for Chronic Right Ventricular Failure in Congenital Heart Disease. In: Friedberg MK, Redington AN (eds). *Right Ventricular Physiology, Adaptation and Failure in Congenital and Acquired Heart Disease*. Springer International Publishing, Cham, 2018; 217–31.
- De Vecchis R, Cantatrione C, Mazzei D. Vasopressin receptor antagonists in patients with chronic heart failure. *Herz* 2017; 42: 492–7.
- den Boer SL, Flipse DHK, van der Meulen MH, et al. Six-Minute Walk Test as a Predictor for Outcome in Children with Dilated Cardiomyopathy and Chronic Stable Heart Failure. *Pediatr Cardiol* 2017; 38: 465–71.
- Pryds K, Nielsen RR, Jorsal A, et al. Effect of long-term remote ischemic conditioning in patients with chronic ischemic heart failure. *Basic Res Cardiol* 2017; 112: 67.
- Izadi N, Sabour S. Sudden cardiac death in patients with chronic heart failure: Rule of thumb in prediction studies. *J Nucl Cardiol* 2017; 24: 1829–30.
- Benz DC, Pazhenkotil AP. Cardiac resynchronization therapy in chronic heart failure: Effect on right ventricular function. *J Nucl Cardiol* 2017 [E-pub ahead of print].
- Bektas S, Franssen FME, van Empel V, et al. Impact of airflow limitation in chronic heart failure. *Netherlands Hear J* 2017; 25: 335–42.
- van Kessel P, de Boer D, Hendriks M, Plass AM. Measuring patient outcomes in chronic heart failure: psychometric properties of the Care-Related Quality of Life survey for Chronic Heart Failure (CaReQoL CHF). *BMC Health Serv Res* 2017; 17: 536.
- Murphy KM, Rosenthal JL. Progress in the Presence of Failure: Updates in Chronic Systolic Heart Failure Management. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2017; 19: 50.
- Testa G, Cacciatore F, Bianco A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure. *Aging Clin Exp Res* 2017; 29: 1157–64.
- Nascimento SS, Andrade FP, Alves TWB, Menezes MES. Chia seeds (*Salvia hispanica* L.) as an agent in the prevention, treatment and control of some chronic diseases: A review. *Periódico Tchê Química* 2018; 15: 402–13.
- Anatskaya OV, Sidorenko NV, Beyer TV, Vinogradov AE. Neonatal cardiomyocyte ploidy reveals critical windows of heart development. *Int J Cardiol* 2010; 141: 81–91.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 29

LIXIANA 60 mg® Filmtabletten, LIXIANA 30 mg® Filmtabletten, LIXIANA 15 mg® Filmtabletten.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 15mg/30 mg/60mg Edoxaban (als Tosilat). Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Mannitol (E 421), vorverkleisterte Stärke, Croscopovidon, Hypromellose, Magnesiumstearat (E 470b); Filmüberzug: Hypromellose (E 464), Macrogol 8000, Titandioxid (E 171), Talkum, Carnaubawachs, Eisen(III)-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere antithrombotische Mittel, ATC-Code: B01AF03.

Anwendungsgebiete: Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern (NVA) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Klinisch relevante akute Blutung. Lebererkrankungen, die mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko einhergehen. Läsionen oder klinische Situationen, wenn diese als signifikantes Risiko für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies können unter anderem akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich durchgeführte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien sein. Nicht eingestellte schwere Hypertonie. Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulantien (z. B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulantien (Warfarin, Dabigatranetexilat, Rivaroxaban, Apixaban etc.), außer in der speziellen Situation der Umstellung der oralen Antikoagulationstherapie (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten (siehe Abschnitt 4.5). Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6). **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:** Die gerinnungshemmende Wirkung von Edoxaban kann mit Standard-Labortests nicht zuverlässig kontrolliert werden. Ein spezifisches Antidot zur Aufhebung der gerinnungshemmenden Wirkung von Edoxaban ist nicht verfügbar. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder Dialysepatienten wird Lixiana nicht empfohlen. Bei NVA wurde für Edoxaban im Vergleich zu gut eingestelltem Warfarin ein Trend zu einer Wirksamkeitsabnahme mit ansteigender Kreatinin-Clearance beobachtet. Daher sollte Edoxaban bei Patienten mit NVA und hoher Kreatinin-Clearance nur nach sorgfältiger Bewertung des individuellen Thromboembolie- und Blutungsrisikos angewendet werden. **Leberfunktionsstörung:** Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird Lixiana nicht empfohlen. Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte Lixiana mit Vorsicht angewandt werden. Patienten mit erhöhten Leberenzymen (ALT/AST > 2 x ULN) oder einem Gesamtbilirubin-Wert ≥ 1,5 x ULN wurden aus klinischen Studien ausgeschlossen. Lixiana sollte in dieser Patientengruppe deshalb mit Vorsicht angewandt werden. **Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen:** Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen, kann das Blutungsrisiko erhöhen. Dazu gehören Acetylsalicylsäure (ASS), Thrombozytenaggregationshemmer aus der Gruppe der P2Y₁₂-Rezeptorantagonisten, andere antithrombotische Substanzen, Fibrinolytika, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) und chronisch angewendete nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR). Prothetische Herzklappen und mäßig schwere bis schwere Mitralklappenstenose: Die Anwendung von Edoxaban bei diesen Patienten wird nicht empfohlen. **Hämodynamisch instabile LE-Patienten oder Patienten mit Bedarf für eine Thrombolyse oder Lungenembolektomie:** Die Anwendung von Lixiana als Alternative zu unfractioniertem Heparin bei Patienten mit Lungenembolie, bei denen eine hämodynamische Instabilität vorliegt oder bei denen u. U. eine Thrombolyse oder Lungenembolektomie durchgeführt wird, ist nicht empfehlenswert. Patienten mit akuten Krebserkrankungen: Die Wirksamkeit und Sicherheit von Edoxaban in der Behandlung und/oder Prophylaxe von VTE bei Patienten mit akuten Krebserkrankungen sind nicht erwiesen. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig* (≥1/10), *häufig* (≥1/100, <1/10), *gelegentlich* (≥1/1.000, <1/100), *seltener* (≥1/10.000, <1/100.000), *sehr selten* (<1/10.000), *nicht bekannt* (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). *Häufig:* Anämie; Schwindelgefühl; Kopfschmerzen; Epistaxis; Abdominalschmerzen; Blutung im unteren/oberen GI-Trakt; Mund-/Pharynxblutung; Übelkeit; erhöhte Bilirubinwerte im Blut; erhöhte Gamma-Glutamyltransferase; kutane Weichteilgewebsblutung; Ausschlag; Juckreiz; makroskop. Hämaturie/urethrale Blutungsquelle; vaginale Blutung; Blutung an Punktionsstelle; Leberfunktionstest anomal. *Gelegentlich:* Thrombozytopenie; Überempfindlichkeit; intrakranielle Blutung (ICH); Blutung der Konjunktiva/Skleren; intraokuläre Blutung; sonstige Blutung; Hämoptoe; erhöhte alkal. Phosphatase im Blut; erhöhte Transaminasen; erhöhte Aspartat-Aminotransferase; Nesselfieber; Blutung an Operationsstus. *Selten:* Anaphylakt. Schock; allerg. Ödem; Subarachnoidalblutung; Perikarderguss hämorrhagisch; retroperitoneale Blutung; intramuskuläre Blutung (kein Kompartmentsyndrom); intraartikuläre Blutung; subdurale Blutung; eingriffsbed. Hämorrhagie.

Weitere Informationen zu Dosierung und Art der Anwendung, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft/Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sowie Nebenwirkungen, Gewöhnungseffekte und Überdosierung siehe veröffentlichte Fachinformation zu entnehmen.

Schreibweise- und apothekenpflichtig. Inhaber der Zulassung: Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstraße 48, 81379 München, Deutschland. **Vertrieb Österreich:** Daiichi Sankyo Austria GmbH; Tel.: +43 (0)1 485 86 42 0. **Stand der Information:** August 2018.

Grazer Gerinnungstage

14. Sailersymposium

für Innere Medizin und Laboratoriumsmedizin

27. und 28. Juni 2019

Seminarzentrum des LKH Universitätsklinikums Graz

Seltene Thrombophilien

P. Gressenberger

Unter Thrombophilien versteht man eine erblich bedingte oder erworbene Thromboseneigung infolge einer Störung der Blutgerinnung. Man unterscheidet nach Entstehungsort der Gerinnsel zwischen venösen und arteriellen Thrombosen bzw. zwischen primären Formen (angeboren) und sekundären Formen (erworben).

Dieser Artikel beleuchtet die seltenen Formen der Thrombophilien, die ihre Endpunkte überwiegend in der venösen Strohmbahn finden. Dazu zählen ein Mangel an Protein S und Protein C, sowie ein Antithrombinmangel. Eine weitere, eher selten vorkommende Thrombophilie stellt das Antiphospholipid-Antikörpersyndrom dar.

Bei einem Großteil der Patienten mit Thrombophilien tritt die Thrombose nicht spontan auf. Die venöse Thromboembolie stellt eine multifaktorielle Erkrankung dar. Oft kommen zusätzliche Risikofaktoren als Auslöser hinzu. Zu den typischen erworbenen Risikofaktoren zählen Immobilität, große Operationen, Traumen, Rauchen, Tumore, Herzinsuffizienz, gewisse orale Kontrazeptiva, Schwangerschaft oder Adipositas. Auch das Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom (APAS) kann primär oder sekundär auftreten, ist aber in den meisten Fällen eine erworbene Autoimmunerkrankung, bei der Autoantikörper gegen Gerinnungsfaktoren (Lupus-Antikoagulans, Cardiolipin-Antikörper) gebildet werden. Sie sind mit einem erhöhten Risiko für venöse oder arterielle Thrombosen sowie Aborte assoziiert und treten meist als sekundäre Form im Rahmen von Autoimmun- und lymphoproliferativen Erkrankungen auf.

Antithrombin inhibiert die aktivierten Faktoren II, V, VIII, IX, X und XI und ist somit der wichtigste Inhibitor der Blutgerinnung. Das Thromboserisiko bei Antithrombin-Mangel ist daher höher als bei anderen Gerinnungsdefekten.

Patienten mit Thrombophilie haben zwar ein deutlich höheres Risiko für eine erste Thrombose, das Rezidivrisiko ist aber bei der Mehrzahl der nachgewiesenen Thrombophilien relativ gering, da nach der Erstdiagnose in Absprache mit dem behandelnden Arzt vorbeugende Maßnahmen zur Prävention einer Thrombose getroffen werden können.

Nicht jede Thrombose ist als Hinweis auf eine Thrombophilie zu deuten. Von einem routinemäßigen Screening auf Thrombophilie wird grundsätzlich abgeraten.

■ Indikationen für eine Thrombophilie-Abklärung

- Idiopathische Thrombosen in jungem Lebensalter (< 45 Jahre),
- unklare rezidivierende Thromboembolien,
- Thrombosen an ungewöhnlichen Lokalisationen (zerebral, mesenterial),
- positive Familienanamnese,
- vor oraler Kontrazeption bei positiver Familienanamnese,
- Thrombose in der Schwangerschaft,
- Spontanaborte.

Für die Diagnose einer VTE hat die Thrombophilie-Abklärung keine relevante Bedeutung. In einigen Fällen kann sie aber die Entscheidung über die Dauer der Antikoagulation beeinflussen. Bei Patienten mit einem APAS wird eine Langzeitantikoagulation empfohlen, da Lupus-Antikoagulans und Antiphospholipid-AK oft persistieren und mit einem erhöhten VTE-Rezidivrisiko assoziiert sind. Die Antikoagulation bei APAS erfolgt zum Großteil noch mit Vitamin-K-Antagonisten, da zu DOAKs nur wenige Daten existieren.

Nachgewiesene Mängel von Protein S, Protein C oder Antithrombin und Nachweis von Antiphospholipid-AK müssen in mindestens einer weiteren Probe (nach 12 Wochen) bestätigt werden, da sie auch passager auftreten können.

■ Zeitpunkt der Abklärung

In der Akutsituation ist eine Sofortdiagnostik aufgrund der Beeinflussung gewisser Marker durch die Akute-Phase-Reaktion oder durch Faktorenverbrauch nicht aussagekräftig, da die Therapie mit VKA und DOAKs die funktionelle Diagnostik beeinflusst und so falsch positive Befunde entstehen können. Eine Abklärung ist deshalb erst 3 Monate nach einem Ereignis empfehlenswert. Falls die Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten abgesetzt werden kann, wird eine Abklärung erst

≥ 4 Wochen nach Sistieren der OAK durchgeführt. Bei der Behandlung mit einem niedermolekularen Heparin oder einem direkten oralen Antikoagulantium kann die Abklärung in der Regel einige Tage (48–72 Stunden) nach Absetzen der Therapie durchgeführt werden. Weiters sollten vor der Diagnosestellung auch erworbene Mangelzustände ausgeschlossen werden, die zum Beispiel infolge von Leber- und Nierenerkrankungen oder im Rahmen einer Verbrauchskoagulopathie (DIC) auftreten können.

Das individuelle Risiko, tatsächlich ein Blutgerinnsel zu erleiden, ist bei an Thrombophilie erkrankten Patienten unterschiedlich hoch. Ausprägungen können asymptomatisch oder

leicht sein (z. B. Unterschenkelvenenthrombose), aber oft bis hin zu schweren, wiederkehrenden Lungenembolien reichen. Deshalb empfiehlt es sich, bei Verdacht auf eine vorliegende Gerinnungsstörung Kontakt mit einer angiologischen Gerinnungsambulanz aufzunehmen und den Patienten gegebenenfalls zuzuweisen.

Korrespondenzadresse:

Ass. Dr. Paul Gressenberger

Klinische Abteilung für Angiologie

Universitätsklinik für Innere Medizin

A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15

E-Mail: paul.gressenberger@medunigraz.at

Häufige Thrombophilien – Relevanz und Management im klinischen Alltag

K. Gütl

Die Testung auf das Vorliegen genetischer Thrombophilien findet häufigen Gebrauch in der alltäglichen Routine. Epidemiologischen Daten zufolge weisen bis zu 10 % der Gesamtbevölkerung hereditäre Veranlagungen auf, welche mit einem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) assoziiert sind. Betrachtet man isoliert jenes Patientengut mit bereits stattgehabten VTE-Ereignissen, so können bei über 40 % genetische Thrombophilien detektiert werden. Die heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation und die heterozygote Prothrombin-20210A-Variante stellen die häufigsten genetischen Polymorphismen im Spektrum der thrombophilen Gerinnungsstörungen dar. Es handelt sich hierbei um milde Thrombophilien, welche mit einem nur moderat erhöhten Risiko für das Auftreten von VTE-Ereignissen vergesellschaftet sind, jedoch bei etwa einem Drittel aller Patienten mit VTE-Events nachgewiesen werden können [1].

Die Indikationen zur Durchführung eines Screenings für angeborene Thrombophilien im klinischen Alltag sind vielseitig. Als Grund für die Testung wird mehrheitlich ein stattgehabtes VTE-Ereignis angegeben, gefolgt von thrombotischen Ereignissen in der arteriellen Strombahn und nach Auftreten von geburtshilflichen Komplikationen. Etwa ein Sechstel aller Screenings entfällt jedoch auf asymptomatische Patienten, häufig wird in diesem Kollektiv eine positive Familienanamnese – entweder für das Vorliegen einer genetischen Thrombophilie oder für ein durchgemachtes Ereignis – als Grund für die Exploration angegeben [2, 3].

Entgegen der oft leichtfertig gestellten Indikation zur Durchführung einer Thrombophilieabklärung sind die allgemeinen Empfehlungen führender Gesellschaften diesbezüglich jedoch als restriktiv einzustufen. Der Zusammenhang zwischen einem erhöhten Risiko für VTE-Ereignisse und dem Vorhandensein von angeborenen sowie erworbenen Thrombophilien ist erwiesen, Expertenmeinungen zufolge ist der Benefit eines Thrombophiliescreenings für das weitere Management betroffener Patienten dennoch als limitiert anzusehen. Die Testung auf angeborene Thrombophilien soll insbesondere bei Auf-

treten einer VTE in jungem Lebensalter, bei rezidivierenden Ereignissen, bei Auftreten thromboembolischer Ereignisse an ungewöhnlichen Lokalisationen sowie bei ausgeprägter familiärer Belastung erfolgen [4]. Die Empfehlung zur Thrombophiliediagnostik bei asymptomatischen Angehörigen beruht auf der Überlegung, eine Hochrisikopopulation zu detektieren und durch prophylaktische Maßnahmen das Auftreten von VTE-Ereignissen reduzieren zu können [1].

Die Antikoagulation nach einem VTE-Event wird heutzutage gemäß führender Guidelines mehrheitlich mittels Präparaten aus der Gruppe der direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) bewerkstelligt [5, 6]. In die Festlegung der Antikoagulationsdauer nach einer stattgehabten VTE fließen zahlreiche Einflussfaktoren mit ein. In diesem Zusammenhang sollte das Vorliegen einer milden Thrombophilie jedoch nicht als wegweisend für die Entscheidungsfindung angesehen werden, da dem damit einhergehenden Effekt auf das Rezidivrisiko nur eine untergeordnete Rolle zugesprochen werden kann. Das kumulative Risiko für das Auftreten eines Rezidivereignisses über einen Zeitraum von 10 Jahren nach einem Erstereignis wird mit bis zu 40 % angegeben. Das niedrigste Risiko wird jenen Patienten zugesprochen, welche ein Erstereignis in eindeutig zuordenbarer Risikosituation erlitten haben, ein hohes Risiko wird hingegen in einem Patientengut mit idiopathisch stattgehabten Erstereignissen beobachtet [7]. Den Ergebnissen einiger Meta-Analysen zufolge wird das Rezidivrisiko nach einem VTE-Erstereignis bei Nachweis einer Faktor-V-Leiden-Mutation als bis zu 1,6-fach erhöht angegeben, bei Vorliegen einer heterozygoten Prothrombin-20210A-Variante scheint das Rezidivrisiko in einem vergleichbaren Bereich angesiedelt [8–10].

■ Resümee

Die Indikation zur Thrombophiliediagnostik soll bedacht gestellt und die sich daraus ergebende Konsequenz bereits bei dieser Entscheidungsfindung berücksichtigt werden. Die heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation und die heterozygote Prothrombin-20210A-Variante präsentieren die häufigsten he-

reditären Thrombophilien, in vielen Fällen wird das klinische Management durch Vorliegen dieser Gerinnungsstörungen aufgrund des nachweislich nur moderaten Effekts auf das Rezidivrisiko jedoch nicht relevant beeinflusst. Die Entscheidung über die Antikoagulationsdauer sollte in jedem Fall im Rahmen einer umfangreichen Nutzen-Risiko-Evaluierung unter Berücksichtigung des individuellen Rezidivrisikos sowie auch des individuellen Blutungsrisikos getroffen werden.

Literatur:

1. De Stefano V, Rossi E. Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. A review of the guidelines from scientific societies and working groups. *Thromb Haemost* 2013; 110: 697–705.
2. Coppens M, van Mourik JA, Eckmann CM, Buller HR, Middeldorp S. Current practise of testing for inherited thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1979–81.
3. Laberge AM, Psaty BM, Hindorf LA, Burke W. Use of Factor V Leiden genetic testing in practice and impact on management. *Genet Med* 2009; 11: 750–6.
4. Connors JM. Thrombophilia testing and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2017; 377: 2298.
5. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016; 149: 315–52.
6. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35: 3033–69.
7. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, et al.

The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 2007; 92: 199–205.

8. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch Intern Med* 2006; 166: 729–36.

9. Marchiori A, Mosena L, Prins MH, Prandoni P. The risk of recurrent venous

thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies. *Haematologica* 2007; 92: 1107–14.

10. Segal JB, Brotman DJ, Necochea AJ, Emadi A, Samal L, Wilson LM, et al. Predictive value of factor V Leiden and prothrombin G20210A in adults with venous thromboembolism and in family members of those with a mutation: a systematic review. *JAMA* 2009; 301: 2472–85.

Korrespondenzadresse:

Ass. Dr. Katharina Gütl

Klinische Abteilung für Angiologie

Universitätsklinik für Innere Medizin

Medizinische Universität Graz

A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15

E-Mail: katharina.guetl@medunigraz.at

Wann gebe ich noch einen Vitamin-K-Antagonisten?

V. Muster

Obwohl viele Patienten, die bei non-valvulärem Vorhofflimmern (nvVHFA) oder venösen Thromboembolien (VTE) eine langfristige Antikoagulation benötigen, bereits mit einem NOAK (Non-Vitamin-K-oral-anticoagulation) behandelt werden, bleiben Vitamin-K-Antagonisten (VKA), wie Marcoumar, bei wenigen Indikationen weiterhin als Mittel der Wahl bestehen.

Allen voran gilt es, die mechanischen Herzklappen zu nennen, bei denen die einzige Therapieoption weiterhin ein Vitamin-K-Antagonist darstellt. In Zukunft muss man davon ausgehen, dass auch diese Patientengruppe weiter abnehmen wird. Grund dafür ist, dass immer weniger Patienten eine mechanische Herzklappe benötigen werden, da die chirurgische Sanierung der Mitralklappe meist möglich ist und bei älteren Patienten eine Bioprothese zum Einsatz kommt. Jedoch wird vor allem bei jüngeren Patienten, die von einer längeren Haltbarkeit einer mechanischen Herzklappe profitieren, das Risiko einer Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten weiterhin in Kauf genommen werden.

Hintergrund zu dieser Indikation ist die Re-Align-Studie, in der Dabigatran versus VKA zur Antikoagulation bei mechanischen Herzklappen untersucht wurde. Diese Studie musste vorzeitig beendet werden, da es unter Dabigatran vermehrt zu Insulten wie auch Blutungen gekommen ist. Andere Substanzen aus der Gruppe der NOAKs wurden weiterführend bei dieser Indikation nicht untersucht.

Eine weitere derzeit bestehende Indikation für VKA beziehungsweise eine Kontraindikation für ein NOAK sind Patienten mit einem chronischem Nierenversagen oder einer glomerulären

ren Filtrationsrate < 15 ml/min. Für dieses Patientenkollektiv sind die NOAKs nicht zugelassen und zum derzeitigen Stand der Dinge wird daher weiterhin ein Vitamin-K-Antagonist verschrieben. Eine rezent publizierte Meta-Analyse von 12 Observationsstudien bei chronischen Dialysepatienten zeigte jedoch, dass VKA im Vergleich zu NOAKs eine nicht signifikante Reduktion von ischämischen Insulten zulasten von signifikant erhöhten Blutungskomplikationen gesamt und einer Verdoppelung von intrakraniellen Blutungen bewirken.

Derzeit werden mehrere randomisierte Studien durchgeführt, in denen Apixaban im Vergleich zu VKA bei Dialysepatienten untersucht wird. Je nach Ausgang dieser Studien könnte dann Apixaban auf diesem Gebiet die VKA ablösen.

Bei Patienten mit einem thromboembolischen Ereignis, dem ein triple-positives Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom zugrunde liegt, haben VKA derzeit ebenfalls einen Stellenwert. In einer Studie von Pengo et al. zeigte sich bei Patienten mit einem triple-positiven Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom, dass es unter Rivaroxaban im Vergleich zu VKA vermehrt zu thromboembolischen Ereignissen und Blutungen kam, weshalb diese Studie vorzeitig beendet wurde. In den Phase-III-Studien EINSTEIN und Hokusai sowie in der RAPS-Studie zeigten die Daten jedoch keine erhöhten Raten an thromboembolischen Ereignissen bei Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom unter NOAK-Therapie, wobei der Anteil an triple-positiven Antiphospholipid-Antikörper-Syndromen nicht bekannt ist. Somit stellen die triple-positiven Antiphospholipid-Antikörper-Syndrome weiterhin eine Indikation für VKA dar – solange, bis weitere Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien vorliegen.

Eine weitere Patientengruppe, bei der derzeit nur VKAs indiziert sind, sind Patienten mit einem Thrombus im linken Ventrikel, der vor allem nach einem ST-Hebungsinfarkt und resultierender reduzierter LV-Ejektionsfraktion und ausgeprägten Wandbewegungsstörungen auftreten kann. Aufgrund fehlender Datenlage hinsichtlich NOAKs bei diesem Patientenkollektiv werden auch hier weiterhin VKAs empfohlen. Jedoch wird auch auf diesem Gebiet eine Studie durchgeführt, in der die Effektivität und Sicherheit eines NOAK untersucht wird und bei entsprechender Datenlage dann die VKAs noch weiter in den Hintergrund rücken.

Abgesehen von diesen speziellen Indikationen für VKAs sollten jedoch NOAKs, wann immer möglich, zur Antikoagulation in der täglichen Routine präferiert werden. Auch wenn VKAs effektiv sind, ist die Therapie mit diesen Substanzen, aufgrund individueller Metabolismus-Variationen, Medikamenteninteraktionen und Interaktionen mit Vitamin-K-Aufnahme über die Nahrung, komplex. Daher ist ein Therapie-Monitoring unabdingbar, jedoch zeigt sich in der täglichen Routine klar, dass lediglich eine „Zeit im therapeutischen Bereich“ von 50–60 % erreicht werden kann, was klar zum Ausdruck bringt, wie schwierig eine individuelle Dosisfindung ist.

Im Vergleich dazu werden NOAKs in fixen Dosierungen eingenommen, in denen sie konsequent einen therapeutischen Wirkspiegel entfalten, wenige Medikamenteninteraktionen auftreten, in wenigen Fällen die Wirksamkeit mit der Nahrungsaufnahme in Zusammenhang steht – jedoch substanzunabhängig –, und kein Therapie-Monitoring notwendig ist.

Die Datenlage, die aus großen, internationalen, randomisiert-kontrollierten Studien hervorgegangen ist, zeigt eindeutig, dass NOAKs hinsichtlich ihrer Effektivität und Sicherheit gegenüber den VKAs bei nvVHFA wie auch bei VTE definitiv nicht unterlegen sind. Vor allem zu nennen ist die signifikante Reduktion von intrakraniellen Blutungen unter NOAKs im Vergleich zu VKAs. Somit sollten im Regelfall bei nvVHFA zur Prophylaxe von ischämischen Insulten sowie bei VTE die NOAKs gegenüber VKA präferiert werden.

Literatur: bei der Verfasserin

Korrespondenzadresse:

Ass. Dr. Viktoria Muster

Klinische Abteilung für Angiologie

Universitätsklinik für Innere Medizin Graz

A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15

E-Mail: Viktoria.muster@medunigraz.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

Repatha® 140 mg Injektionslösung im Fertigpen. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jeder Fertigpen enthält 140 mg Evolocumab in 1 ml Lösung. Repatha ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Prolin, Essigsäure 99 %, Polysorbat 80, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet: in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist. **Homozygote familiäre Hypercholesterinämie** Repatha wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet. **Bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung** Repatha wird bei Erwachsenen mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren angewendet: in Kombination mit einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis mit oder ohne andere lipidsenkende Therapien, oder allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist. Zu Studienergebnissen bezüglich der Wirksamkeit auf LDL-C, kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, ATC-Code: C10AX13. **Inhaber der Zulassung:** Amgen Europe B.V., 4817 ZK Breda, NL, Vertreter in Österreich: Amgen GmbH, Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** April 2019.

Weitere Angaben zu Dosierung und Art der Anwendung, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie zu Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

■ Antiplatelet Therapy vs Anticoagulation Therapy in Cervical Artery Dissection: The Cervical Artery Dissection in Stroke Study (CADISS) Randomized Clinical Trial Final Results

Markus HS et al. *JAMA Neurol* 2019 Feb 25. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.0072. [Epub ahead of print]

Abstract

Importance: Extracranial carotid and vertebral artery dissection is an important cause of stroke, particularly in younger individuals. In some but not all observational studies, it has been associated with a high risk of recurrent stroke. Both antiplatelet agents (APs) and anticoagulants (ACs) are used to reduce stroke risk, but whether 1 treatment strategy is more effective is unknown.

Objective: To determine whether AP or AC therapy is more effective in preventing stroke in cervical dissection and the risk of recurrent stroke in a randomized clinical trial setting. A secondary outcome was to determine the effect on arterial imaging outcomes.

Design, Setting and Participants: Randomized, prospective, open-label international multicenter parallel design study with central blinded review of both clinical and imaging end points. Recruitment was conducted in 39 stroke and neurology secondary care centers in the United Kingdom and 7

centers in Australia between February 24, 2006, and June 17, 2013. One-year follow-up and analysis was conducted in 2018. Two hundred fifty participants with extracranial carotid and vertebral dissection with symptom onset within the last 7 days were recruited. Follow-up data at 1 year were available for all participants.

Interventions: Randomization to AP or AC (heparin followed by warfarin) for 3 months, after which the choice of AP and AC agents was decided by the local clinician.

Main Outcomes and Measures: The primary end point was ipsilateral stroke and death. A planned per protocol (PP) analysis was performed in patients meeting the inclusion criteria following central review of imaging to confirm the diagnosis of dissection. A secondary end point was angiographic recanalization in those with imaging confirmed dissection.

Results: Two hundred fifty patients were randomized (118 carotid and 132

vertebral), 126 to AP and 124 to AC. Mean (SD) age was 49 (12) years. Mean (SD) time to randomization was 3.65 (1.91) days. The recurrent stroke rate at 1 year was 6 of 250 (2.4%) on ITT analysis and 5 of 197 (2.5%) on PP analysis. There were no significant differences between treatment groups for any outcome. Of the 181 patients with confirmed dissection and complete imaging at baseline and 3 months, there was no difference in the presence of residual narrowing or occlusion between those receiving AP (n = 56 of 92) vs those receiving AC (n = 53 of 89) (P = 0.97).

Conclusions and Relevance: During 12 months of follow-up, the number of recurrent strokes was low. There was no difference between treatment groups in outcome events or the rate of recanalization.

Trial Registration: ISRCTN.com Identifier: CTN44555237.

Kommentar

In der CADISS-Studie wurde untersucht, ob durch eine Thrombozytenfunktionshemmung oder durch eine Gerinnungshemmung (Heparin gefolgt von Vitamin-K-Antagonisten) eine bessere Schlaganfallprophylaxe bei Patienten nach Dissektion der extrakraniellen A. vertebralis oder A. carotis erzielt werden kann. Insgesamt zeigte sich kein Unterschied in Hinblick auf das Auftreten von Schlaganfällen nach einer Nachbeobachtung von 12 Monaten bei einer insgesamt sehr niedrigen Ereignisrate. Auffällig war, dass ein Insult im Follow-up nur bei Patienten

aufrat, die auch im Rahmen des Initialereignisses ein solches Ereignis hatten.

■ Praxisrelevanz

Bei Karotis- oder Vertebralisdissektion konnte keine Überlegenheit von Vitamin-K-Antagonisten versus Thrombozytenaggregationshemmern gezeigt werden. Die Wertigkeit von neuen oralen Antikoagulantien bleibt unklar, da entsprechende Untersuchungen weiterhin fehlen.

■ Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials

Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Lancet 2019; 393: 407–15.

Abstract

Background: Statin therapy has been shown to reduce major vascular events and vascular mortality in a wide range of individuals, but there is uncertainty about its efficacy and safety among older people. We undertook a meta-analysis of data from all large statin trials to compare the effects of statin therapy at different ages.

Methods: In this meta-analysis, randomised trials of statin therapy were eligible if they aimed to recruit at least 1000 participants with a scheduled treatment duration of at least 2 years. We analysed individual participant data from 22 trials ($n = 134,537$) and detailed summary data from one trial ($n = 12,705$) of statin therapy versus control, plus individual participant data from five trials of more intensive versus less intensive statin therapy ($n = 39,612$). We subdivided participants into six age groups (55 years or younger, 56–60 years, 61–65 years, 66–70 years, 71–75 years, and older than 75 years). We estimated effects on major vascular events (ie, major coronary events, strokes, and coronary revascularisations), cause-specific mortality, and cancer incidence as the rate ratio (RR) per 1.0 mmol/L reduction in LDL cholesterol. We compared proportional risk reductions in different age subgroups by use of standard χ^2 tests for heterogeneity when there were two groups, or trend when there were more than two groups.

Findings: 14,483 (8%) of 186,854 participants in the 28 trials were older than

75 years at randomisation, and the median follow-up duration was 4.9 years. Overall, statin therapy or a more intensive statin regimen produced a 21% (RR 0.79, 95% CI 0.77–0.81) proportional reduction in major vascular events per 1.0 mmol/L reduction in LDL cholesterol. We observed a significant reduction in major vascular events in all age groups. Although proportional reductions in major vascular events diminished slightly with age, this trend was not statistically significant (p -trend = 0.06). Overall, statin or more intensive therapy yielded a 24% (RR 0.76, 95% CI 0.73–0.79) proportional reduction in major coronary events per 1.0 mmol/L reduction in LDL cholesterol, and with increasing age, we observed a trend towards smaller proportional risk reductions in major coronary events (p -trend = 0.009). We observed a 25% (RR 0.75, 95% CI 0.73–0.78) proportional reduction in the risk of coronary revascularisation procedures with statin therapy or a more intensive statin regimen per 1.0 mmol/L lower LDL cholesterol, which did not differ significantly across age groups (p -trend = 0.6). Similarly, the proportional reductions in stroke of any type (RR 0.84, 95% CI 0.80–0.89) did not differ significantly across age groups (p -trend = 0.7). After exclusion of four trials which enrolled only patients with heart failure or undergoing renal dialysis (among whom statin therapy has not been shown to be effective), the trend to smaller proportional

risk reductions with increasing age persisted for major coronary events (p -trend = 0.01), and remained non-significant for major vascular events (p -trend = 0.3). The proportional reduction in major vascular events was similar, irrespective of age, among patients with pre-existing vascular disease (p -trend = 0.2), but appeared smaller among older than among younger individuals not known to have vascular disease (p -trend = 0.05). We found a 12% (RR 0.88, 95% CI 0.85–0.91) proportional reduction in vascular mortality per 1.0 mmol/L reduction in LDL cholesterol, with a trend towards smaller proportional reductions with older age (p -trend = 0.004), but this trend did not persist after exclusion of the heart failure or dialysis trials (p -trend = 0.2). Statin therapy had no effect at any age on non-vascular mortality, cancer death, or cancer incidence.

Interpretation: Statin therapy produces significant reductions in major vascular events irrespective of age, but there is less direct evidence of benefit among patients older than 75 years who do not already have evidence of occlusive vascular disease. This limitation is now being addressed by further trials.

Funding: Australian National Health and Medical Research Council, National Institute for Health Research Oxford Biomedical Research Centre, UK Medical Research Council, and British Heart Foundation.

■ Praxisrelevanz

Der Nutzen von Statinen zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse ist klar belegt, wobei jedoch in den einzelnen Studien die meisten Teilnehmer < 75 Jahre alt waren. In dieser Meta-Analyse basierend auf individuellen Patientendaten konnten Vorteile einer

Statintherapie in der Sekundärprävention auch bei >75-Jährigen belegt werden. In der Primärprävention war der Effekt jedoch deutlich geringer und die Wertigkeit einer Statintherapie bei älteren Personen mit dieser Indikation ist daher weiterhin unklar.

■ Control of blood pressure and risk of mortality in a cohort of older adults: the Berlin Initiative Study

Douros A et al. *Eur Heart J* 2019 Feb 25 [Epub ahead of print].

Abstract

Aims: To assess whether blood pressure (BP) values below 140/90 mmHg during antihypertensive treatment are associated with a decreased risk of all-cause mortality in community-dwelling older adults.

Methods and Results: Within the Berlin Initiative Study, we assembled a cohort of patients ≥ 70 years treated with antihypertensive drugs at baseline (November 2009–June 2011). End of prospective follow-up was December 2016. Cox proportional hazards models yielded adjusted hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) of all-cause mortality associated with normalized BP [systolic BP (SBP) < 140 mmHg and diastolic BP (DBP) < 90 mmHg] compared with non-normalized BP (SBP ≥ 140 mmHg or DBP ≥ 90 mmHg) overall and after stratification by age or previous cardiovascular events. Among 1628 patients (mean age 81 years) on antihypertensive drugs, 636 exhibited

normalized BP. During 8853 person-years of follow-up, 469 patients died. Compared with non-normalized BP, normalized BP was associated with an increased risk of all-cause mortality (incidence rates: 60.3 vs 48.5 per 1000/year; HR 1.26; 95% CI 1.04–1.54). Increased risks were observed in patients ≥ 80 years (102.2 vs 77.5 per 1000/year; HR 1.40; 95% CI 1.12–1.74) and with previous cardiovascular events (98.3 vs 63.6 per 1000/year; HR 1.61; 95% CI 1.14–2.27) but not in patients aged 70–79 years (22.6 vs 22.7 per 1000/year; HR 0.83; 95% CI 0.54–1.27) or without previous cardiovascular events (45.2 vs 44.4 per 1000/year; HR 1.16, 95% CI 0.90–1.48).

Conclusion: Blood pressure values below 140/90 mmHg during antihypertensive treatment may be associated with an increased risk of mortality in octogenarians or elderly patients with previous cardiovascular events.

■ Praxisrelevanz

Blutdruckzielwerte gerade bei älteren Patienten mit arterieller Hypertonie sind weiterhin viel diskutiert. Die Ergebnisse dieser prospektiven Kohortenstudie zeigen einen möglichen Zusammenhang auf zwischen Blutdruckwerten $< 140/90$ mmHg und einem erhöhten Mortalitätsrisiko bei Patienten > 80 Jahren bzw. mit kardiovaskulären Vorerkrankungen.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Sabine Steiner

Klinik und Poliklinik für Angiologie

Universitätsklinikum Leipzig

D-04103 Leipzig, Liebigstraße 20

E-Mail: sabine.steiner@medizin.uni-leipzig.de



DEVELOPED WITH THE ELDERLY IN MIND

Vorhofflimmern hat viele Gesichter. LIXIANA® wurde gezielt für die individuellen Bedürfnisse Ihrer älteren nVHF-Patienten entwickelt.¹ Sagen Sie ja zu LIXIANA®: Patientenkomplexität und Schlaganfallprophylaxe* im Fokus.



Meine Wahl für ältere nVHF-Patienten

Fachkurzinformation siehe Seite 22  Daiichi-Sankyo

¹ Kato ET et al.: Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial; *J Am Heart Assoc* 2016;5(5). pii: e003432

KUKI: KUNST hilft Kindern mit Herzleiden & Diabetes

Kunst hilft! Gemäß dem Logo und Motto „Sei ein bunter Vogel – heb mit uns ab“ möchte die Österreichische Gesellschaft für Kunst und Medizin (ÖGKM – www.oegkm.net) Kindern helfen, leichter ihren „Flug“ in ein erfülltes Leben anzutreten.



Die Kunsttherapie als eine psychodynamische Therapieform kann mit ihrem ganzheitlichen Ansatz die psychomotorischen, kognitiven, sprachlichen und psychosozialen Bereiche ansprechen und dabei Herzenswünsche und Herzenthemen sichtbar und begreifbar machen. Sie verfolgt das Ziel, Ressourcen zu aktivieren und den Betroffenen die Möglichkeit zu geben, psychische Inhalte symbolisch darzustellen, Gefühle auszudrücken und zu integrieren. Dies dient der Bewältigung von überfordernden Situationen, wie sie etwa durch den Verlust eines Teiles der Gesundheit und der Trauer darüber entstehen können, zur Stressbewältigung bzw. Burn-Out-Prophylaxe.

Dabei stehen meist bildnerische Tätigkeiten im Mittelpunkt, wie Fotografieren, Malen, Zeichnen und Töpfern.

Die ersten Projekte **heARTs** (Kinder und Jugendliche nach einer Herzoperation) und **diARTbetes** (Kinder und Jugendliche mit insulinpflichtigem Typ-1-Diabetes) haben bereits begonnen. Eine erfahrene Kunsttherapeutin wird über 25 Wochen einen kostenlosen, offenen Kurs abhalten, während dessen die Kinder mittels künstlerischen Gestaltens spielerisch lernen werden, sich für schwierige Alltagssituationen zu wappnen.

Die KUKI-Initiative konnte dank einiger Sponsoren initiiert werden. Allerdings ist eine Weiterführung und eventuelle Ausweitung nur durch Beteiligung weiterer Sponsoren und Privatspender möglich.

Die ÖGKM-Mitglieder stellen für diesen Zweck auch eigene Kunstwerke zur Verfügung. Die Einnahmen aus deren Verkauf fließen ebenfalls in das KUKI-Projekt.

Weitere Informationen:
www.oegkm.net/kuki

Unterstützende Spenden erbeten an:
IBAN AT20 2011 1827 4316 6202

Sanofi Online Services

Jetzt neu: Online Kongress-Nachberichte

Mit den themenspezifischen Kongress-Nachlesen keine Neuigkeiten und Informationen mehr verpassen

Kennen Sie die Website www.thromboseportal.eu? Sie bietet sowohl für Patienten, Apotheker als auch Ärzte unterschiedliche Informationen, Tipps, Materialien und wissenschaftliche Inhalte. Speziell der Ärztebereich bietet umfassende Informationen zu Studiendaten, Prophylaxe- und Therapieansätzen, aktuellen Leitlinien, Materialien für Patienten und den nun neuen Bereich, der Nachberichte von für Sie interessanten Kongressen enthält.

Dieser wurde für Sie entwickelt, um schriftliche Vortrags-Zusammenfassungen und -Videos unterschiedlicher nationaler und internationaler Kongresse zur Verfügung zu stellen. Die Berichte werden unter anderem in Zusammenarbeit mit medizinischen Fachjournalisten erstellt und stellen damit eine hochqualitative, neutrale Informationsquelle dar. Abrufbar von zu Hause, unterwegs, von Computer oder Smartphone – wann immer Sie Zeit und Lust dazu haben.

Wenn Sie wollen, können Sie auch den Zusatzservice der „Thrombose News“ nutzen. Damit werden Sie schriftlich über neue Inhalte, Daten und Service-materialien informiert und verpassen keine Neuigkeiten.



[Jetzt lesen](#)

Weitere Informationen:

sanofi-aventis GmbH, Österreich
Leonard-Bernstein-Straße 10
Vienna DC, A-1220 Wien
www.sanofi.at

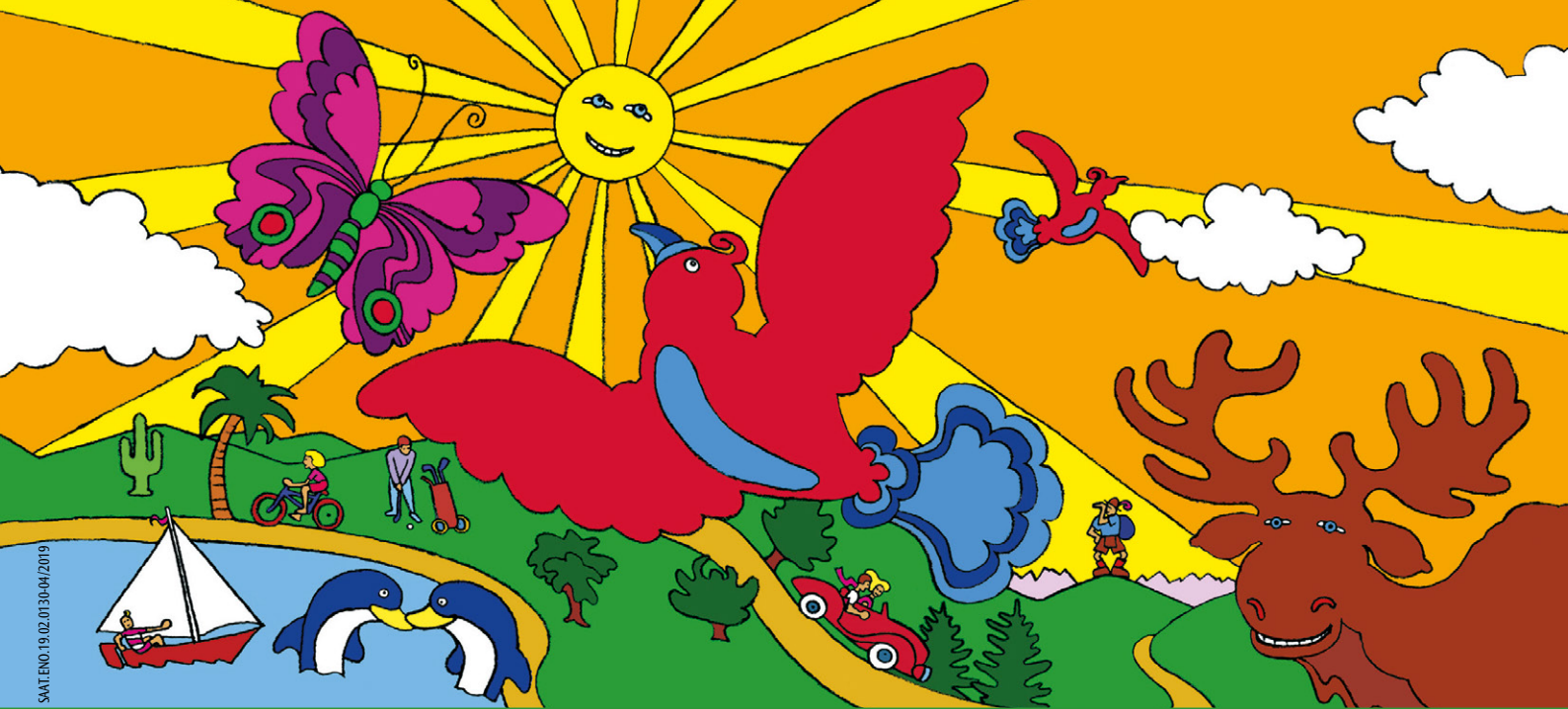
SAATEN.19.05.0314/05.2019

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

LOVENOX 2.000 IE (20 mg)/0,2 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. LOVENOX 4.000 IE (40 mg)/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. LOVENOX 6.000 IE (60 mg)/0,6 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. LOVENOX 8.000 IE (80 mg)/0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. LOVENOX 10.000 IE (100 mg)/1 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. LOVENOX 12.000 IE (120 mg)/0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. LOVENOX 15.000 IE (150 mg)/1 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. LOVENOX 30.000 IE (300 mg)/3 ml Injektionslösung in einer Durchstichflasche. LOVENOX 50.000 IE (500 mg)/5 ml Injektionslösung in einer Durchstichflasche. LOVENOX 100.000 IE (1000 mg)/10 ml Injektionslösung in einer Durchstichflasche. LOVENOX 10.000 IE (100 mg)/1 ml Injektionslösung in einer Ampulle. LOVENOX 10 x 4.000 IE (10 x 40 mg) Injektionslösung im Fertigpen. LOVENOX 10.000 IE (100 mg)/10 ml Injektionslösung in einer Durchstichflasche. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** LOVENOX 2.000 IE (20 mg)/0,2 ml / 4.000 IE (40 mg)/0,4 ml / 6.000 IE (60 mg)/0,6 ml / 8.000 IE (80 mg)/0,8 ml / 10.000 IE (100 mg)/1 ml / 12.000 IE (120 mg)/0,8 ml / 15.000 IE (150 mg)/1 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze: Jede Fertigspritze enthält Enoxaparin-Natrium 2.000/4.000/6.000/8.000/10.000/12.000/15.000 IE Anti-Xa-Aktivität (entsprechend 20/40/60/80/100/120/150 mg) in 0,2/0,4/0,6/0,8/1/0,8/1 ml Wasser für Injektionszwecke. LOVENOX 30.000 IE (300 mg)/3 ml / 50.000 IE (500 mg)/5 ml / 100.000 IE (1000 mg)/10 ml Injektionslösung in einer Durchstichflasche: Jede Durchstichflasche enthält Enoxaparin-Natrium 30.000 IE / 50.000 IE / 100.000 IE Anti-Xa-Aktivität (entsprechend 300 mg / 500 mg / 1000 mg) + 45 mg / 75 mg / 150 mg Benzylalkohol in 3 ml / 5 ml / 10 ml Wasser für Injektionszwecke. LOVENOX 10.000 IE (100 mg)/1 ml Injektionslösung in einer Ampulle: Jede Ampulle enthält Enoxaparin-Natrium 10.000 IE Anti-Xa-Aktivität (entsprechend 100 mg) in 1 ml Wasser für Injektionszwecke. LOVENOX 10 x 4.000 IE (10 x 40 mg) Injektionslösung im Fertigpen: Ein 3,0 ml Fertigpen enthält Enoxaparin-Natrium 40.000 IE Anti-Xa-Aktivität (entsprechend 400 mg), dies entspricht 10 Einzeldosen von 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium + 45 mg Benzylalkohol in 3,0 ml Wasser für Injektionszwecke. LOVENOX 10.000 IE (100 mg)/10 ml Injektionslösung in einer Durchstichflasche: Eine Durchstichflasche enthält Enoxaparin-Natrium 10.000 IE Anti-Xa-Aktivität (entsprechend 100 mg) in 10 ml Wasser für Injektionszwecke. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Wasser für Injektionszwecke. Enoxaparin-Natrium ist eine biologische Substanz, hergestellt mithilfe einer alkalischen Depolymerisation von Heparin-Benzylester aus der Darmschleimhaut vom Schwein. **Zusätzlich für LOVENOX 30.000 IE (300 mg)/3 ml / 50.000 IE (500 mg)/5 ml / 100.000 IE (1000 mg)/10 ml Injektionslösung in einer Durchstichflasche und LOVENOX 10 x 4.000 IE (10 x 40 mg) Injektionslösung im Fertigpen:** Benzylalkohol. **Zusätzlich für LOVENOX 10.000 IE (100 mg)/10 ml Injektionslösung in einer Durchstichflasche:** Natriumchlorid. **Anwendungsgebiete:** LOVENOX 2.000 IE (20 mg)/0,2 ml / 4.000 IE (40 mg)/0,4 ml / 6.000 IE (60 mg)/0,6 ml / 8.000 IE (80 mg)/0,8 ml / 10.000 IE (100 mg)/1 ml / 12.000 IE (120 mg)/0,8 ml / 15.000 IE (150 mg)/1 ml, LOVENOX 30.000 IE (300 mg)/3 ml / 50.000 IE (500 mg)/5 ml / 100.000 IE (1000 mg)/10 ml Injektionslösung in einer Durchstichflasche, LOVENOX 10.000 IE (100 mg)/1 ml Injektionslösung in einer Ampulle: LOVENOX wird angewendet bei Erwachsenen zur: Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen bei chirurgischen Patienten mit mäßigem und hohem Risiko, insbesondere bei Patienten, die sich einer orthopädischen, allgemein chirurgischen oder Tumoreroperation unterziehen; Prophylaxe einer venösen thromboembolischen Erkrankung bei internistischen Patienten mit einer akuten Erkrankung (wie z.B. akutes Herzversagen, Ateminsuffizienz, schwerer Infektionen sowie rheumatischer Erkrankungen) und eingeschränkter Mobilität mit erhöhtem Risiko für eine venöse Thromboembolie; Therapie tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) unter Ausschluss einer Lungenembolie, die voraussichtlich einer Thrombolysetherapie oder Operation bedarf; Vorbeugung von Blutgerinnseln im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse; Akutes Koronarsyndrom: - Therapie der instabilen Angina pectoris und des Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes (NSTEMI) in Kombination mit oraler Gabe von Acetylsalicylsäure, -Therapie des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes (STEMI) einschließlich bei Patienten, die medikamentös oder zunächst medikamentös mit nachfolgender perkutaner Koronarintervention (PCI) versorgt werden. LOVENOX 10.000 IE (100 mg)/10 ml Injektionslösung in einer Durchstichflasche: Vorbeugung von Blutgerinnseln im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse. LOVENOX 10 x 4.000 IE (10 x 40 mg) Injektionslösung im Fertigpen: LOVENOX wird angewendet bei Erwachsenen zur: Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen bei chirurgischen Patienten mit mäßigem und hohem Risiko, insbesondere bei Patienten, die sich einer orthopädischen, allgemein chirurgischen oder Tumoreroperation unterziehen; Prophylaxe einer venösen thromboembolischen Erkrankung bei internistischen Patienten mit einer akuten Erkrankung (wie z.B. akutes Herzversagen, Ateminsuffizienz, schwerer Infektionen sowie rheumatischer Erkrankungen) und eingeschränkter Mobilität mit erhöhtem Risiko für eine venöse Thromboembolie; Therapie tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) unter Ausschluss einer Lungenembolie, die voraussichtlich einer Thrombolysetherapie oder Operation bedarf; Akutes Koronarsyndrom: - Therapie der instabilen Angina pectoris und des Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes (NSTEMI) in Kombination mit oraler Gabe von Acetylsalicylsäure, -Therapie des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes (STEMI) einschließlich bei Patienten, die medikamentös oder zunächst medikamentös mit nachfolgender perkutaner Koronarintervention (PCI) versorgt werden. **Gegenanzeigen:** Enoxaparin-Natrium darf nicht angewendet werden bei: Überempfindlichkeit gegen Enoxaparin-Natrium, Heparin oder Heparinderivate, einschließlich anderer niedermolekularer Heparine (NMH), oder einen der sonstigen Bestandteile; Vorgeschichte einer allergisch bedingten heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT), die entweder innerhalb der letzten 100 Tage aufgetreten ist oder beim Nachweis zirkulierender Antikörper; akuter, klinisch relevanter Blutung und Zuständen mit hohem Blutungsrisiko, einschließlich kürzlich aufgetretenem hämorrhagischen Schlaganfall, Magen- oder Darmulzera, maligner Neoplasie mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich zurückliegenden Operationen am Gehirn, der Wirbelsäule oder dem Auge, bekannten oder vermuteten Ösophagusvarizen, arteriovenösen Missbildungen, Vaskuläraneurysmen oder schweren intraspinalen oder intrazerebralen vaskulären Anomalien; Peridural-/Spinalanästhesien oder lokal-regionalen Anästhesien, wenn Enoxaparin-Natrium in den letzten 24 Stunden in therapeutischen Dosen angewendet wurde. **Zusätzlich für LOVENOX 30.000 IE (300 mg)/3 ml / 50.000 IE (500 mg)/5 ml / 100.000 IE (1000 mg)/10 ml Injektionslösung in einer Durchstichflasche und LOVENOX 10 x 4.000 IE (10 x 40 mg) Injektionslösung im Fertigpen:** Überempfindlichkeit gegen Benzylalkohol; Wegen des Gehaltes an Benzylalkohol darf Enoxaparin-Natrium in Mehrfachdosis-Durchstichflaschen nicht bei Frühgeborenen oder Neugeborenen angewendet werden. **Zulassungsinhaber:** sanofi-aventis, Wien **Rezeptpflicht / Apothekepflicht:** Rezept- und apothekepflichtig **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antithrombotische Mittel, Heparingruppe (ATC-Code B01AB05) **Stand der Information:** April 2018.

Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie ggf. Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

all you need is LOVENOX®



SAATEN 19.02.0130-04/2019

THROMBOSEPROPHYLAXE* MIT LOVENOX® FREI VERSCHREIBBAR AUS DER GRÜNEN BOX



- Das Antithrombotikum mit langjähriger Erfahrung
- Mehr als 20.000 wissenschaftliche Publikationen**
- Hohe Liefersicherheit
- Online Service unter www.thromboseportal.eu
- Einziges NMH mit einem Pen als Alternative zur Fertigspritze
- Anwenderfreundliche Wirkstoffangabe in mg und in IE:
kein Umrechnen notwendig

Erleichtert Ihren Alltag – seit 30 Jahren.

* LOVENOX 2.000 IE (20 mg)/0,2 ml Injektionslösung
in einer Fertigspritze, LOVENOX 4.000 IE (40 mg)/
0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

** Embase Datenbank online, Stand 01.05.2017
Fachkurzinformation siehe Seite 31

SANOFI 


LOVENOX®
Erfahrung macht sicher.