

Zeitschrift für Gefäßmedizin

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



Interdisziplinäre Gerinnungsrunde Steiermark



www.grazergerinnung.at

Grazer Gerinnungstage

17. Sailersymposium

für Innere Medizin und Laboratoriumsmedizin

mit Workshops

der Vereinigung der Primärärzte und ärztlichen Direktoren des Landes Steiermark

in Zusammenarbeit mit der

Österreichischen Gesellschaft für Internistische Angiologie

Österr. Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie

Interdisziplinäre Gerinnungsrunde Steiermark

23. und 24. Juni 2022

Medizinische Universität Graz

Lipidmanagement bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit

B. Rabensteiner, G. Seinost, H. Sourij

Vibroacoustic impact effect of singing bowls over the cardiovascular system work

V. O. Oguy, E. Bykov, E. Litvichenko

RUBRIKEN

News-Screen

Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für
Internistische Angiologie (ÖGIA)

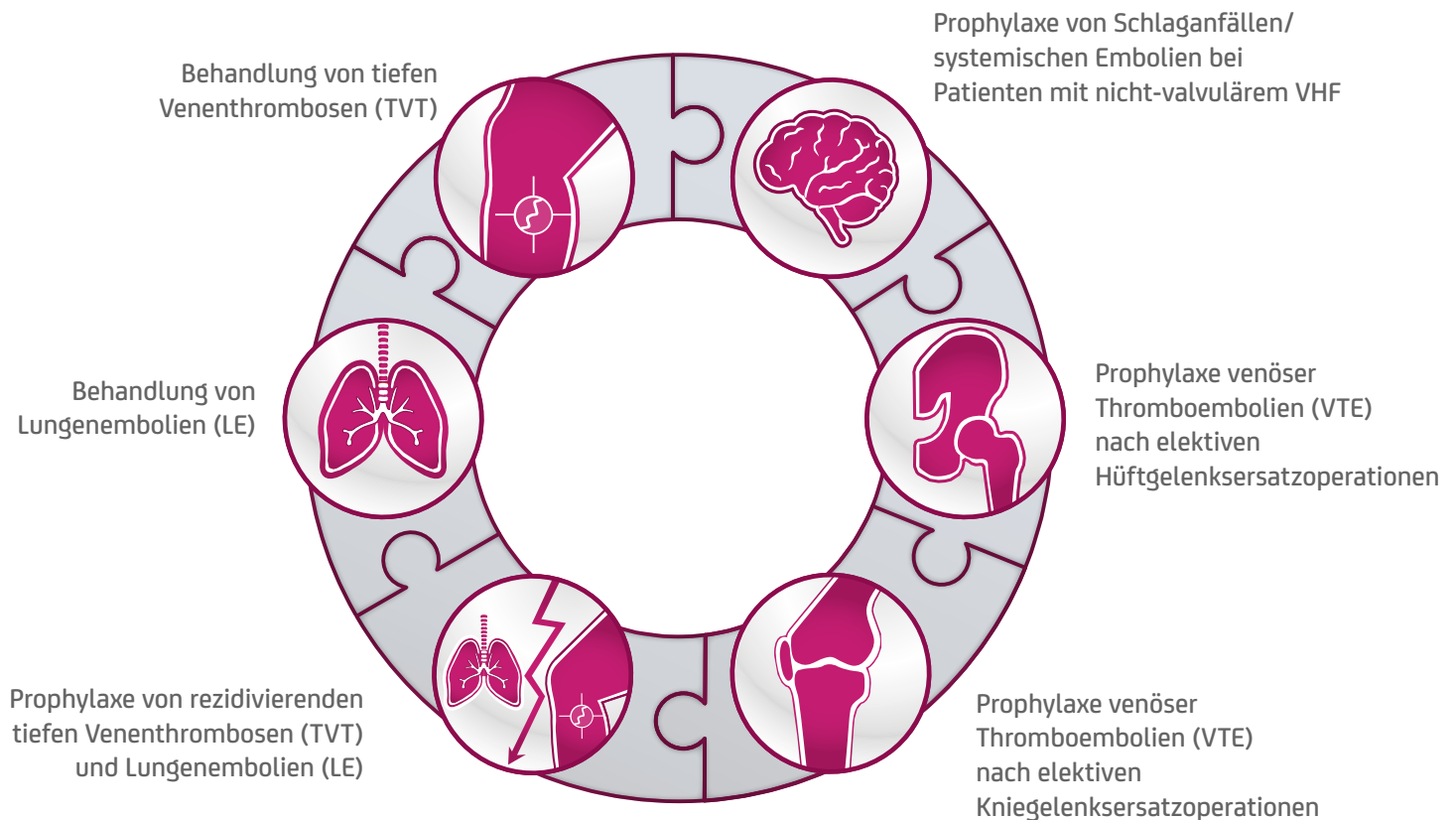


www.kup.at/gefaessmedizin

Indexed in
EMBASE/COMPENDEX/GEOTitles/SCOPUS

ELIQUIS®:

Überzeugt in 6 Indikationen



ELIQUIS®: Gut dokumentiertes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil[#] in allen Indikationen*

VHF = nicht-valvuläres Vorhofflimmern TVT = Tiefe Venenthrombose LE = Lungenembolie VTE = Venöse Thromboembolie

[#] Blutungsendpunkte der jeweiligen Zulassungsstudie

* **ELIQUIS® (Apixaban): Ein oraler direkter Faktor-Xa-Inhibitor**, angezeigt zur:

- Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF) mit einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahre, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse $\geq$ II).
- Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.
- Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse unter Apixaban aus den vier Phase III Studien waren Blutungen, Kontusion, Epistaxis und Hämatome.

Literaturangabe: ELIQUIS® (Apixaban) Fachinformation in der aktuellen Fassung.

432-AT-2100013, 02/2021; PP-EU-AUT-0684/02.2021

Bristol Myers Squibb GesmbH, Wien, www.bms.com/at & Pfizer Corporation Austria GmbH, Wien, www.pfizer.at

www.eliquis.at

Fachkurzinformation siehe Seite 18

Eliquis®
Apixaban



Bristol Myers Squibb™



- 4 Brief der Herausgeber**
M. Brodmann, T. Gary
- 5 Lipidmanagement bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit**
B. Rabensteiner, G. Seinost, H. Sourij
- 9 Vibroacoustic impact effect of singing bowls over the cardiovascular system work**
V. O. Ogy, E. Bykov, E. Litvichenko

Rubriken

- 16 News-Screen**
- 19 Hinweise für Autoren**

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

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: Bis zu 4x im Jahr

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 Beitrages
zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Au-
tor alle Rechte, insbesondere das Recht der weite-
ren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken
mithilfe fotomechanischer oder anderer Verfah-
ren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen
einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urhe-
berrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht
ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen
ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustim-
mung des Verlages. Dies gilt insbesondere für
Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzun-
gen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung
und Verarbeitung in elektronischen Systemen.
Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag,
Funk- und Fernsehsendungen, in Magnetton-
verfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vor-
behalten.

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
Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrach-
ten 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-
geforderte eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Les-
barkeit der Beiträge wird bei Personenbe-
zeichnungen in der Regel die männliche Form
verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche
und männliche Personen gemeint.

Brief der Herausgeber



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



Assoz.-Prof. PD
Dr. Th. Gary

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Am Beginn dieser Ausgabe steht diesmal ein Übersichtsartikel von einer Autorengruppe der Universitätsklinik für Innere Medizin der Abteilungen Endokrinologie und Angiologie mit dem korrespondierenden Autor Univ. Prof. PD. Dr. Harald **Sourij** zum Thema „Lipidmanagement bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit“.

Im Anschluss präsentiert Victor O. **Oguy** von der Ural State University aus Russland seine Forschungsarbeit zum Thema „Vibroacoustic impact effect of singing bowls on the cardiovascular system work“.

Abgerundet wird unser Heft wie immer vom News-Screen von PD Dr. Sabine **Steiner** von der Klinik und Poliklinik für Angiologie vom Universitätsklinikum Leipzig.

Wir wünschen allen Kollegen und Kolleginnen eine gute Zeit und sagen wie schon seit über 2 Jahren „Stay safe and healthy!“.

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

Lipidmanagement bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit

B. Rabensteiner^{1,2}, G. Seinost³, H. Sourij^{2,4}

Kurzfassung: Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit haben ein deutlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Eine adäquate Lipidtherapie ist ein wesentlicher Bestandteil des kardiovaskulären Risikofaktormanagements in diesem Patientenkollektiv.

Diese Arbeit gibt einen Überblick über aktuelle LDL-Cholesterin-Zielwerte in diesem Kollektiv sowie einen Überblick über Therapieoptionen und Behandlungsalgorithmen bei Patienten mit PAVK.

Schlüsselwörter: periphere arterielle Verschlusskrankheit, Lipidtherapie, LDL-Cholesterin

Abstract: Lipid lowering treatment in peripheral artery disease. People with established peripheral artery disease face an increased risk for future cardiovascular events. Lipid lowering treatment represents an essential part of the cardiovascular risk factor management in this patient group.

This article aims to provide an overview on the current LDL-cholesterol treatment targets, available treatment options and recommended treatment algorithms in people with peripheral artery disease. **Z Gefäßmed 2022; 19 (1): 5–8.**

Key words: peripheral artery disease, lipid therapy, LDL-cholesterol

■ Einleitung

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) stellt eine chronische Erkrankung mit atherosklerotischer Plaquebildung, Stenosen oder Verschlüssen in den beinversorgenden arteriellen Gefäßen dar. Die PAVK stellt die dritthäufigste Ursache für atherosklerotische Morbidität dar [1]. Es zeigt sich sowohl bei Frauen und Männern ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Prävalenz der PAVK und dem Alter: In der Altersgruppe 45–49 Jahre liegt die Prävalenz bei Frauen bei 5,28 % (95%-CI 3,38–8,17 %) und bei 5,44 % (3,41–8,49) bei Männern, während die Häufigkeiten bei 18,38 % (11,16–28,76 %) bzw. 18,83 % (12,03–28,25 %) in der Altersgruppe 59–85 Jahre liegt [1].

Wie auch bei anderen atherosklerotischen Erkrankungen weisen Menschen mit PAVK ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf. Eine rezente Studie zeigte eine Inzidenz von 22 % für MACE-Ereignisse (Herzinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod) innerhalb von 2 Jahren bei Patienten mit PAVK oder abdominellen Aortenaneurysmen [2]. In der FOURIER-Studie war die Ereignisrate in der Placebogruppe bei jenen mit bekannter PAVK 18,9 % im Vergleich zu 12,1 % in der Placebogruppe jener, die keine PAVK hatten [3]. Wie aus eigenen Daten bei Menschen mit Diabetes mellitus bekannt, stellt die PAVK nicht nur einen Risikofaktor für Amputationen dar, sondern ist auch mit einer erhöhten Mortalität nach Amputationen assoziiert [4, 5].

■ Hypercholesterinämie als Risikofaktor

Als wesentliche Risikofaktoren für das Auftreten einer PAVK finden sich neben dem Alter das Rauchen, gefolgt von Diabetes mellitus, Hypertonie und Hypercholesterinämie [1]. Studien zu

familiärer Hypercholesterinämie zeigen, dass ein über längere Zeit erhöhtes LDL-Cholesterin (LDL-C) mit einem erhöhten Risiko für PAVK, aber auch für koronare Herzkrankheit einhergeht [6]. Ebenso wurde ein niedriges HDL-Cholesterin mit dem Auftreten einer PAVK assoziiert [7].

Interventionsstudien haben in PAVK-Subgruppen gezeigt, dass die LDL-C-Reduktion sowohl mit Statinen als auch mit PCSK9-Hemmern zu einer Reduktion von ischämischen Ereignissen in diesem Kollektiv führt [3, 8]. Ein systematisches Review von 18 Studien bzw. 10.000 Patienten zeigte, dass durch eine lipidsenkende Therapie zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse reduziert werden können (OR 0,74; 95%-CI 0,55–0,98), eine Reduktion, die in erster Linie durch weniger koronare Ereignisse erreicht wurde [9]. Die Senkung der Mortalität erreichte in dieser Meta-Analyse keine statistische Signifikanz (OR 0,86; 95%-CI 0,49–1,50).

Neben Statinstudien wurde auch in der PCSK-9-Hemmerstudie FOURIER in der Subgruppe jener mit PAVK eine signifikante Reduktion des primären Endpunktes unter Evolocumab gezeigt (HR 0,79; 95%-CI 0,66–0,94). Auch die absolute Risikoreduktion für den primären Endpunkt fiel in der PAVK-Gruppe mit 3,5 % deutlich ausgeprägter aus als in der Nicht-PAVK-Gruppe (1,4 %) [3].

■ ESC/EAS-Leitlinie zur Lipidtherapie

Personen mit PAVK werden entsprechend der ESC/EAS-Leitlinie 2019 [10] zum Management der Dyslipidämie, wie auch alle anderen atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen, zur Gruppe der Personen mit „very high cardiovascular risk“ gezählt (Tab. 1). Für diese Gruppe wird als Therapieziel eine zumindest 50%-Reduktion des LDL-C sowie ein Zielwert von < 55 mg/dl empfohlen. Für jene Personen mit einer atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung, die innerhalb von 2 Jahren ein kardiovaskuläres Rezidivereignis erleiden, sollte ein LDL-C-Therapieziel bei < 40 mg/dl erwogen werden [10].

Für PAVK-Patienten wird die Empfehlung ausgegeben, die Therapieziele mit einer maximal tolerierten Statintherapie, auch unter Hinzugabe von Ezetimib oder eines PCSK-Hem-

Eingelangt am 5. Jänner 2022, angenommen am 10. Jänner 2022

Aus dem ¹LKH Wolfsberg, der ²Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Medizinische Universität Graz, der ³Klinischen Abteilung für Angiologie, Medizinische Universität Graz und dem ⁴Trials Unit für Interdisziplinäre Metabolische Medizin

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. PD. Dr. med. univ. Harald Sourij, MBA, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Trials Unit für Interdisziplinäre Metabolische Medizin, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15; E-Mail: ha.sourij@medunigraz.at

Tabelle 1: Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko. Erstellt nach [10].

- Manifeste atherosklerotische, kardiovaskuläre Erkrankung (klinisch oder mittels Bildgebung)
 - Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris
 - Koronare Revaskularisation
 - Schlaganfall und transiente ischämische Attacke
 - Periphere arterielle Verschlusskrankheit
 - Signifikante Plaques in der Koronarangiographie oder im Cardiac-CT oder im Karotisultraschall
- Diabetes mellitus mit etablierter kardiovaskulärer Erkrankung
- Diabetes mellitus mit Zielorganschaden (Albuminurie, Retinopathie, Neuropathie)
- Diabetes mellitus mit ≥ 3 Risikofaktoren (Alter $\rightarrow$ Männer ≥ 50 Jahre, Frauen ≥ 60 Jahre, Rauchen, Adipositas, arterielle Hypertonie)
- Typ-1-Diabetes mit früher Manifestation und > 20 Jahren Laufdauer
- CKD (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²)
- Familiäre Hypercholesterinämie mit atherosklerotischer, kardiovaskulärer Erkrankung oder einem zusätzlichen Risikofaktor
- 10-Jahres-Risiko für tödliche kardiovaskuläre Erkrankung $\geq 10\%$ (SCORE)

Therapieziel:

LDL-Cholesterin-Reduktion $\geq 50\%$ des Ausgangswertes UND ein LDL-Cholesterin-Ziel < 55 mg/dl.

mers, anzupeilen. Auch das in den letzten Monaten hinzugekommene Inclisiran und die Bempedoinsäure stellen nun neue, zusätzliche Therapieoptionen am Weg zur Zielwerterreichung dar.

■ Aktueller Status der Zielwerterreichung

Eine rezente Analyse aus einer amerikanischen Gesundheitsdatenbank befasste sich mit der Verwendung von lipidsenkenden Medikamenten und der Zielwerterreichung in einem Datensatz von über 250.000 Personen mit PAVK aus den Jahren 2014–2018 [11]. 20,5 % waren am Beginn der Untersuchung auf einer lipidsenkenden Therapie mit hoher Intensität (hochpotentes Statin, Statin mit Ezetimib oder PCSK9-Hemmer), 39,5 % auf einer Therapie mit niedriger Intensität (andere Lipidregime) eingestellt und 40 % hatten keine lipidsenkende Therapie. Während der 18-monatigen Follow-up-Phase erhöhte sich der Prozentsatz jener mit der lipidsenkenden Therapie hoher Intensität auf 41 %, wenn die Patienten ein signifikantes Extremitätenereignis (Major-Amputation oder akute Extremitätenischämie) hatten, und auf 55 %, wenn ein Myokardinfarkt oder ein ischämischer Insult aufgetreten war. Das mediane LDL-C lag zu Baseline bei 91 mg/dl und im Falle eines signifikanten Extremitätenereignisses bei 80 mg/dl [11].

Wie in dieser Studie ist es auch schon davor aufgefallen, dass Patienten mit PAVK im Vergleich zu Patienten mit vorbestehender koronarer oder zerebrovaskulärer Erkrankung seltener mit Statinen behandelt werden [12].

■ Pharmakologische Therapieoptionen

Statine

Statine reduzieren die Cholesterinsynthese in der Leber, indem sie das Enzym HMG-CoA-Reduktase hemmen. Die Senkung des intrazellulären Cholesterins hat eine erhöhte LDL-Rezeptor-Expression an der Oberfläche der Hepatozyten zur Folge, was wiederum zu einer erhöhten Aufnahme von LDL aus dem Blut und zu einer verringerten LDL-Plasmakonzentration führt.

Ein hochintensives Therapieregime ist definiert als jene Statintherapie, welche das LDL-Cholesterin um $\geq 50\%$ reduziert. Die Therapie mit moderater Intensität ist definiert als die Dosis, welche das LDL-Cholesterin um 30–50 % reduziert, jedoch ist eine interindividuelle Variation der LDL-Cholesterin-Reduktion gegeben [10]. Statine reduzieren den Triglycerid-Spiegel um ca. 10–20 % [13].

Während sogenannte Statin-assoziierte Muskelsymptome bei 10–15 % der Personen auftreten, die mit Statinen behandelt werden und sich in der Regel als Muskelschmerzen manifestieren, ist die Rhabdomyolyse (CK-Erhöhung von mehr als 10xULN) zwar eine schwere Nebenwirkung, die jedoch nur sehr selten auftritt (1–3 Fälle/100.000 Patientenjahre) [14]. Wenn eine Statinbehandlung in normalen Tagesdosen aufgrund von Muskelschmerzen nicht möglich ist, sollte gerade bei Hochrisikopatienten eine alternative Dosierung, wie zum Beispiel jeden zweiten Tag oder 2x pro Woche, in Erwägung gezogen werden.

Es wurde in randomisierten, klinischen Studien auch ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Diabetes mellitus unter Statintherapien gezeigt [15], wobei der Vorteil hinsichtlich der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse gegenüber der geringen Risikoerhöhung für Diabetes mellitus deutlich überwiegt und Statine aus dieser Überlegung Patienten mit atherosklerotischen Erkrankungen nicht vorenthalten werden sollten [16].

Cholesterinabsorptionshemmer

Ezetimib reduziert die Aufnahme des über die Nahrung zugeführten (exogenen) Cholesterins ebenso wie des über die Galle ausgeschiedenen (endogenen) Cholesterins. Die LDL-senkende Wirkung von Ezetimib liegt bei 15–22 % [17]. Diese Substanz weist eine gute Verträglichkeit auf und sollte als Zweitlinientherapie zum Einsatz kommen, entweder zusätzlich zu Statinen, wenn das Therapieziel nicht erreicht wird, oder wenn eine Statin-Unverträglichkeit besteht.

Proteinkonvertase-Subtilisin/Kexin-Typ-9-(PCSK9-) Inhibitoren

Bei den zugelassenen und in Österreich zur Verfügung stehenden Vertretern dieser Substanzklasse handelt es sich um zwei vollhumane Antikörper: Alirocumab und Evolocumab. Das Enzym PCSK9 reguliert den LDL-Rezeptor, wobei erhöhte PCSK9-Konzentrationen zu einem vermehrten LDL-Rezeptor-Abbau und damit erhöhten LDL-Cholesterin-Spiegeln in der Zirkulation führen [18]. Der Wirkmechanismus der PCSK9-Hemmer beruht auf einer Verringerung des Plasmaspiegels von PCSK9, was zu einer vermehrten Verfügbarkeit des LDL-Rezeptors an der Zelloberfläche führt, sowie zu einer nachfolgenden Reduktion der LDL-Cholesterin-Serumkonzentration [19].

Im Durchschnitt senken PCSK9-Inhibitoren den LDL-Cholesterin-Spiegel um ca. 60 %, wobei eine zusätzliche Statintherapie zu einer ausgeprägteren Wirkung dieser Antikörpertherapie führt [20].

PCSK9-Inhibitoren werden subkutan injiziert (alle zwei Wochen), zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören Juckreiz und Rötung an der Injektionsstelle.

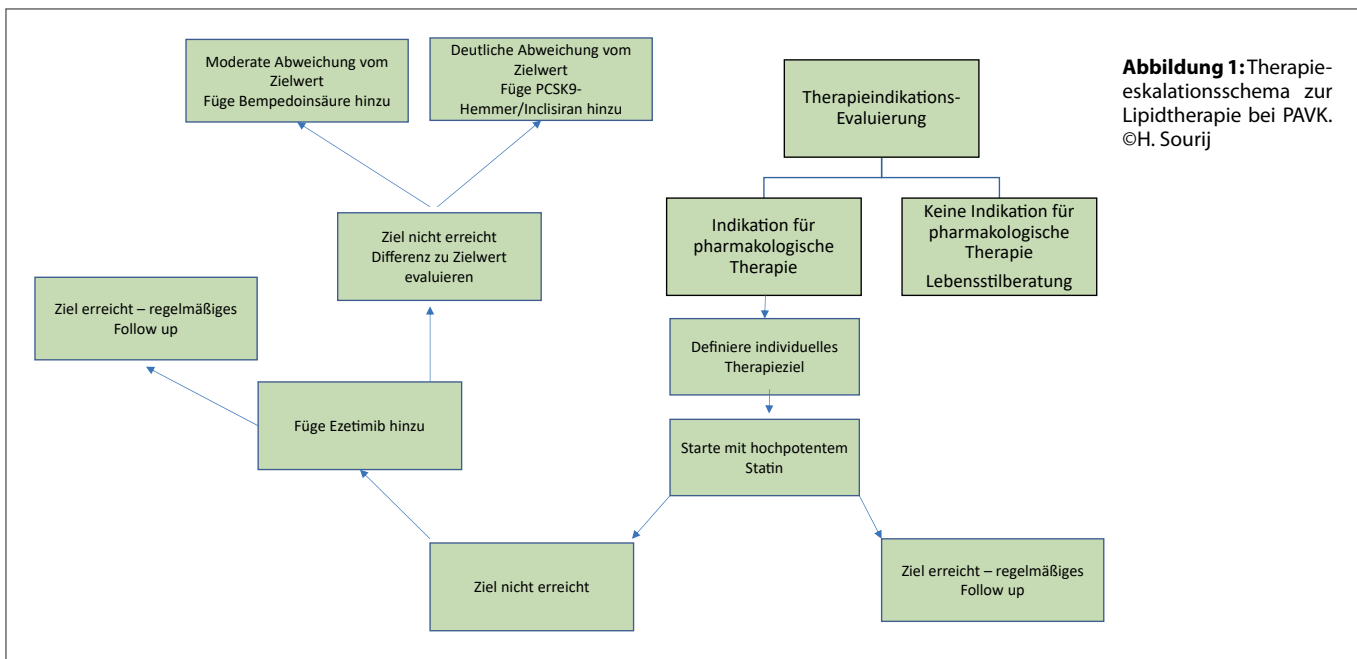


Abbildung 1: Therapie- eskalationsschema zur Lipidtherapie bei PAVK. ©H. Sourij

Inclisiran

Inclisiran ist ein über RNA-Interferenz wirksamer Cholesterinsenker. Zielstruktur von Inclisiran ist die mRNA für PCSK9 in Hepatozyten, wo Inclisiran die Translation von mRNA für PCSK9 und dadurch den PCSK9-vermittelten Abbau hepatischer LDL-C-Rezeptoren hemmt. Durch die vermehrte Aufnahme von LDL-Cholesterin in die Leber wird der Plasma-LDL-Cholesterinspiegel gesenkt [21].

Inclisiran wird als einzelne subkutane Injektion zu Behandlungsbeginn, dann nach drei Monaten und anschließend alle sechs Monate verabreicht.

Inclisiran zeigte in den Zulassungsstudien im Vergleich zu Placebo eine LDL-Cholesterin-Senkung um etwa 50 % [22]. Die kardiovaskuläre Endpunktstudie ORION-4 ist aktuell in der Rekrutierungsphase.

Bempedoinsäure

Bempedoinsäure wird als Prodrug in der Leber durch die langkettige Acyl-CoA-Synthetase-1 aktiviert und hat daher eine

primär leberspezifische Wirkung. Im Skelettmuskel kommt dieses Isoenzym nicht vor, sodass es unter Anwendung von Bempedoinsäure auch nicht zu den unter Statinen möglichen Muskelschmerzen kommt. Als wichtigste Nebenwirkung ist eine moderate Harnsäuresteigerung zu nennen. Die LDL-Cholesterin-Senkung unter dieser Substanz liegt bei etwa 15–25 %, je nach vorbestehender Therapie [23]. Die Daten der CLEAR-Outcome-Studie sollten Ende 2022 zur Verfügung stehen.

Somit ergibt sich aus den verfügbaren Daten zu den einzelnen Gruppen das Therapieeskalationsschema zur Zielwert-erreichung bei Patienten mit PAVK, wie in Abbildung 1 dargestellt.

■ Interessenkonflikt

HS: Sprecher- oder Beraterhonorare von Amgen, Astra Zeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, Kapsch BusinessCom, MSD, NovoNordisk, Novartis, Sanofi.

BR, GS: Keiner.

Literatur:

1. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013; 382: 1329–40.
2. Thomas Manapurathe D, Moxon JV, Krishna SM, et al. Cohort study examining the association between blood pressure and cardiovascular events in patients with peripheral artery disease. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e010748.
3. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: Insights from the FOURIER trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation* 2018; 137: 338–50.
4. Aziz F, Reichardt B, Sourij C, et al. Epidemiology of major lower extremity amputations in individuals with diabetes in Austria, 2014–2017: A retrospective analysis of health insurance database. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 170: 108477.
5. Mader JK, Haas W, Aberer F, et al. Patients with healed diabetic foot ulcer represent a cohort at highest risk for future fatal events. *Sci Rep* 2019; 9: 10325.
6. Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, et al. Coronary heart disease, peripheral arterial disease, and stroke in familial hypercholesterolaemia: Insights from the SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolaemia Cohort Study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016; 36: 2004–10.
7. Martinez-Aguilar E, Orbe J, Fernández-Montero A, et al. Reduced high-density lipoprotein cholesterol: A valuable, independent prognostic marker in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2017; 66: 1527–33.
8. Group HPC. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg* 2007; 45: 645–654.
9. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, et al. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 (4): CD000123.
10. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111–88.
11. Hess CN, Patel MR, Bauersachs RM, et al. Safety and effectiveness of paclitaxel drug-coated devices in peripheral artery revascularization: Insights from VOYAGER PAD. *J Am Coll Cardiol* 2021;78: 1768–78.
12. Bethel MA, Green JB, Milton J, et al. Regional, age and sex differences in baseline characteristics of patients enrolled in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS). *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 395–402.
13. Reiner Z. Managing the residual cardiovascular disease risk associated with HDL-cholesterol and triglycerides in statin-treated patients: a clinical update. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23: 799–807.
14. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006; 97(8A): 52C–60C.
15. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735–42.

16. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016; 388: 2532–61.
17. Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag* 2012; 8: 415–27.
18. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003; 34: 154–6.
19. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014; 54: 273–93.
20. Pasta A, Cremonini AL, Pisciotta L, et al. PCSK9 inhibitors for treating hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother* 2020; 21: 353–63.
21. Dyrbuś K, Gąsior M, Penson P, et al. Inclisiran – New hope in the management of lipid disorders? *J Clin Lipidol* 2020; 14: 16–27.
22. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of Inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2020; 382: 1507–19.
23. Banach M, Duell PB, Gotto AM, et al. Association of bempedoic acid administration with atherogenic lipid levels in phase 3 randomized clinical trials of patients with hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol* 2020; 5: 1124–35.

Vibroacoustic impact effect of singing bowls over the cardiovascular system work

V. O. Oguy, E. Bykov, E. Litvichenko

Abstract: The paper presents a two-stage study result of the author's method of vibroacoustic massage using singing bowls application. The assessment of a single effect on the psychological state was carried out using three WAM scales (well-being, activity, mood), the Zung test (screening for depression), and the Spielberg-Khanin anxiety scale.

At the first stage, the effect of vibroacoustic massage single application over psycho-emotional characteristics was studied. At the second stage, 62 volunteers were divided into two groups. The first group underwent a vibroacoustic massage session according to the patented author's method. The second group received only acoustic exposure using only singing bowls. The study of the psycho-emotional sphere showed that after the vibroacoustic massage procedure the indicators of "well-being" and "activity" of the WAM test significantly improved. Differences in the Kerdo index were revealed in the dynamics, and in the first group, the changes were less significant than in the second one.

It was concluded that the vibroacoustic massage using singing bowls improves the psycho-emotional state, reduces the level of depression and anxiety, and increases parasympathetic (autonomic nervous system) activity.

Key words: vibroacoustic massage, psycho-emotional state, hemodynamics, adaptation, singing bowls

Kurzfassung: Vibroakustischer Effekt von Klangschalen auf das kardiovaskuläre System. Die Arbeit stellt ein zweistufiges Studienergebnis der Methode des Autors der vibroakustischen Massage unter Anwendung von Klangschalen vor. Die Bewertung einer Einzelwirkung auf die psychische Befindlichkeit erfolgte mit drei WAM-Skalen (Wohlbefinden, Aktivität, Stimmung), dem Zung-Test (Screening auf Depression) und der Spielberg-Khanin-Angstskala.

In der ersten Phase wurde die Wirkung der einmaligen Anwendung einer vibroakustischen Massage auf psychoemotionale Eigenschaften untersucht. In der zweiten Phase wurden 62 Freiwillige in zwei

Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe unterzog sich einer vibroakustischen Massagesitzung nach der patentierten Methode des Autors. Die zweite Gruppe erhielt nur eine akustische Exposition, wobei nur Klangschalen verwendet wurden. Die Untersuchung der psycho-emotionalen Sphäre zeigte, dass sich nach dem vibroakustischen Massageverfahren die Indikatoren „Wohlbefinden“ und „Aktivität“ des WAM-Tests signifikant verbesserten. Unterschiede im Kerdo-Index zeigten sich in der Dynamik, wobei in der ersten Gruppe die Veränderungen weniger signifikant waren als in der zweiten.

Es wurde der Schluss gezogen, dass die vibroakustische Massage mit Klangschalen den psycho-emotionalen Zustand verbessert, das Ausmaß von Depressionen und Angstzuständen reduziert und die Aktivität des Parasympathikus (autonomes Nervensystem) erhöht. **Z Gefäßmed 2022; 19 (1): 9–15.**

Schlüsselwörter: vibroakustische Massage, psycho-emotionaler Zustand, Hämodynamik, Anpassung, Klangschalen.

Abbreviations:

BFEC: blood flow efficiency coefficient

DBP: diastolic blood pressure

ECG: electrocardiography

HF: high-frequency

HR: heart rate

HRV: heart rate variability

LF: low frequency

OMV: oxygen minute volume

RMSSD: root mean square of successive differences

SBP: systolic

SD: standard deviation

TINN: triangular interpolation of NN interval histogram

VIK: Kerdo vegetative Index

VLF: very low frequency

WAM: well-being, activity, mood

■ Introduction

The beneficial effect of sound has been used for a long time by mankind in practice. Music therapy can have a corrective effect on a number of pathological conditions, including mental disorders and pain syndrome [1–4]. Researchers also note the positive effect of meditative states on some physiological parameters and learning ability [5, 6]. The combination of meditation and sound exposure can provide additional synergistic effects. Singing bowls use can be such an integrative influence variant. Experimental meditation with singing bowls ($n = 62$) led to a decrease in tension, anger, fatigue, depression, and an increase in spiritual well-being feeling ($p < 0.001$). For participants who had not previously practiced these methods, the effect was even greater [7]. Similar data on singing bowls effects on distress, anxiety, depression, fatigue, stress were obtained in another study [4]. This work also indicated the ability of exposure to Tibetan bowls to normalize blood pressure, heart rate, oxygen saturation in peripheral capillaries, cutaneous conduction, and restore alpha rhythms in a brain anterior frontal region.

Another study evaluated singing bowls effect versus relaxation on the back. The heart rate variability (HRV) parameters were used as assessment criteria, including heart rate (HR) and standard deviation of the RR interval (RMSSD), which correlates with parasympathetic activity. The singing bowls use resulted in significant reductions in stress index, heart rate and an increase in RMSSD, indicating improved adaptation processes [8].

Singing bowls were first used in the 5th century BC in the fire cult in the Himalayas. Later they were used in meditation and

Received June 14, 2021; accepted August 18, 2021

From the Department of Sports Medicine and Physical Rehabilitation, Ural State University of Physical Culture
Chelyabinsk, Russian Federation

Correspondence to: Victor O. Oguy, Department of Sports Medicine and Physical Rehabilitation, Ural State University of Physical Culture 454091, 1 Ordzhonikidze Str., Chelyabinsk, Russian Federation; e-mail: doktornn@yandex.ru

religious rituals. The exact composition of the Tibetan bowls is not regulated. Usually their alloy consists of bronze with inclusions of silver, zinc, iron, gold and nickel [9]. The Tibetan bowl is a standing bell, when struck a complex composition sound is formed. When the bowl is filled with water, ripples and surface waves are formed on its surface upon impact. If the impact is very strong, then the breakage of the waves creates droplets rising into the air. The vibrations frequency generated by the bowl depends on the material it is made of, and the shape of the waves generated depends on the bowl geometry [9].

The ability of singing bowls to generate wave effects in liquid upon singing bowl contact with the body, most likely, can determine their biological effect on cells, containing 70–80% water. Each physical system has its own resonant frequency. Resonance is defined as a phenomenon in which an oscillating system can absorb energy from an external source with certain efficiency at only one specific frequency. Bio-resonance produced by sound works on two levels: mechanical-acoustic and electromagnetic. Cells can also produce their own sound vibrations, the characteristics of which may be the result of gene expression and associated metabolic processes. Specially selected vibrations of a specific frequency can modulate cellular activity [10]. One study attempted to use acoustic sonification using singing bowls to diagnose blood pressure [11].

One pilot study examined the effects of Tibetan singing bowls on 12 patients with metastatic cancer, both non-contact and body contact. The vibroacoustic effect was carried out during 6 sessions. At the end of the course of vibroacoustic massage according to the Bagno Armonico method, there was a decrease in the conduction level, an increase in heart rate variability, an increase in α -, β -, and inter-hemispheric coherence. Reductions in anxiety, agitation, involuntary mental alertness, and stress were noted [12].

Exposure to quartz singing bowls in patients ($n = 54$) with back pain had a nonspecific effect. Despite a significant reduction in pain intensity compared with the zero group, there were no significant differences compared with the placebo group. Thus, it was not possible to prove the analgesic effect of singing bowls [13]. A study of the combined effect of singing bowls and relaxation found significant reductions in blood pressure, heart rate and improvement in emotional state compared to relaxation [14].

The study hypothesis was that a single exposure to singing bowls according to the author's method (EA201900263A3, 2018: https://patents.google.com/patent/EA201900263A3/en?q=EA201900263A3;WO2019240622A1,2019:https://patentimages.storage.googleapis.com/f5/e7/5b/2035a5f57596d5/WO2019240622A1.pdf;RU2687006C1,2020:https://patents.s3.yandex.net/RU2730940C1_20200826.pdf), combining minimal non-contact and main contact effect, on the cardiovascular and autonomic nervous systems work and psycho-emotional state is more effective than isolated acoustic exposure with singing bowls. A singing bowl made of bell bronze was used for the session. The dimensions of the bowl were as follows: diameter 25 cm; height 11 cm; bottom diameter 13 cm. The bowl was placed directly on the subject's body and, holding it with one hand, hit the bowl with a special stick with a wooden handle and

a rubber tip. In each position, the bowl was struck 9 times with an interval of 1 second between strikes, then it was moved to the next position and the procedure was repeated. The session lasted for 50 minutes.

The aim of this work is to study the effect of a single exposure to singing bowls over the parameters of psycho-emotional well-being, the depression and anxiety levels, hemodynamic parameters, including the minute volume of oxygen, Kerdo index, WAM scale, and HRV characteristics.

■ Materials and Methods

The study of the physiological effects of the influence of the author's method of vibroacoustic massage by the method of "singing bowls" was carried out in two stages – on the basis of the Ural State University of Physical Culture (UralSUPC), Chelyabinsk, Russian Federation (the first stage), and Yoga Studio "Mint" ("Myata") in Dzerzhinsk, Nizhegorodskaya region, Russian Federation (Yoga-Studio "Mint") (second stage). The studies were carried out in accordance with the rules of the 1975 Declaration of Helsinki, revised in 2013. The study was approved by the ethics committee of Ural SUPC. All subjects signed informed consent for its conduct.

At the first stage, a group of 19 volunteers was randomly selected: 15 women and 4 men. The age range ranged from 19 to 58 years. The average age was 30.36 ± 13.94 years. At the second stage, the number of people in the group was 62: 43 men and 19 women. The experimental (first) group included 31 people; the control (second) group 31 people. In the experimental group, a session of vibroacoustic massage by singing bowls was performed, and in the control group an isolated acoustic effect by singing bowls was performed, in which the bowl was located within auditory accessibility, but at a distance of about two meters from the subject. The average age ($\pm$ SD [Standard Deviation]) in the first group was 38.65 ± 9.28 years, in the second – 35.55 ± 4.75 ($p > 0.05$).

The assessment of a single effect on the psychological state was carried out using three WAM scales (well-being, activity, mood), the Zung test (screening for depression), and the Spielberg-Khanin anxiety scale. The WAM test contains 30 questions, which are divided into 3 clusters: health, activity, mood [15]. The answer to each question ranges from 1 to 7 points. The answers are summed up by clusters and divided by 10. The final result above 4 for each cluster indicates a favorable state of the subject. Zung's test consists of 20 questions, each of them is scored in a 1–4 point range [16]. The degree of depression was assessed as follows: 25–49: normal; 50–59: mild depression; 60–69: moderate depression; 70 and above: severe depression. The Spielberg-Khanin scale contains 40 questions, equally divided into 2 clusters: situational anxiety and personal anxiety [17]. The answer to each question is weighted on a 4-point scale. The anxiety level is determined by the sum of points: less than 30 points: low; 30–44: moderate; 45 or more: high anxiety.

At the second stage of the study, to assess the effect of vibroacoustic massage before and after the procedure, each subject was taken an ECG for 10 minutes in the supine position, and measured blood pressure and heart rate. Also, before and after

the procedure, an orthostatic test was performed: a subject rose from a lying position to a vertical one. During the orthostatic test before and after the procedure the ECG (Electrocardiography) was recorded for 10 minutes. Each subject was measured heart rate (HR), systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP). To clarify the nature of the autonomic nervous system functioning and the blood circulation regulation, the following indicators were calculated: Kerdo's vegetative index (conventional units), minute blood volume (ml/min) and the coefficient of blood circulation efficiency (conventional units). The Kerdo vegetative Index (VIK) was calculated using the formula:

$$VIK = 100 + (1 - \frac{DBP}{HR})$$

(DBP: diastolic blood pressure, HR: heart rate)

The oxygen minute volume (OMV) was calculated using the formula:

$$OMV = SV \times HR$$

(SV = systolic volume)

Determined by the formula:

$$SV = 90.97 + 0.54 \times PP - 0.57 \times DBP - 0.61 \times Age$$

(PP = pulse pressure)

The blood flow efficiency coefficient (BFEC) was calculated using the formula:

$$BFEC = (SBP - DBP) \times HR$$

VIK reflects the balance of the sympathetic and parasympathetic divisions of the autonomic nervous system. The OMV indicates the volume of blood passing through the heart in 1 minute. BFEC is indicative of the heart load degree. The electrocardiography (ECG) results were also used to assess heart rate variability (HRV), which was carried out using a USB attachment to a PC "ECG Lite" (version "AIT Cardio", Russia) and analyzed using the Kubios HRV software (on a PC with Windows), on which the artifacts were corrected in manual mode and a five-minute interval was selected for further analysis. As a result, a report was generated for these five-minute intervals, the results of which were loaded for calculations, processing and further statistical analysis.

When assessing HRV indicators, the following indicators were studied:

- Mean RR (ms): the RR-interval average value in milliseconds;
- STD (standard deviation) RR (ms): standard deviation of all RR-intervals;
- Mean HR (1/min): average heart rate per minute;
- STD HR (standard deviation heart rate) (1/min): standard deviation of instantaneous heart rate values;
- RMSSD (ms): square root of the average sum of squares of the differences between adjacent RR-intervals;
- (count): the number of neighboring RR-intervals pairs differing by more than 50 ms during the entire recording;
- pNN50 (%): NN50 value divided by the total number of RR-intervals;
- RR triangular index: the total number of RR intervals divided by the height of all RR intervals histogram with a step of 7.8125 ms (1/128 ms);
- TINN (triangular interpolation of NN interval histogram) (ms): width of the root-mean-square triangular Interpolated

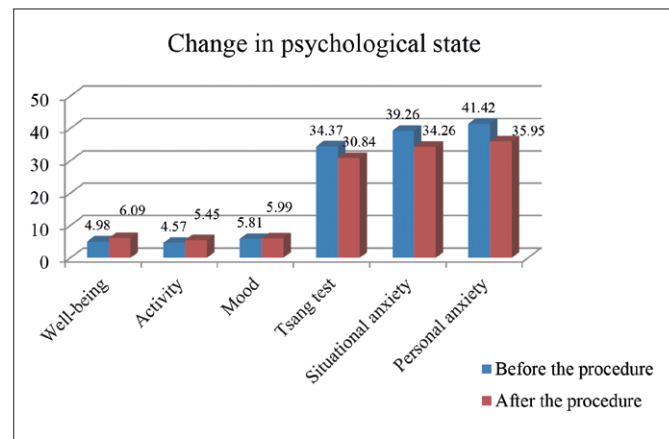


Figure 1. Change in psychological state after vibroacoustic massage

Table 1. The results of the questionnaire survey on the scales of psycho-emotional well-being.

Questionnaire cluster	n	Before the procedure (M±SD)	After the procedure (M±SD)	p-value
Scale WAM				
Well-being	17	4.98 ± 1.16	6.09 ± 0.68	0.002
Activity	17	4.57 ± 1.01	5.45 ± 0.73	0.002
Mood	17	5.81 ± 0.73	5.99 ± 0.98	0.244
Zung Test				
–	19	34.37 ± 7	30.84 ± 8.30	0.006
Spielberg-Khanin-Scale				
Situational anxiety	19	39.26 ± 9.12	34.26 ± 6.79	0.028
Personal anxiety	19	41.42 ± 7.52	35.95 ± 8.82	0.004

tion base of the highest peak of the histogram built over all RR-intervals;

- VLF (Very low frequency) (ms²): power of the very low frequency range in milliseconds squared;
- LF (Low Frequency) (ms²): power of the low frequency range in milliseconds squared;
- HF (High-Frequency) (ms²): power of the high-frequency range in milliseconds squared;
- VLF (very low frequency) (%): power of the very low frequency range in percent;
- LF (%): power of the low-frequency range in percent;
- HF (%): power of the high-frequency range in percent;
- Total power (ms²): total power of spectral components in milliseconds squared;
- LF/HF ratio vegetative balance: LF/HF power ratio.

Statistical processing of the results was carried out using the Statistica 10.0 software. The significance of differences for psychological tests was assessed using the paired Wilcoxon test for related samples. The results of calculating VIK, OMV, and BFEC were compared across groups using paired t-test (before and after the procedure) and Student's independent t-test (comparison between groups). The main method for assessing HRV results was calculations using the Mann-Whitney U-test (comparison between groups) and the Wilcoxon test (dynamics within groups for dependent variables) for non-parametric data. The significance level $p = 0.05$ was taken as a threshold.

Table 2. Assessment of indicators in the first and in the second group.

Indicators	Before the procedure			After the procedure			T	p-value
	Average Value	Median	SD	Average Value	Median	SD		
First group								
HR	66.37	65.40	8.85	59.99	58.60	6.57	30	0.001
VIK	−5.68	−5.46	16.30	−17.81	−17.40	14.57	36	0.001
OMV	3390.35	3444.34	878.17	2961.49	2959.35	622.56	74	0.001
BFEC	2853.53	2778.16	560.47	2501.25	2469.09	468.48	106	0.005
Second group								
HR	66.77	66.57	10.12	61.78	61.31	8.07	13	0.001
VIK	−5.32	−3.89	18.64	−13.92	−10.10	18.22	51	0.001
OMV	3442.62	3429.44	666.92	3122.27	3195.56	571.95	50	0.001
BFEC	2641.36	2678.61	503.38	2357.70	2396.55	415.10	81	0.001

Table 3. Assessment of the difference in indicators (Δ) in both groups.

Indicators	Group 1			Group 2			T	p-value
	Average Value	Median	SD	Average Value	Median	SD		
Δ HR	-6.39	-6	6.93	-5	-3	5.17	-0.89	0.375
Δ VIK	1.58	2	0.50	3.06	3	0.57	-10.84	0.001
Δ MBF	-428.87	-385	613.75	-320.34	-241	357.76	-0.85	0.398
Δ CER	-352.28	-485	684.46	-283.66	-207	395.18	-0.48	0.631

Note: Δ HR, Δ VIK, Δ OMV, Δ BFEC: difference between mean values before and after the procedure.

Results

The study of the psychoemotional state using the WAM test showed that the vibroacoustic massage use causes a significant improvement in the “well-being” and “activity” indicators, but in comparison with the subjects’ state before the procedure, there were no changes in the “mood” scale (Tab. 1, Fig. 1).

Zung test scores indicated a significant decrease in the level of depression in the group from 30.84 ± 8.30 points to 34.37 ± 7.54 points ($p = 0.006$). The beneficial effect of vibroacoustic massage was also manifested in a decrease in situational ($p = 0.028$) and personal anxiety ($p = 0.004$).

Cardiovascular system and HRV indicators analysis reflected a number of changes occurring after the procedure, as well as when comparing changes in the first and second groups (Tab. 2).

Thus, in both groups, significant changes in HR, VIK, OMV and BFEC were noted when comparing the values after the vibroacoustic massage session with the values before the procedure ($p > 0.05$). To assess the reliability of changes between the experimental and control groups, we generated new data series, which represented the difference (Δ) of the parameters of the same name after the procedure and before the procedure and compared by groups (Tab. 3).

For the values of Δ HR, Δ OMV and Δ BFEC, the greatest amplitude of changes was observed in the experimental group, however, the differences between the groups were not significant ($p > 0.05$). The difference in the Kerdo vegetative index (Δ VIK) in the experimental group was lower than in the con-

trol group ($1.58 \text{ mmHg} \cdot \text{min}$ vs. $3.06 \text{ mmHg} \cdot \text{min}$; $p = 0.001$), which is possibly associated with the subjects’ emotional tension under the unusual procedure. This assumption is consistent with work in which it was noted that the singing bowls effect was stronger if the person was already familiar with the procedure [7].

A separate analysis for women and men showed that men experienced more significant changes in all indicators after the procedure compared to the values before it. So the parameters in men after the procedure and before it significantly differed for HR indicators 57.99 ± 5.27 beats/min vs. 63.86 ± 6.08 beats/min ($p = 0.001$); VIK -23.25 ± 14.94 conventional units vs. -10.94 ± 14.25 conventional units ($p = 0.001$); OMV 2829.88 ± 656.29 ml/min vs. 3223.66 ± 821.17 ml/min ($p = 0.001$); BFEC 2562.58 ± 476.92 conventional units vs. -2926.31 ± 529.96 conventional units ($p = 0.018$).

For women, similar parameters were as follows: HR 62.75 ± 7.38 beats/min vs. 69.85 ± 11.00 beats/min, ($p = 0.013$); VIK -10.30 ± 10.42 conventional units vs. 1.61 ± 16.65 conventional units, ($p = 0.013$); OMV 3143.70 ± 544.80 ml/min vs. 3621.15 ± 934.50 ml/min ($p = 0.046$); BFEC 2416.34 ± 461.53 conventional units vs. 2752.76 ± 607.05 conventional units ($p = 0.087$).

However, changes amplitude comparison in men and women did not reveal any differences. The values of these changes in men and women, respectively, were equal for the parameters: Δ HR -5.89 ± 4.16 beats/min vs. -7.08 ± 9.73 beats/min, ($p = 0.645$); Δ VIK $1.61 \pm 0.50 \text{ mmHg} \cdot \text{min}$ vs. $1.54 \pm 0.52 \text{ mmHg} \cdot \text{min}$, ($p = 0.698$); Δ OMV -393.78 ± 501.20 ml/min vs. -477.45 ± 762.52 ml/min ($p = 0.715$); Δ BFEC -363.74 ± 653 conventional units vs. -336.42 ± 751.96 conventional units ($p = 0.915$).

Table 4. Sample results for both groups before and after the procedure.

Options	Background sample					Orthostatic test				
	Before the procedure Mean	SD	After the procedure Mean	SD	p	Before the procedure Mean	SD	After the procedure Mean	SD	p
First group										
Mean RR (ms)	915.27	132.94	993.94	168.01	0.001*	781.75	100.82	796.64	85.74	0.070
STD RR (ms)	51.47	22.31	57.36	25.14	0.096	49.43	38.69	50.69	23.62	0.001*
Mean HR (1/min)	67.32	11.35	59.80	5.70	0.001*	78.06	8.65	76.46	7.73	0.052
STD HR (1/min)	3.79	1.56	3.52	1.16	0.299	4.17	1.39	4.80	1.83	0.007*
RMSSD (ms)	36.02	19.15	47.51	27.21	0.006*	23.99	16.40	25.06	15.26	0.085
NN50 (count)	51.16	48.15	73.23	61.16	0.059	20.52	31.43	20.97	33.02	0.216
pNN50 (%)	16.63	16.97	25.48	21.42	0.003*	6.03	10.90	5.98	10.53	0.494
RR triangular index	12.23	4.07	13.29	4.72	0.468	10.15	3.77	11.97	4.12	0.001*
TINN (ms)	164.68	69.68	129.68	63.59	0.002*	188.39	62.50	221.94	66.97	0.001*
VLF Power (ms ²)	982.94	1305.33	1736.13	2479.91	0.022*	725.36	642.80	1576.32	2160.91	0.001*
LF Power (ms ²)	862.26	691.81	921.07	814.37	0.281	1065.19	1429.52	1369.13	1610.28	0.025*
HF Power (ms ²)	747.74	1314.21	1209.16	1638.06	0.030*	277.87	356.86	274.58	360.93	0.537
Total (ms ²)	2593.32	2341.02	3808.77	3754.81	0.052	2068.48	2064.43	3026.68	3461.15	0.003*
LF/HF Power (ms ²)	3.29	4.75	1.86	3.87	0.445	6.03	7.15	6.56	6.29	0.248
VLF Power (%)	36.42	23.73	43.69	21.12	0.158	39.77	22.57	48.15	18.91	0.013*
LF Power (%)	38.16	20.97	26.59	11.40	0.088	44.58	21.34	41.61	18.65	0.092
HF Power (%)	25.42	18.63	29.69	17.93	0.814	15.63	12.34	10.23	7.02	0.005*
Second group										
Mean RR (ms)	921.93	146.71	982.44	157.60	0.001*	707.30	140.25	735.46	137.43	0.001*
STD RR (ms)	46.76	22.18	54.35	24.69	0.001*	38.74	21.40	47.28	24.30	0.001*
Mean HR (1/min)	66.78	10.12	63.04	11.98	0.001*	87.11	17.10	84.44	14.34	0.001*
STD HR (1/min)	3.30	1.21	3.55	1.67	0.067	4.55	1.99	5.13	2.07	0.002*
RMSSD (ms)	40.86	27.09	46.55	26.13	0.002*	21.20	17.66	24.87	19.26	0.004*
NN50 (count)	57.26	56.41	78.84	89.55	0.008*	20.00	37.08	26.71	40.36	0.023*
P NN50 (%)	19.04	19.63	24.43	21.84	0.003*	6.04	13.33	7.88	13.58	0.020*
RR triangular index	12.89	13.45	12.55	4.88	0.001*	9.78	4.62	10.92	4.48	0.025*
TINN (ms)	146.13	73.02	129.36	75.00	0.891	163.23	84.07	202.10	83.37	0.001*
VLF Power (ms ²)	903.68	935.39	1251.52	1665.28	0.055	632.13	859.69	892.97	962.45	0.004*
LF Power (ms ²)	728.71	963.62	807.90	754.34	0.362	764.74	891.44	1319.52	1250.18	0.001*
HF Power (ms ²)	1016.81	1765.63	969.61	1259.54	0.037*	396.58	853.33	429.68	775.52	0.399
Total (ms ²)	2649.84	2973.55	3030.13	3161.81	0.075	1793.61	2126.83	2642.55	2641.73	0.001*
LF/HF Power (ms ²)	1.13	0.89	1.59	2.07	0.695	5.75	5.65	8.57	8.08	0.006*
VLF Power (%)	39.15	19.13	38.18	17.94	0.829	38.65	14.46	35.40	13.11	0.203
LF Power (%)	27.59	14.93	29.54	17.43	0.695	44.20	18.72	49.51	14.52	0.063
HF Power (%)	33.22	16.39	32.25	17.93	0.984	17.15	14.44	14.11	13.97	0.019*

*limited number of significant differences

HRV results for both groups reflect a number of significant differences for a large number of parameters before and after the procedure (Tab. 4).

Both in the second and in the first group, similar changes were noted, reflecting an increase in parasympathetic influences and a decrease in the influence of the autonomic nervous system

Table 5. Values before and after the procedure.

Options	Before the procedure						After the procedure					
	Group 1		Group 2		U	p	Group 1		Group 2		U	p
	Mean	SD	Mean	SD			Mean	SD	Mean	SD		
Resting state (horizontal position)												
Mean RR (ms)	915.27	132.94	921.93	146.71	461	0.789	993.94	168.01	982.44	157.60	419	0.387
Mean HR (1/min)	67.32	11.35	66.78	10.12	462	0.800	59.80	5.70	63.04	11.98	407	0.304
VLF Power (ms ²)	982.94	1305.33	903.68	935.39	451	0.683	1736.13	2479.91	1251.52	1665.28	354	0.076
LF/HF Power (ms ²)	3.29	4.75	1.13	0.89	321	0.025*	1.86	3.87	1.59	2.07	437	0.545
VLF Power (%)	36.42	23,73	39,15	19,13	413	0.342	43,69	21,12	38,18	17,94	416	0,368
HF Power (%)	25.42	18.63	33.22	16.39	337	0.044*	29.69	17.93	32.25	17.93	446	0.627
Orthostatic test												
Mean RR (ms)	781.75	100.82	707.30	140.25	273	0.004*	796.64	85.74	735.46	137.43	293	0.01*
Mean HR (1/min)	78.06	8.65	87.11	17.10	278	0.004*	76.46	7.73	84.44	14.34	293	0.01*
VLF Power (ms ²)	725.36	642.80	632.13	859.69	403	0.275	1576.32	2160,91	892.97	962.45	335	0.04*
LF/HF Power (ms ²)	6.03	7.15	5.75	5.65	471	0.894	6.56	6.29	8.57	8.08	430	0.48
VLF Power (%)	39.77	22.57	38.65	14.46	450	0.673	48.15	18.91	35.40	13.11	284	0.01*
HF Power (%)	15.63	12.34	17.15	14.44	463	0.805	10.23	7.02	14.11	13.97	443	0.60
*limited number of significant differences												

*limited number of significant differences

sympathetic division after the vibroacoustic massage procedure. In particular, in both groups there was an increase in RMSDD, NN50 and pNN50 values, which indicate parasympathetic activation after the procedure. However, comparison between groups before and after the procedure showed a limited number of significant differences (Tab. 5).

The comparison between groups reflects differences in the high frequency HF waves power ($p = 0.044$) and the LF/HF ratio ($p = 0.025$) before the procedure, which indicates a stronger activation of the sympathetic nervous system in the first group before the procedure. However, after the procedure, these differences were almost smoothed out, and the range of changes was much larger in the first group than in the second.

Differences in the values of mean RR and mean HR were noted both before and after the procedure, and, probably, this is not related to the procedure itself, but only to group characteristics. When performing orthostatic loading, the differences between groups in the power of very low frequency waves ($p = 0.04$ and $p = 0.01$) significantly increased, which increased much more in the first group than in the second one.

Discussion

Conducting a single vibroacoustic massage session led to a significant improvement in many physical and psychological well-being parameters. Significant favorable changes in the psycho-emotional background state were noted. This was manifested in an improvement in well-being, activity and mood according to the WAM test. However, in the «mood» cluster, the changes were unreliable. Screening in the Zung test showed a significant decrease in the depression level, and the results of assessing the anxiety state on the Spielberg-Khanin

scale indicate a decrease in both personal and situational anxiety. Thus, the mental sphere state after a single session of massage by singing bowls has improved significantly as a whole. Hemodynamic parameters (HR, OMV and BFEC) and VIK after the procedure changed markedly in both groups ($p < 0.05$ for all parameters). To determine the severity of differences in the indicators dynamics between groups, we compared the amplitudes of changes in parameters between groups (Δ). Despite the fact that most indicators had large amplitude of changes for the first group, for the Δ VIK parameter in the first group, the changes were less than in group 2.

Thus, in the first group, a lesser increase in the parasympathetic nervous system influence was determined in comparison with the group 2. The reason for this may be that the subjects first encountered an unusual procedure for vibroacoustic exposure to singing bowls, and it did not allow them to achieve the necessary relaxation. The minute volume of blood flow and HR in the first group decreased more, and it leads to a decrease in the load on the heart. A decrease in BFEC in both groups (but more in the first) indicates a decrease in the difference between systolic and diastolic blood pressure and a decrease in sympathetic influences in the autonomic nervous system. The severity of these changes for men turned out to be much stronger than for women, which is probably due to the greater nervous system lability in women, who reacted less calmly to the new procedure for them. However, comparison of these changes amplitude did not reveal significant differences between men and women.

Changes in the heart rate variability parameters between the groups turned out to be similar in direction. In particular, there was a decrease in the TINN value in the horizontal position and its increase under orthostatic loading after the procedure.

Triangular index RR, correlated with sympathetic effects, changed in a similar way. Such dynamics, most likely, is evidenced by adaptation to environmental conditions, reflecting a decrease in sympathetic regulation at rest, and its enhancement during orthostatic load. At the same time, there is an increase in parasympathetic markers RMSSD, NN50 pNN50, mainly in the horizontal position, and the amplitude of these changes is greater for the first group (Tab. 4).

Thus, the adaptive processes improve in both groups, but they are more pronounced in the first group. An additional confirmation of the revealed tendency is the increase in the power of HF waves after the procedure of vibroacoustic massage in the first group, reflecting mainly parasympathetic influences. Intergroup comparisons of HRV parameters before and after the procedure showed that even before the procedure, there were differences between the groups in the parameters LF/HF, HF, Mean RR and Mean HR (Tab. 5). However, the differences in Mean RR and Mean HR levels are apparently not related to the protocol of the procedure, since the values changed unidirectionally and the differences persisted after the procedure. Higher LF/HF levels and lower HF values in the supine position in the first group compared to the second one before the procedure indicate higher background sympathetic influences in the first group. However, after the procedure, these differences were smoothed out mainly due to changes in the first group, which reflects an increase in the contribution of parasympathetic influences at rest and normalization of the sympathetic-vagal balance. At the same time, during the orthostatic test, a tendency towards a decrease in HF power was observed, which was more pronounced in the first group.

We consider a significant increase in the power of VLF waves in the first group compared to the second one during the orthostatic loading performance as the main change associated with the procedures. The power of VLF oscillations is associated with the influence of neuro-humoral regulation mechanisms and the rennin-angiotensin-aldosterone system, which form circadian rhythms and cortisol release peaks [18–20]. Apparently, vibroacoustic massage can increase the activity of the body's adaptive response to stress.

Conclusions

The study of the vibroacoustic massage using singing bowls effects demonstrated that this technique is capable of exerting a variety of effects on a person's psychological characteristics and physiological parameters. We have reliably established that with a single exposure by bowls, such indicators as the state of health, activity and an increase in the level of personal and situational anxiety improve, which indicates a decrease in neurotization degree. Analysis of hemodynamic changes showed that additional effects are associated with a decrease in the load on the heart and an increase in parasympathetic influences. Nevertheless, the amplitude of these changes for Δ VIK was less in the first group, and this may be due to the lack of experience with vibroacoustic massage in the past in these subjects. Changes in hemodynamic indicators in women were lower than in men, but no significant differences in the

amplitude of changes were found. The main difference between the groups, due to the procedural protocol when measured under orthostatic loading, is a significant increase in the power of very low frequencies associated with the operation of adaptive mechanisms. Thus, we can conclude that the author's method of vibroacoustic massage using singing bowls is a promising wellness procedure, although its effects need to be tested on a wider population.

Acknowledgments

The authors are grateful for the technical support of the management of Ural State University of Physical Culture and Yoga Studio "Mint" ("Myata").

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Financing

The study was performed without external funding.

References

- Porter S, McConnell T, McLaughlin K, Lynn F, Cardwell C, et al. Music therapy for children and adolescents with behavioural and emotional problems: A randomised controlled trial. *J Child Psychol Psychiatry* 2017; 58: 586–94.
- Landis-Shack N, Heinz AJ, Bonn-Miller M.O. Music therapy for posttraumatic stress in adults: A theoretical review. *Psychomusicology* 2017; 27: 334–42.
- Stegemann T, Geretsegger M, Phan Quoc E, Riedl H, Smetana M. Music therapy and other music-based interventions in pediatric health care: an overview. *Medicine* 2019; 6: 1–12.
- Stanhope J, Weinstein P. The human health effects of singing bowls: A systematic review. *Complement Ther Med* 2020; 51: 1–7.
- Routhier-Martin K, Roberts SK, Blanch N. Exploring mindfulness and meditation for the elementary classroom: intersections across current multidisciplinary research. *Childhood Education* 2017; 93: 168–75.
- Ponte Márquez PH, Feliu-Soler A, Solé-Villa MJ, Matas-Pericas L, Filella-Agullo D, et al. Benefits of mindfulness meditation in reducing blood pressure and stress in patients with arterial hypertension. *J Hum Hypertens* 2019; 33: 237–47.
- Goldsby TL, Goldsby ME, Mcwalters M, Mills PG. Effects of singing bowl sound meditation on mood, tension, and well-being: An observational study. *J Evid Based J* 2017; 22: 401–6.
- Trivedi GY, Saboo BA. Comparative study of the impact of himalayan singing bowls and supine silence on stress index and heart rate variability. *J Behav Ther Ment Health* 2019; 2: 40–50.
- Terwagne D, Bush JWM. Tibetan singing bowls. *Nonlinearity* 2011; 24: 51–66.
- Muehsam D, Ventura C. Life rhythm as a symphony of oscillatory patterns: electromagnetic energy and sound vibration modulates gene expression for biological signaling and healing. *Glob Adv Health Med* 2014; 3: 40–55.
- Barras S. Diagnosing blood pressure with acoustic sonification singing bowls. *Intern J Human-Computer Studies* 2016; 85: 68–71.
- Bidin L, Pigaiani L, Casini M, Seghini P, Cavanna L. Feasibility of a trial with Tibetan Singing Bowls and suggested benefits in metastatic cancer patients: A pilot study in an Italian oncology. *Eur J Integr Med* 2016; 8: 747–55.
- Wepner F, Hahne J, Teichmann A, Berka-Schmid G, Hördinger A, Friedrich M. Treatment with crystal singing bowls for chronic spinal pain and chronobiologic activities – a randomized controlled trial. *Forsch Komplementmed* 2008; 15: 130–7.
- Landry JM. Physiological and psychological effects of a Himalayan singing bowl in meditation practice: A quantitative analysis. *Am J Health Prom* 2014; 28: 306–9.
- Doskin VA, Lavrentyeva NA, Miroshnikov MP, Sharay VB. Differentiated self-assessment test of the functional state. *Psychology Issues* 1973; 6: 141–5.
- Zung WKK. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 12: 63–70.
- Khanin YL. A brief guide to the use of the scale of reactive and personal anxiety. Ch. D. Spielberger, Leningrad, 1976.
- Huikuri HV, Niemelä MJ, Ojala S, Rantal A, Ikaheimo MJ, Airaksinen KE. Circadian rhythms of frequency domain measures of heart rate variability in healthy subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation* 1994; 90: 121–6.
- Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT Jr. Heart rate variability measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005; 10: 88–101.
- Akselrod S, Gordon D, Ubel F, Shannon D, Berger A, Cohen R. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213: 220–2.

■ Long-term outcomes following endovascular and surgical revascularization for peripheral artery disease: a propensity score-matched analysis

Parvar SL, et al. *Eur Hear J* 2022; 43: 32–40.

Abstract

Aims: Peripheral artery disease (PAD) revascularization can be performed by either endovascular or open surgical approach. Despite increasing use of endovascular revascularization, it is still uncertain which strategy yields better long-term outcomes.

Methods and Results: This retrospective cohort study evaluated patients hospitalized with PAD in Australia and New Zealand who underwent either endovascular or surgical revascularization between 2008 and 2015, and compared procedures using a propensity score-matched analysis. Hybrid interventions were excluded. The primary endpoint was mortality or major ad-

verse limb events (MALE), defined as a composite endpoint of acute limb ischaemia, urgent surgical or endovascular reintervention, or major amputation, up to 8 years post-hospitalization using time-to-event analyses 75 189 patients fulfilled eligibility (15,239 surgery and 59,950 endovascular), from whom 14,339 matched pairs (mean $\pm$ SD age 71 ± 12 years, 73% male) with good covariate balance were identified. Endovascular revascularization was associated with an increase in combined MALE or mortality (hazard ratio [HR] 1.13, 95% confidence interval [CI]: 1.09–1.17, $P < 0.001$). There was a similar risk of MALE (HR 1.04, 95% CI:

0.99–1.10, $P = 0.15$), and all-cause urgent rehospitalizations (HR 1.01, 95% CI: 0.98–1.04, $P = 0.57$), but higher mortality (HR 1.16, 95% CI: 1.11–1.21, $P < 0.001$) when endovascular repair was compared to surgery. In subgroup analysis, these findings were consistent for both claudication and chronic limb-threatening ischaemia presentations. **Conclusion:** Although the long-term risk of MALE was comparable for both approaches, enduring advantages of surgical revascularization included lower long-term mortality. This is at odds with some prior PAD studies and highlights contention in this space.

Kommentar

Endovaskuläre Eingriffe im Bereich der A. femoralis superficialis und proximalen A. poplitea sind die häufigsten peripheren Interventionen. In den ESC-Leitlinien 2017 zur Diagnose und Behandlung von peripheren Arterienerkrankungen wird empfohlen, bei femoropoplitealen Läsionen < 25 cm zunächst eine endovaskuläre Therapie in Betracht zu ziehen. Direkte Vergleichsstudien zwischen operativer und endovaskulärer Revaskularisierung bei langen, komplexen Läsionen über 25 cm sind nur sehr eingeschränkt verfügbar, wobei in nächster Zeit Ergebnisse von großen laufenden Studien zu erwarten sind.

Rezente größere Beobachtungsstudien nutzen meistens einen mittels Propensity-Score-Matching adjustierten Vergleich. Frühere Studien berichteten hier wiederholt einen Mortalitätsvorteil für ein endovaskuläres Vorgehen, was im Gegensatz

zu dieser retrospektiven Kohortenstudie aus Australien und Neuseeland steht.

■ Praxisrelevanz

Direkte Vergleichsstudien für femoropopliteale, aber auch infrapopliteale Revaskularisation mittels Bypass versus endovaskulärer Technik sind nur eingeschränkt, mit wesentlichen Limitationen, verfügbar. Kohortenstudien, deren Analysen auf Propensity-Score-Matching basieren, zeigen unterschiedliche Ergebnisse, auch in Hinblick auf das Mortalitätsrisiko.

In der klinischen Routine ist sicher eine gemeinsame Entscheidungsfindung des Gefäßteams mit dem Patienten eine optimale Lösung. Insbesondere sollte darauf geachtet werden, dass für einen eventuell notwendigen Folgeeingriff mittels der jeweils anderen Technik weiterhin möglichst gute Bedingungen erhalten werden.

■ Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis

Joseph P, et al. *Lancet* 2021; 398: 1133–46.

Abstract

Background: In randomised controlled trials, fixed-dose combination treatments (or polypills) have been shown to reduce a composite of cardiovascular disease outcomes in primary prevention. However, whether or not aspirin

should be included, effects on specific outcomes, and effects in key subgroups are unknown.

Methods: We did an individual participant data meta-analysis of large randomised controlled trials (each with

≥ 1000 participants and ≥ 2 years of follow-up) of a fixed-dose combination treatment strategy versus control in a primary cardiovascular disease prevention population. We included trials that evaluated a fixed-dose combination

strategy of at least two blood pressure lowering agents plus a statin (with or without aspirin), compared with a control strategy (either placebo or usual care). The primary outcome was time to first occurrence of a composite of cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, or arterial revascularisation. Additional outcomes included individual cardiovascular outcomes and death from any cause. Outcomes were also evaluated in groups stratified by the inclusion of aspirin in the fixed-dose treatment strategy, and effect sizes were estimated in prespecified subgroups based on risk factors. Kaplan-Meier survival curves and Cox proportional hazard regression models were used to compare strategies.

Findings: Three large randomised trials were included in the analysis (TIPS-3, HOPE-3, and PolyIran), with a total of 18,162 participants. Mean age was 63.0 years (SD 7.1), and 9038 (49.8%) participants were female. Estimated 10-year cardiovascular disease risk for the population was 17.7% (8.7). During a median follow-up of 5 years, the primary outcome occurred in 276 (3.0%)

participants in the fixed-dose combination strategy group compared with 445 (4.9%) in the control group (hazard ratio 0.62, 95% CI 0.53–0.73, $p < 0.0001$). Reductions were also observed for the separate components of the primary outcome: myocardial infarction (0.52, 0.38–0.70), revascularisation (0.54, 0.36–0.80), stroke (0.59, 0.45–0.78), and cardiovascular death (0.65, 0.52–0.81). Significant reductions in the primary outcome and its components were observed in the analyses of fixed-dose combination strategies with and without aspirin, with greater reductions for strategies including aspirin. Treatment effects were similar at different lipid and blood pressure levels, and in the presence or absence of diabetes, smoking, or obesity. Gastrointestinal bleeding was uncommon but slightly more frequent in the fixed-dose combination strategy with aspirin group versus control (19 [0.4%] vs 11 [0.2%], $p = 0.15$). The frequencies of haemorrhagic stroke (10 [0.2%] vs 15 [0.3%]), fatal bleeding (two [$< 0.1\%$] vs four [0.1%]), and peptic ulcer disease (32 [0.7%] vs 34 [0.8%]) were low and

did not differ significantly between groups. Dizziness was more common with fixed-dose combination treatment (1060 [11.7%] vs 834 [9.2%], $p < 0.0001$).

Interpretation: Fixed-dose combination treatment strategies substantially reduce cardiovascular disease, myocardial infarction, stroke, revascularisation, and cardiovascular death in primary cardiovascular disease prevention. These benefits are consistent irrespective of cardiometabolic risk factors.

Praxisrelevanz

Das Konzept der Polypill, bestehend aus zwei Antihypertensiva und einem Statin, zeigt eindeutig einen Benefit in der Primärprophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen mit einer konsistenten Reduktion von fatalen und nicht-fatalen kardiovaskulären Ereignissen. Ein Hinweis über einen zusätzlichen Nutzen einer Aspirin-Therapie in dieser Indikation ist jedoch deutlich weniger klar und widerspricht hier auch anderen randomisierten Studien.

Effect of evolocumab on acute arterial events across all vascular territories : results from the FOURIER trial

Oyama K, et al. *Eur Heart J* 2021; 42: 4821–9.

Abstract

Aims: We assessed the impact of the proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitor evolocumab on acute arterial events across all vascular territories, including coronary, cerebrovascular, and peripheral vascular beds, in patients with established atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD).

Methods and Results: In the FOURIER trial, 27,564 patients with stable ASCVD on statin therapy were randomly assigned to evolocumab or placebo. Acute arterial events were a composite of acute coronary (coronary heart disease death, myocardial infarction, or urgent coronary revascularization), cerebrovascular (ischaemic stroke, transient ischaemic attack, or

urgent cerebral revascularization), or peripheral vascular (acute limb ischaemia, major amputation, or urgent peripheral revascularization) events. Of the 2210 first acute arterial events, 74% were coronary, 22% were cerebrovascular, and 4% were peripheral vascular. Evolocumab reduced first acute arterial events by 19% (hazard ratio [HR] 0.81 [95% confidence interval 0.74–0.88]; $P < 0.001$), with significant individual reductions in acute coronary (HR 0.83 [0.75–0.91]), cerebrovascular (HR 0.77 [0.65–0.92]), and peripheral vascular (HR 0.58 [0.38–0.88]) events. There were 3437 total events (first plus recurrent), with evolocumab reducing total events by 24% (incidence rate ratio 0.76 [0.69–0.85]). The magnitude of

reduction in acute arterial events with evolocumab numerically increased over time, with a 16% reduction (HR 0.84 [0.75–0.95]) in the first year followed by a 24% reduction (HR 0.76 [0.67–0.85]) thereafter.

Conclusion: The addition of the PCSK9 inhibitor evolocumab to statin therapy reduced acute arterial events across all vascular territories with a robust effect over time, indicating a pan-vascular impact of aggressive lipid-lowering therapy on these acute and clinically meaningful events.

Clinical trial registration:

URL: <https://www.clinicaltrials.gov>.
Unique identifier: NCT01764633.

Praxisrelevanz

In einer Subgruppen-Analyse der FOURIER-Studie bei PAVK-Patienten zeigte der PCSK-9-Inhibitor Evolocumab bereits einen hohen Nutzen in Hinblick auf die Verhinderung kardio-vasculärer Ereignisse in diesem Hochrisiko-Patientenkollektiv. In dieser rezenten Analyse konnte nun belegt werden, dass durch eine intensive Lipidsenkung akute Ereignisse in allen Gefäßgebieten signifikant reduziert werden können. Zwar waren periphere Gefäßereignisse numerisch deutlich seltener als koronare oder zerebrovaskuläre Ereignisse, aber die relative Risikoreduktion durch Evolocumab war hier besonders deutlich.

Korrespondenzadresse:

Prof. PD Dr. Sabine Steiner

Klinik und Poliklinik für Angiologie, Universitätsklinikum

Leipzig

D-04103 Leipzig, Liebigstraße 20

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Eliquis 2,5 mg Filmtabletten. Eliquis 5 mg Filmtabletten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** direkte Faktor Xa Inhibitoren, ATC-Code: B01AF02. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Filmtablette enthält 2,5 bzw. 5 mg Apixaban. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 2,5 mg Filmtablette enthält 51,43 mg Lactose. Jede 5 mg Filmtablette enthält 102,86 mg Lactose. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Lactose, Mikrokristalline Cellulose (E460), Croscarmellose-Natrium, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b), Filmüberzug: Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin; Eliquis 2,5 mg Filmtabletten: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172); Eliquis 5 mg Filmtabletten: Eisen(III)-oxid (E172). **ANWENDUNGSGEBIET:** Eliquis 2,5 mg Filmtabletten: Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. Eliquis 2,5 mg und Eliquis 5 mg Filmtabletten: Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ II). Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (bei hämodynamisch instabilen LE Patienten siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation). **GEGENANZEIGEN:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – akute, klinisch relevante Blutung. – Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. – Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies umfasst akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte 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. – Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen z.B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) außer in speziellen Situationen einer Umstellung der Antikoagulationstherapie, wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten oder wenn UFH während der Katheterablation von Vorhofflimmern gegeben wird. **PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EELG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irland. Kontakt in Österreich: Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143 -0. **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** NR, apothekenpflichtig. **Stand:** 04/2021. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Hinweise für Autoren

Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

Die ZEITSCHRIFT FÜR GEFÄSSMEDIZIN veröffentlicht Originalarbeiten, Übersichten, Fallberichte, Kurzberichte sowie Kommentare aus allen Bereichen, die Erkrankungen der Gefäße betreffen. Experimentelle Untersuchungen sollten einen direkten klinischen Bezug aufweisen. Die Manuskripte werden zur Begutachtung auf eine mögliche Publikation unter dem Einverständnis angenommen, dass diese außer in Form eines Abstracts bislang noch nicht publiziert oder zur Veröffentlichung bei einer anderen Zeitschrift eingereicht wurden und dass die Publikation von allen Autoren genehmigt wurde. Neben der Publikation im Journal werden alle Beiträge in der Artikeldatenbank auf der Homepage des Verlages veröffentlicht. Mit der Annahme der Publikation geht das Urheberrecht automatisch an den Verlag über. Alle wissenschaftlichen Beiträge unterliegen einem Begutachtungsprozess durch das Editorial Board oder durch externe Begutachter.

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen) + Kurztitel
- Vornamen und Namen aller Autoren
- **Englisches Summary** und **englischer Titel** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Deutsche **Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Angabe einiger **deutscher Schlüsselwörter** und **englischer Key words**
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Studie. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Patienten und Methoden:** Präzise Beschreibung der untersuchten Patientengruppen, der vorgenommenen Untersuchungsmethoden, der Geräte und Materialien sowie der verwendeten statistischen Verfahren. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.
- **Ergebnisse:** Enthält die beobachteten, durch statistische Methoden gesicherten Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutieren. Numerische Daten, die in Tabellen

oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.

- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.
- **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!
- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

1. Knur R. Karotisstenangioplastie mit Filterprotektion bei Patienten mit hohem Operationsrisiko: ein Erfahrungsbericht. Z Gefäßmed 2009; 6: 6–12.

Bücher:

2. Atteneder M. Duplexsonographie der peripheren Venen. In: Katzenschlager B, Atteneder M, Hirschl M, Ugurluoglu A (eds). Duplexsonographie der Gefäße. 3. Aufl. Verlag Krause & Pacherneegg, Gablitz, 2007; 59–76.

- **Geschlechterbezeichnung:** Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.
- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Pschyrembel.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert wurden. Wenn dies nicht möglich ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer **Nachdruckgenehmigung** an; diese kann **kostenpflichtig** sein!

In allen anderen Fällen bestätigen die Autoren, dass die Rechteinhaber von der Nutzung Kenntnis genommen haben und die Abbildungen bzw. Tabellen oder Filmsequenzen zur Publikation in den Formaten „Print“ und „online“ freigegeben sind.

- **Tabellen und Abbildungen:** Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.

- **Abbildungen mit Filmsequenzen:** Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen ggf. mit Hinweis-pfeilen kennzeichnen.

4. Korrekturfahren

Der federführende Autor erhält vor Publikation eine Druckfahne zur Korrektur zugesandt. Die Fahnenkorrekturen sind auf die durch den Satz entstandenen Fehler zu beschränken und in einem angemessenen Zeitraum (2 Wochen) an den Verlag zu retournieren.

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

Krause & Pacherneegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21
Tel. 0043 (0) 2231/61258-0
Fax 0043 (0) 2231/61258-10

www.kup.at/gefaessmedizin

