



AZƏRBAYCAN KARDİOLOGİYA JURNALI

(Elmi- praktik jurnal)

AZERBAIJAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

(Scientific- practical journal)

№ 1



BAKİ—2012

Təsisçi: Azərbaycan Kardiologiya Cəmiyyəti
Editor: Azerbaijan Society of Cardiology

Azərbaycan Kardiologiya Jurnalı
(Elmi- praktik jurnal)
Azerbaijan Journal of Cardiology
(Scientific- practical journal)

Ünvan: Bakı şəhəri, AZ1010 28/15, Azadlıq prosp.
Tel/fax: +994124408270; E-mail: akc@akc.az
Address: Az 1010, 28/15, Avenue Azadliq, Baku,
tel/fax:+994124408270; e-mail: akc@akc.az

Hazır diapozitivlərində
"Təfəkkür" Universiteti mətbəsinə
çap olunmuşdur.
Ünvan: Bakı şəh., Təbriz küç. 19.

ISSN
Azərbaycan Respublikası Ədliyyə Nazirliyində
qeydiyyatata alınmışdır.
Qeydiyyat nömrəsi N1109-Q 26-2665
Registered under Ministry of Law of Republic of Azerbaijan
N1109-Q26-2665

Redaksiya Heyəti:

Adil Baxşəliyev
Vəsadət Əzizov
Rufulla Abdullayev
Isax Mustafayev
İsfəndiyar Ələkbərov
Elman Ələkbərov
Rəfael Daşdəmirov
Kəmalə Zahidova
Firdovsi İbrahimov
Ruslan Nəcəfov
Kamran Musayev

Redaksiya Şurası:

Oktay Ergene (Türkiyə)
Yuriy Belenkov (Rusiya)
Murat Tuzcu (ABŞ)
Çetin Erol (Türkiyə)
Vyacheslav Mareyev (Rusiya)
Mahmut Şahin (Türkiyə)
Lale Tokgözoğlu (Türkiyə)
Yevgeniy Şlyaxto (Rusiya)
Mehman Məmmədov (Rusiya)
Israel Karlsten (Germany)
Firat Duru (Switzerland)
Fransiz Johnson (India)
Muhammed Habib (Palestine)
Cengizhan Türkoglu (Türkiyə)
Emir Barış Ökçün (Türkiyə)
Zeki Öngen (Türkiyə)
Cengiz Çeliker (Türkiyə)
Steven M. Markovitz (ABŞ)
Kennet Stein (ABŞ)
Christopher Liu (ABŞ)
Amet Çelebi (Türkiyə)
Serap Erdine (Türkiyə)
Bilgehan Karadağ (Türkiyə)

Baş Redaktor: Faiq Quliyev**Editor-in-chief:** Faiq Guliyev**Redaktorlar:**

1. Tofiq Cahangirov
2. Fərid Əliyev

Deputy Editors:

1. Tofiq Jahangirov
2. Farid Aliyev

Məsul katib: Ülviyyə Zəkiyeva**Executive Secretary: Ulviya Zakiyeva**

Jurnal ildə 2 dəfə nəşr edilir.
Publish twice a year

Local Associated Editors:

Adil Bakhshaliyev
Vasadat Azizov
Rufulla Abdullayev
Isakh Mustafayev
Isfandiyar Alakbarov
Elman Alakbarov
Rafael Dashdamirov
Kamalya Zahidova
Firdowsy Ibrahimov
Ruslan Najafov
Kamran Musayev

International Editorial Board

Oktay Ergene (Turkey)
Yuriy Belenkov (Russia)
Murat Tuzchu (USA)
Chetin Erol (Turkey)
Vyacheslav Mareev (Russia)
Mahmut Shahin (Turkey)
Lale Tokozoghlu (Turkey)
Yevgheniy Shlyakhto (Russia)
Mehman Mammadov (Russia)
Israel Carlsten (Germany)
Firat Duru (Switzerland)
Fransiz Johnson (India)
Muhammed Habib (Palestine)
Chenghizhan Turkoghlu (Turkey)
Emir Barish Okchun (Turkey)
Zeki Ongen (Turkey)
Chengiz Cheliker (Turkey)
Steven M. Markovitz (USA)
Kenneth Stein (USA)
Christopher Liu (USA)
Amet Chelebi (Turkey)
Serap Erdine (Turkey)

MÜNDƏRİCAT / CONTENTS

Baş redaktordan / From editorin chief	4
--	----------

Ədəbiyyat icmalları / Literature reviews

Kardiovaskulyar və serebrovaskulyar xəstəlikləri zamanı Triflusalın effektivliyi və тящлцкясиз-лийи

Javier Borja, Julian Garcia-Rafanell PhD, J. Uriach y CompaZia	6
---	----------

Anemik sindromlu xroniki ürək çatışmazlığının terapiyasının aktual problemləri

Quliyev F. Ə., Zahidova K.X.....	19
---	-----------

Xroniki ürək çatışmazlığı olan xəstələrdə karvedilolun qanın hemoreoloji, hemokoaqulyasiya və lipid metabolizmi göstəricilərinə təsiri.

U.G.Zakiyeva, T.Sh. Jahangirov	28
---	-----------

Orijinal məqalələr / Original articles

Features antihypertensive therapy in patients with essential hypertension based vegetative heart rate regulation

Gahramanova S.M., Bakhshaliyev A.B.....	35
--	-----------

Davamlı Drenajsız usulla aparılan perikardiosintezin etibarlıq və effektivliyinin dəyərləndirilməsi

Uzm.Dr. Farid Aliyev, Uzm.Dr. Evin Bozçalı, Uzm.Dr. Ali Can Hatemi, Uzm. Dr. Firdovsi İbrahimov, Uzm. Dr. Kamran Musayev	41
---	-----------

Arterial hipertoniyası olan kişilərdə Bisoprol, Nebivolol ilə monoterapiyanın penil hemodinamik

İ.İ.Mustafayev, G.S.Nurməmmədov.....	50
---	-----------

Prevalence, gender and Age-related features of metabolic syndrome: Russian data from a cross-sectional epidemiologic study

Mehman N. Mamedov	57
--------------------------------	-----------

QT-nin uzanması sindromunda dinamik repolyarizasiya dəyişmələri nümunələri

Uzm. Dr. Fərid Aliyev, Dr. Cengizhan Türkoğlu	68
--	-----------

Kliniki müşahidələr / Case Reports

A Case of Emergent Percutaneous Intervention to the Left Main Coronary Artery Ostium During NSTEMI Complicated by Cardiogenic Shock

Ulvi Mirzayev	74
----------------------------	-----------

Tarixi səhifə / Historical page

Willem Einthoven

Ruslan Nəcəfov, t.ü.f.d.	80
--------------------------------------	-----------

BAŞ REDAKTORDAN



Hörmətli həmkarlar!

Əsas Ümummilli Lider Heydər Əliyev tərəfindən qoyulan və onun davamçısı, hörmətli prezidentimiz cənab İlham Əliyev tərəfindən layiqincə davam etdirilən inkişaf siyasəti səhiyyə sahəsində də öz bəhrəsini verir. Səhiyyə naziri cənab Oqtay Şirəliyevin uğurlu fəaliyyəti sayəsində də ölkənin səhiyyə sektorunda böyük inkişaf tempi davam edir.

Son illərdə ürək qan - damar sistemi xəstəlikləri geniş şəkildə öyrənilən sahələrdən biridir. Buna misal olaraq yekunlaşmış iri beynəlxalq tədqiqatları göstərmək olar ki, burada kəskin koronar sindrom , arterial hipertenziya, ürək çatışmazlığı olan xəstələrin aparılmasının yeni standartları müəyyən edilmişdir.

Tibb elminin yüksək inkişaf nailiyyətləri təbii ki, analiz olunmalı və müzakirələrimiz geniş oxucu auditoriyasına çatdırılmalıdır. Bu nöqteyi nəzərdən Azərbaycan Kardiologiya Jurnalının nəşrinə böyük ehtiyac vardır.

Əziz həmkarlar, nəzərinizə çatdırmaq istəyirəm ki, Avropa Kardiologiya Cəmiyyətinin idarə heyətinin 30 avqust 2011- ci ildə keçirilən sessiyasında Azərbaycan Kardiologiya Cəmiyyəti həqiqi üzv seçilmişdir. Biz Avropa Kardiologiya ailəsinin 54-cü üzvü kimi seçilməyimizə çox

sevindik. Bu üzlülük çox şərəfli və məsuliyyətlidir, eyni zamanda, bizim cəmiyyətin təkmilləşmə prosesinə təkan verir.

Azərbayca Kardiologiya Cəmiyyətinin tərkibinə 324 üzv, 15 işçi qrup və idarə heyəti daxildir. Azərbaycan Kardiologiya Cəmiyyətinin əsas məqsədi – Azərbaycan Respublikasında ürək-damar xəstəliklərinin yüksək səviyyədə profilaktika, diaqnostika və müalicə keyfiyyətinin artırılmasına kömək etməkdir.

2012-ci ildə təsis edilmiş və ilk sayı Sizin diqqətinizə təqdim olunan elmi - praktik Azərbaycan kardiologiya Jurnalının məqsədi Respublikamızda kardiologiya elminin inkişafına təkan verməkdir. Ümüdvəriq ki, təqdim edəcəyimiz rubrikalar, orijinal məqalələr, müasir texnologiyalı şərhlər, mühazirələr, tarixi xronikalar klinisistlərə, araşdırıcılara maraqlı olacaqdır.

Sizi , Azərbaycan Kardiologiya Cəmiyyətinin jurnalının ilk nömrəsinin işıq üzü görməsi münasibəti ilə təbrik edirəm .

Hörmətlə ,
Azərbaycan Kardiologiya Cəmiyyətinin Prezidenti,
Azərbayca Kardiologiya Jurnalının Baş redaktoru
professor
F. Quliyev.

Kardiovaskulyar və serebrovaskulyar xəstəlikləri zamanı Triflusalın effektivliyi və təhlükəsizliyi

Javier Borja¹, JulianGarcia-Rafanell PhD², J. Uriach y CompaZia, S.A.³

Xülasə

Triflusal - kimyəvi quruluşuna görə salisilatlar sinifinə aid, lakin sintezi aspirindən mümkün olmayan anti-aqreqantdır. Triflusal dünyanın 30 ölkəsində istifadə olunur və aspirinlə müqayisədə, oxşar effektivliyə malik, lakin qanaxma riski¹ daha aşağı olan antiagreqant^{1,2} kimi qəbul olunmuşdur. Preparat miokard infarktı, sabit yaxud qeyri-sabit stenokardiya, işemik insult yaxud tranzitor işemik həmlə kimi koronar və ya serebrovaskulyar hadisələrdən sonrakı ikincili profilaktikada, həmçinin koronar şuntlamadan sonrakı okklüziyaların qarşısının alınması üçün istifadə olunur.

Açar sözləri: Triflusal, miokard, stenokardiya, işemik insult

Xülasə

Triflusal - kimyəvi quruluşuna görə salisilatlar sinifinə aid, lakin sintezi aspirindən mümkün olmayan antiagreqantdır.

Triflusal dünyanın 30 ölkəsində istifadə olunur və aspirinlə müqayisədə, oxşar effektivliyə malik, lakin qanaxma riski¹ daha aşağı olan antiagreqant^{1, 2} kimi qəbul olunmuşdur. Preparat miokard infarktı, sabit yaxud qeyri-sabit stenokardiya, işemik insult yaxud tranzitor işemik həmlə kimi koronar və ya serebrovaskulyar hadisələrdən sonrakı ikincili profilaktikada, həmçinin koronar şuntlamadan sonrakı okklüziyaların qarşısının alınması üçün istifadə olunur. Son illərdə bir sıra ölkələrdə triflusal K vitaminin antaqonistləri olan oral antikoagulyantlarla birlikdə qulaqcıq fibrilliyası ilə xəstələrdə kardiovaskulyar hadisələrinin profilaktikası məqsədi ilə istifadə olunur. Bu məqalədə biz triflusalın farmakoloji profili, həmçinin qeyri-sabit stenokardiya, kəskin miokard infarktı, qulaqcıq fibrilliyası, işemik insult və tranzitor işemik həmlə zamanı onun sübut olunmuş klinik effektivliyi və təhlükəsizliyi haqqında ətraflı məlumat vermək istədik.

Yazışma üçün əlaqə:

Javier Borja¹, JulianGarcia-Rafanell PhD²,

J. Uriach y CompaZia, S.A.³

1 Clinical pharmacologist Medical Advisor

ViforPharmaEspana, S.L.

2 Director of Medical Area

3 Poligon Industrial Riera de Caldes

Avinguda Cam iReial, 51-57

08184 Palau-solit< i Plegamans

Barcelona Spain

Triflusal, aspirin kimi, siklooksigenaza-1 fermentini (SOG1) dönməz halda blokada edərək tromboksanın biosintezini pozur^{3,4}. Triflusalın əsas metaboliti olan 2-hidroksi-4-trifluorometil benzoy turşusu (HTB) həmçinin SOG1 fermentinin dönməz blokada effektivinə malikdir. Triflusal və HTB həmçinin bəzi hüceyrələrdə, o cümlədən monositlərdə NO sintetazanı stimullaşdıraraq NO sintezini artırır³. Azot oksidi trombositlərdə sQMF sintezini artıraraq, antiaqreqant effektivini göstərir⁵.

Triflusal, əlavə olaraq, trombosit fosfodiesterazanı blokada edir ki, nəticədə trombositlərdə kalsiumun mobilizasiyasının qarşısını alır və antiaqreqant təsir göstərir⁶. Triflusal nüvə transkripsiya faktorunun (NF-kB) aktivasiyasının qarşısını alır və, bununla belə, damar və neyronal iltihab əleyhinə markerlərin ekspressiyasını inhibisiya edir^{7,8}. Aspirindən fərqli olaraq, triflusal prostasiklinin endotelial sintezini qoruyur³.

Bununla yanaşı, yalnız triflusal aspirindən fərqli olaraq, Alsheymer tipli demensiya zamanı neyronal iltihab əleyhinə və neyroprotektiv effekt göstərmişdir.

Dərc edilmiş sisteməlik məqalələrdə və metaanalizdə işemik insult və tranzitor işemik həmlə, kəskin miokard infarktı ilə xəstələrdə triflusalın effektivliyi və təhlükəsizliyi aspirinlə müqayisə olunmuşdur³⁰. Triflusal ilə aspirinin müqayisəsi aparılmış 5 klinik tədqiqat daxil edilmişdir (işemik insult və tranzitor işemik həmlə ilə 4 tədqiqat [2994 xəstə] və kəskin miokard infarktı ilə 1 tədqiqat [2275 xəstə]). İşemik insult və tranzitor işemik həmlə ilə aparılmış tədqiqatların metaanalizinə əsasən, effektivlik baxımından (OR >1 triflusal hesabına) ilkin məqsəd kimi müəyyən edilən qeyri-fatal miokard infarktını, qeyri-fatal işemik insultu yaxud damar ölümünü həm bütövlükdə, həm ayrı-ayrılıqda (OR: 1,02; 95% CI:0,83-1,26) nəzərdən keçirərək, triflusal ilə aspirin arasında dürüst fərqlər müşa-

hidə olunmamışdır. Fatal işemik insultun qarşısının alınmasında triflusal aspirindən üstün olmuşdur (OR:2,57; 95% CI:1,04-6,35). Təhlükəsizlik baxımından (OR >1 triflusal hesabına) heç olmasa bir əlavə təsiri qeyd olunan xəstələrin sayında fərqlər müşahidə olunmamışdır, lakin preparatın qəbulu ilə bağlı olan ciddi əlavə təsirləri olan xəstə sayı aspirin qrupunda, triflusal ilə müqayisədə, daha çox olmuşdur (OR: 1,39; 95% CI: 1,04-1,85). Triflusal aşağıdakı hallarda aspirindən təhlükəsiz olmuşdur: bütün qanaxmalar (OR: 1,77; 95% CI: 1,45-2,16), intrakranial hemorragiyalar yaxud digər iri sistemli hemorragiyaları olan xəstələrin sayı (OR: 2,42; 95% CI: 1,56-3,77), iri ekstrakranial sistemli qanaxmaları olan xəstələrin sayı (OR: 2,66; 95% CI: 1,55-4,56), kiçik qanaxmaları olan xəstələrin sayı (OR: 1,62; 95% CI:1,31-2,01), qastrointestinal hemorragiyaları olan xəstələrin sayı (OR: 1,86; 95% CI: 1,33-2,59).

Nəticələr

Miokard infarktı, həmçinin işemik insult və tranzitor işemik həmlə olan xəstələrdə damar hadisələrinin qarşısının alınmasında triflusal aspirinlə eyni effektivliyə malik olmuşdur, lakin qanaxma riski triflusalın istifadəsi zamanı daha aşağı və statistik dürüst olmuşdur. Kəskin miokard infarktı olan xəstələrdə triflusal ilə müalicə, aspirinlə müqayisədə, daha ekonomik olmuşdur.

Qeyri-sabit stenokardiya ilə xəstələrdə triflusal qeyri-fatal miokard infarktı riskinin 60% azalmasını göstərmişdir.

Valvulyar və qeyri-valvulyar qulaqcıq fibrilliyası ilə xəstələrdə damar hadisələrinin qarşısının alınmasında triflusal orta aktivliyə malik oral antikoagulyantla birlikdə, təkə oral antikoagulyantla standart müalicə ilə müqayisədə, daha effektiv olmuşdur və qanaxma riskini artırmamışdır. Riskin azalması 50% olmuşdur. Həmin effekti aspirin göstərməmişdir.

Triflusal ilə bağlı MBT-nin yuxarı şöbələrində

gastrointestinal qanaxma riski əhəmiyyətsizdir və aşağı dozalarda aspirin və klopidoqrel kimi digər antiagreqantlarla müqayisədə olduqca azdır.

Aspirinlə assosiasiya olunmuş respirator xəstəliyi olan astmalı pasiyentlərdə triflusal yaxşı keçirilirdi və allergiya hallarına səbəb olmamışdır.

Yuxarıda sadalanan hallarda triflusalın effektivliyi və təhlükəsizliyi bir neçə Klinik Praktik Protokollarda maksimal tövsiyə səviyyəsində, həmçinin Lanset kimi yüksək etibarlı jurnallarda ən yeni məqalələrdə təsdiq edilmişdir.

Introduction

Triflusal is an antiplatelet agent structurally related with the salicylates but is not derived from aspirin. Triflusal is marketed in 30 countries worldwide and is a well recognized antiplatelet agent^{1,2} with a similar efficacy to that of aspirin but a lower risk of bleeding¹. The drug is indicated in the secondary prevention after a first coronary or cerebrovascular ischemic event of myocardial infarction, stable or unstable angina, or non hemorrhagic stroke or transient ischemic attack (TIA), as well as to reduce the vein graft occlusion after coronary bypass. In recent years, triflusal associated to moderate oral anticoagulation with an antivitamine K has been approved in some countries to prevent cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. In this review we will focus mainly in the pharmacological profile of triflusal as well as in its evidence-based clinical efficacy and safety in the treatment of patients with unstable angina, acute myocardial infarction, atrial fibrillation, and ischemic stroke or TIA.

Pharmacological profile of triflusal

Triflusal is an antiplatelet agent structurally related to salicylates but not derived from aspirin acid. Like aspirin, triflusal irreversibly acetylates cyclo-oxygenase isoform 1 (COX-1) and therefore inhibits thromboxane

biosynthesis^{3,4}. The main metabolite of triflusal, 2-hydroxy-4-(trifluoromethyl) benzoic acid (HTB) has reversible inhibitory effects on the COX pathway. Triflusal and HTB are able to stimulate nitric oxide (NO) synthase, increasing NO synthesis in several cell lines including monocytes³. Nitric oxide can be transferred to platelets, where it exerts an antiaggregant effect by potentiating cGMP synthesis⁵. Triflusal, in addition, inhibits platelet phosphodiesterase, the enzyme responsible for degrading cAMP and cGMP. An increase of both nucleotides is associated with an inhibition of platelet aggregation by blockade of intraplatelet calcium mobilization⁶. Triflusal blocks the activation of nuclear transcription factor (NF-κB) and therefore is able to inhibit the expression of both vascular and neuronal inflammatory markers and adhesion molecules upregulated by this factor^{7,8}. Unlike aspirin, the endothelial synthesis of prostacyclin is preserved with triflusal³. A recent study demonstrated that triflusal reduced pathologic and inflammatory markers and functional deficits in rats receiving α -amiloid and/or endothelin injections, suggesting a neuroprotective effect in the prophylaxis of Alzheimer's disease and cerebral ischemia⁹.

After oral administration, triflusal is rapidly hydrolysed to HTB. After a single dose of 900 mg in healthy volunteers, values for absorption half-life of 0.40 and 2.44 hours were documented for triflusal and HTB, respectively¹⁰. Corresponding values for mean maximum plasma concentration were 11.6 and 92.7 mg/L, and for terminal elimination half-life were 0.53 and 34.3 hours. Triflusal elimination is primarily renal: > 60% of the parent compound is excreted in the urine, as unchanged triflusal, HTB and an HTB -glycine conjugate, within 48 hours of administration¹⁰. There are no major differences in the pharmacokinetic profiles of

triflusal and HTB in elderly and younger individuals, so that triflusal dosage adjustments are unnecessary in elderly patients¹⁰.

Evidence-based efficacy and safety of triflusal: Focus on unstable angina, acute myocardial infarction, atrial fibrillation and ischemic stroke.

Unstable angina

In a randomized, double-blind, parallel and placebo-controlled clinical trial in 281 patients with unstable angina, triflusal at a dose of 300 mg thrice daily produced a 65.8% reduction of non-fatal myocardial infarction (OR: 0.35; 95% CI: 0.14-0.87; $p = 0.013$)¹¹. In the Sixth American College of Chest Physicians (ACCP) Consensus Conference on Antithrombotic Therapy 2001 triflusal is recommended in unstable angina (grade 1A)¹².

Acute myocardial infarction

The Triflusal in Myocardial Infarction (TIM) study¹³ was a randomized, double-blind, sequential, multicenter clinical trial to compare the efficacy and tolerability of triflusal with aspirin in the prevention of cardiovascular events following Acute Myocardial Infarction (AMI).

Two thousand and two hundred seventy five patients were randomized to receive triflusal 600 mg or aspirin 300 mg once daily for 35 days. Treatment was started as soon as possible after study inclusion and within 24 hours of symptoms onset. The primary study end-point was a composite measure reflecting death or occurrence of non-fatal myocardial infarction or non-fatal cerebrovascular events within the first 35 days after an AMI. Secondary end-points were defined individually as the incidence of death, non-fatal reinfarction, non-fatal cerebrovascular events and urgent revascularization procedures occurring within the first 35 days of an acute myocardial infarction.

The primary end point occurred in 99 (9.06%) of 1056 patients receiving triflusal and 105 (10.15%) of 1068 patients receiving aspirin (OR: 0.88; 95% CI: 0.63 to 1.23; $p = 0.58$). The risk of non-fatal cerebrovascular events was significantly lower with triflusal than with aspirin: 5 (0.48%) versus 14 (1.31%) patients, respectively (OR: 0.36; 95% CI: 0.14 to 0.91; $p = 0.03$). There were no significant differences between treatments in terms of risk of death, non fatal myocardial infarction or revascularization procedures. The incidence of bleeding events at the central nervous system was lower in patients receiving triflusal in comparison with patients receiving aspirin (0.27% versus 0.97%, $p = 0.03$).

A cost minimisation analysis (CMA) using data from the TIM study¹⁴ evidenced that the overall direct medical cost of treating patients with triflusal and aspirin for 35 days was 39.58 euros and 55.31 euros, respectively. Consequently, treating patients with triflusal supposes a net saving of 15.73 euros per patient i.e. a 28.4% cost reduction¹².

In the Clinical Practice Guidelines of the Spanish Society of Cardiology (1999) triflusal is recommended in the treatment of acute myocardial infarction (IIa)¹⁵.

Atrial fibrillation

The National Study for Prevention of Embolism in Atrial Fibrillation (NASPEAF) study¹⁶ was a prospective, multicenter, randomized open-label clinical trial, to compare the efficacy and tolerability of triflusal plus moderate intensity oral anticoagulation versus standard oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation (AF).

Patients with chronic or documented paroxysmal AF were eligible for the study. Patients at low risk according to Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) III stratification¹⁷ or younger than 60 years of

age were not included. Eligible patients were divided in two groups: the high-risk group included nonvalvular plus prior embolism and patients with mitral stenosis with and without prior embolism. All others were included in the intermediate-risk group. Patients with mechanical valve prosthesis were excluded.

Patients in the intermediate-risk group were randomized to one of three arms: oral anticoagulation with acenocoumarol (a vitamin K antagonist commonly used in Europe, equivalent to warfarin) to a target INR of 2 to 3, triflusal 600 mg daily, or a combination of both with a target INR of 1.25 to 2. In the high-risk group, the triflusal-only arm was omitted and subjects were assigned to anticoagulation with a target INR of 2 to 3 or the combination therapy with a target INR of 1.4 to 2.4.

Primary outcome was a composite of vascular death, transient ischaemic attack (TIA) and nonfatal stroke or systemic embolism, whichever came first. Secondary events were severe bleeding, myocardial infarction, nonvascular death, and non-severe bleeding. These outcome events were analyzed alone or in combination.

One thousand two hundred nine patients were included and 1159 patients were evaluable for efficacy. After a median follow-up of 2.76 years, primary outcome was lower in the combined therapy than in the anticoagulant arm in both the intermediate (hazard ratio [HR]: 0.33; 95% CI: 0.12 to 0.91; $p = 0.02$) and the high-risk group (HR: 0.51; 95% CI: 0.27 to 0.96; $p = 0.03$).

In the intermediate-risk group, primary outcome was lower in the combined therapy than in the antiplatelet group (HR: 0.24; 95% CI: 0.09 to 0.64; $p = 0.001$) and the combined therapy arm had a lower rate of embolism-stroke-TIA than the antiplatelet arm (HR: 0.21; 95% CI: 0.06 to 0.74; $p = 0.01$) and a lower vascular death rate (expressed as rate

per 100 person-years) than the anticoagulant arm (0.37 versus 1.98, $p = 0.01$). It also showed a 61% relative reduction in primary end-points plus severe bleeding compared with either the antiplatelet (HR: 0.39; 95% CI: 0.17 to 0.87; $p = 0.02$) or the anticoagulant (HR: 0.38; 95% CI: 0.17 to 0.87; $p = 0.02$) arms. In the high risk group the combined therapy arm had a lower vascular death (expressed as rate per 100 person-years) than the anticoagulant arm (1.05 versus 2.79; $p < 0.05$).

No differences concerning severe bleeding were observed between arms either in the intermediate or in the severe-risk groups. Of interest is that the combined therapy had a lower median INR than the corresponding anticoagulant arms (1.93 vs 2.47 and 2.17 vs 2.50 in the intermediate and high risk groups, respectively; $p < 0.001$ for combined versus anticoagulant arm in both intermediate and high risk groups).

In a subanalysis¹⁸ of the NASPEAF study¹⁶, the authors found that combined therapy in mitral stenosis patients, compared with anticoagulant alone therapy, reduced the risk of vascular events by 58.3%. Another subanalysis of the NASPEAF study¹⁶ evidenced that in the elderly (75 years or older) patients with the combined therapy significantly reduced vascular events and the composite of vascular events or severe bleeding¹⁹.

Long-term follow-up confirmed that the combination antithrombotic therapy with triflusal at 600 mg/d gave significantly better results than anticoagulant monotherapy²⁰.

The interest in the NASPEAF study¹⁶ is based on the fact that it was demonstrated for the first time that the addition of antiplatelet therapy (triflusal) to reduced intensity anticoagulation in atrial fibrillation patients, stratified for risk of thromboembolism, significantly decreases

subsequent vascular events compared with patients receiving standard anticoagulation, and does so without increasing bleeding risks. This was not demonstrated in previous trials combining low-dose warfarin and aspirin²¹⁻²³.

Based on the results of the NASPEAF study¹⁶ in the Spanish National System of Health Guidelines for the primary and secondary prevention of stroke, triflusal associated to oral anticoagulation is recommended for patients with atrial fibrillation that despite a correct oral anticoagulation have a recurrent stroke or TIA (expert consensus)²⁴.

Ischemic stroke or TIA

Four multicentre studies assessed the efficacy and safety of triflusal in the prevention of events in patients with ischemic stroke or TIA²⁵⁻²⁸. Three studies were randomized and double-blind²⁶⁻²⁸, being the more important the Triflusal versus Aspirin in Cerebral Infarction Prevention (TACIP)²⁷ and the Triflusal versus Aspirin for Prevention of Infarction: a Randomized Study (TAPIRSS)²⁸.

The TACIP study²⁷ was a multicenter, double-blind, randomized, parallel groups clinical trial to assess the potential benefit of triflusal compared with aspirin in patients with previous TIA or ischemic stroke.

Subjects aged 40 years or more were eligible if they had suffered from a TIA or non disabling stroke within the previous 6 months. Patients were randomly assigned, in a double-blind fashion, to receive uncoated capsules of triflusal (600 mg daily) or aspirin (325 mg daily). All patients were followed until completion of planned 3-year follow-up period even after the onset of a nonfatal primary endpoint (off medication) or therapy withdrawal.

Primary outcome events included the first occurrence of vascular death, nonfatal ischemic stroke, or non fatal AMI. Secondary

endpoints were the occurrence of each of these events separately as well as overall mortality, nonvascular death, nonfatal ischemic stroke, any (fatal and nonfatal) ischemic stroke, nonfatal AMI, any AMI, nonfatal cerebral hemorrhage, any cerebral hemorrhage, major systemic hemorrhage (bleeding episodes that required hospital admission and/or blood transfusion; any other bleeding was considered minor), any cerebral and major systemic hemorrhage, nonfatal systemic thromboembolism, and any systemic thromboembolism. Any event that led to death within 1 month of its occurrence was considered a fatal event.

Of the 2113 patients randomized, 1085 were assigned to treatment with triflusal and 1055 to aspirin. Six patients (3 in each group) who did not take any dose of the study medication were excluded from the study. The intention-to-treat population consisted in 2107 patients (1055 received triflusal, 1052 received aspirin).

Two hundred sixty-eight patients (12.7%) suffered from an event defined as a primary endpoint of the study: 138 (13.1%) in the triflusal group and 130 (12.4%) in the aspirin group (Hazard ratio [HR]: 1.09; 95% CI: 0.85 to 1.38; $p = 0.65$). In respect to events defined as secondary endpoints of the trial, statistically significant differences were noted only in the incidence of bleeding episodes: a total of 31 patients (2.9%) assigned to the aspirin group reported at least 1 major systemic hemorrhage compared with 13 (1.2%) in the triflusal group (HR: 0.42; 95% CI: 0.22 to 0.81; $p = 0.006$). Any cerebral or major systemic hemorrhage was reported in 42 patients (4.0%) in the aspirin group and in 20 patients (1.9%) in the triflusal group (HR: 0.48; 95% CI: 0.28 to 0.82; $p = 0.004$).

There were 555 patients (52.8%) that presented at least one adverse event related (possible, definite, or not assessable by the

investigator) with the study drug in the aspirin group and 573 (54.3%) in the triflusal group ($p = 0.49$). Differences were evidenced for dyspepsia (228 patients [21.7%] in the aspirin group and 289 patients [27.4%] in the triflusal group [$p = 0.002$]), anaemia (17 patients [1.6%] in the aspirin group and 6 patients [0.6%] in the triflusal group [$p = 0.021$]) and gastric/peptic ulcer (8 patients [0.8%] in the aspirin group and one patient [0.1%] in the triflusal group [$p = 0.021$]). Of interest is that differences were shown also in patients that presented any hemorrhagic event (229 patients [21.8%] in the aspirin group and 147 patients [13.7%] in the triflusal group [$p < 0.001$]), gastrointestinal hemorrhagic events (80 patients [7.6%] in the aspirin group and 49 patients [4.6%] in the triflusal group [$p = 0.005$]) and hematoma (71 patients [6.7%] in the aspirin group and 40 patients [3.8%] in the triflusal group [$p = 0.002$]).

The TAPIRSS study²⁸ was a multicenter, double-blind, randomized, parallel groups, pilot clinical trial, performed to explore the efficacy and safety of triflusal versus aspirin in the prevention of vascular complications in patients with a previous TIA or ischemic stroke in a Latin American population. Patients were recruited at 19 hospital centers in Buenos Aires, Argentina.

Subjects older than 40 years with a diagnosis of TIA or established cerebral infarction within the previous 6 months were selected for the study. Patients were randomized to receive treatment with a daily single dose of either triflusal 600 mg or aspirin 325 mg. Patient treatment and follow-up extended from a minimum of 1 year to a maximum of 2 years from inclusion. Primary endpoint was the first occurrence of the composite of either vascular death, nonfatal ischemic stroke, nonfatal acute myocardial infarction, or major bleeding. Secondary endpoints were the occurrence of each of the

above events separately as well as the following: 1) episodes of minor bleeding not requiring hospitalization; 2) nonvascular death defined as death of any cause not included in the vascular death definition; 3) systemic thromboembolism characterized by spontaneous episodes of sudden vascular failure associated with clinical or radiologic evidence of arterial occlusion.

A total of 431 patients were enrolled to receive either aspirin (216 patients) or triflusal (215 patients). There were 57 primary endpoints. No significant differences were observed between groups (30/216 [13.9%] in the aspirin group vs 27/213 [12.7%] in the triflusal group; OR: 1.11, 95% CI: 0.64 to 1.94, $p = 0.711$). The analysis of secondary endpoints did not show significant differences between groups. However, the triflusal-treated group showed a favorable trend in hemorrhagic events, with an incidence of major hemorrhages of 7 patients (3.2%) in the aspirin group vs 1 patient (0.5%) in the triflusal group (OR: 7.1, 95% CI: 1.15 to 43.52, $p = 0.068$) and an incidence of minor hemorrhages of 13 patients (6%) in the aspirin group vs 5 (2.3%) in the triflusal group (OR: 2.66, 95% CI: 0.93 to 7.61, $p = 0.058$). In a post hoc analysis, all bleeding episodes, including first major and minor hemorrhages, were significantly more frequent in the aspirin group (OR: 3.13, 95% CI: 1.22 to 8.06, $p = 0.013$). The gastrointestinal tract was the most frequently reported bleeding site, with a favourable trend toward fewer episodes in triflusal treated patients ($p = 0.062$).

In the European Stroke Organization (ESO) Guidelines triflusal is recommended for the secondary prevention of ischemic stroke or TIA (Class I, Level A)²⁹.

Systematic review and metaanalysis

A systematic review and metaanalysis comparing the efficacy and safety of triflusal with aspirin in patients with stroke or

transient ischemic attack or acute myocardial infarction has been published³⁰. Five studies (four in stroke or transient ischemic attack [2994] patients and one in acute myocardial infarction [2275] patients) comparing triflusal with aspirin were included. With respect to the metaanalysis of the studies in stroke or transient ischemic attack and concerning efficacy (OR > 1 favours triflusal), no significant differences were found between triflusal and aspirin neither for the primary outcome, defined as non-fatal myocardial infarction, non-fatal ischemic or hemorrhagic stroke, or vascular death (OR: 1.02; 95% CI: 0.83 to 1.26) nor for each of the individual outcomes that contributed to the primary outcome. Triflusal was better than aspirin in preventing fatal ischemic stroke (OR: 2.57; 95% CI: 1.04 to 6.35). Concerning safety, (OR > 1 favours triflusal), no differences were detected in the number of patients with at least one adverse event, although the number of patients with serious adverse events related to medication was higher with aspirin than with triflusal (OR: 1.39; 95% CI: 1.04 to 1.85). Triflusal was safer than aspirin concerning the following variables: overall hemorrhagic adverse events (OR: 1.77; 95% CI: 1.45 to 2.16), number of patients with any intracranial hemorrhage or other major systemic hemorrhage (OR: 2.42; 95% CI: 1.56 to 3.77), number of patients with any major extracranial systemic hemorrhage (OR: 2.66; 95% CI: 1.55 to 4.56), number of patients with any minor hemorrhage (OR: 1.62; 95% CI: 1.31 to 2.01), number of patients with gastrointestinal hemorrhage (OR: 1.86; 95% CI: 1.33 to 2.59).

Other studies

In two case-control studies, triflusal was not associated with a significant risk of upper gastrointestinal bleeding, whereas aspirin was^{31,32}, even at doses of 100 mg daily or less³². Lastly, in a single-blind study, triflusal

at doses until 900 mg daily was well tolerated in patients with asthma episodes triggered by aspirin and/or other non-steroidal anti-inflammatory drugs³³.

Conclusions

Triflusal is an antiplatelet agent with a chemical structure of the family of salicylates but is not derived from aspirin. Like aspirin it blocks platelet cyclooxygenase and therefore inhibits thromboxane B₂ formation. However, unlike aspirin, triflusal also inhibits platelet cAMP-phosphodiesterase and preserves the formation of prostacyclin in the vascular wall (endothelium cells), due to its negligible effect on vascular cyclooxygenase. These activities provide triflusal of a unique mechanism of action in the therapeutic armamentarium of antiplatelet agents and is more selective than that of aspirin.

In addition, triflusal, but not aspirin, has shown a neuronal anti-inflammatory and neuroprotective effect of potential benefit in Alzheimer's type dementia.

Triflusal has demonstrated its efficacy in patients with unstable angina with more than 60% reduction in non-fatal myocardial infarction.

Triflusal is as effective as aspirin to prevent vascular events in patients with myocardial infarction or those with ischemic stroke or TIA but the hemorrhagic risk is much lower and statistically significant with triflusal. In patients with acute myocardial infarction triflusal is cost-saving with respect to aspirin. Triflusal plus moderate intensity oral anticoagulation is more effective than standard oral anticoagulation to prevent vascular events in patients with valvular and non-valvular atrial fibrillation and does so without increasing bleeding risk. Risk reduction was of 50%. This has not been demonstrated with aspirin.

The risk of upper gastrointestinal bleeding associated with the use of triflusal is

negligible and much lower than that of other antiplatelet agents such as low doses aspirin and clopidogrel.

Triflusal was well tolerated and did not causes allergic effects in asthmatic patients with previously demonstrated aspirin-exacerbated respiratory diseases.

The efficacy and safety of triflusal in the above conditions has been recognized in several Clinical Practice Guidelines with the maximum degree of recommendation, as well as in recent reviews in highly reputed journals such as The Lancet.

Summary

Triflusal is an antiplatelet agent structurally related with the salicylates but is not derived from aspirin. Triflusal is marketed in 30 countries worldwide and is a well recognized antiplatelet agent^{1,2} with a similar efficacy to that of aspirin but a lower risk of bleeding¹. The drug is indicated in the secondary prevention after a first coronary or cerebrovascular ischemic event of myocardial infarction, stable or unstable angina, or non hemorrhagic stroke or transient ischemic attack (TIA), as well as to reduce the vein graft occlusion after coronary bypass. In recent years, triflusal associated to moderate oral anticoagulation with an antivitamine K has been approved in some countries to prevent cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. In this review we will focus mainly in the pharmacological profile of triflusal as well as in its evidence-based clinical efficacy and safety in the treatment of patients with unstable angina, acute myocardial infarction, atrial fibrillation, and ischemic stroke or TIA. Like aspirin, triflusal irreversibly acetylates cyclo-oxygenase isoform 1 (COX-1) and therefore inhibits thromboxane biosynthesis^{3,4}. The main metabolite of triflusal, 2-hydroxy-4-(trifluoromethyl) benzoic acid (HTB) has reversible inhibitory effects on the COX pathway. Triflusal and

HTB are able to stimulate nitric oxide (NO) synthase, increasing NO synthesis in several cell lines including monocytes³. Nitric oxide exerts an antiaggregant effect in platelets by potentiating cGMP synthesis⁵.

Triflusal, in addition, inhibits platelet phosphodiesterase and inhibits the platelet aggregation by blockade of intraplatelet calcium mobilization⁶. Triflusal blocks the activation of nuclear transcription factor (NF- κ B) and therefore is able to inhibit the expression of both vascular and neuronal inflammatory markers^{7,8}. Unlike aspirin, the endothelial synthesis of prostacyclin is preserved with triflusal³.

In addition, triflusal, but not aspirin, has shown a neuronal anti-inflammatory and neuroprotective effect of potential benefit in Alzheimer's type dementia.

A systematic review and metaanalysis comparing the efficacy and safety of triflusal with aspirin in patients with stroke or transient ischemic attack or acute myocardial infarction has been published³⁰. Five studies (four in stroke or transient ischemic attack [2994] patients and one in acute myocardial infarction [2275] patients) comparing triflusal with aspirin were included. With respect to the metaanalysis of the studies in stroke or transient ischemic attack and concerning efficacy (OR > 1 favours triflusal), no significant differences were found between triflusal and aspirin neither for the primary outcome, defined as non-fatal myocardial infarction, non-fatal ischemic or hemorrhagic stroke, or vascular death (OR: 1.02; 95% CI: 0.83 to 1.26) or for each of the individual outcomes that contributed to the primary outcome. Triflusal was better than aspirin in preventing fatal ischemic stroke (OR: 2.57; 95% CI: 1.04 to 6.35). Concerning safety, (OR > 1 favours triflusal), no differences were detected in the number of patients with at least one adverse event, although the number of patients with

serious adverse events related to medication was higher with aspirin than with triflusal (OR: 1.39; 95% CI: 1.04 to 1.85). Triflusal was safer than aspirin concerning the following variables: overall hemorrhagic adverse events (OR: 1.77; 95% CI: 1.45 to 2.16), number of patients with any intracranial hemorrhage or other major systemic hemorrhage (OR: 2.42; 95% CI: 1.56 to 3.77), number of patients with any major extracranial systemic hemorrhage (OR: 2.66; 95% CI: 1.55 to 4.56), number of patients with any minor hemorrhage (OR: 1.62; 95% CI: 1.31 to 2.01), number of patients with gastrointestinal hemorrhage (OR: 1.86; 95% CI: 1.33 to 2.59).

Conclusions

Triflusal is as effective as aspirin to prevent vascular events in patients with myocardial infarction or those with ischemic stroke or TIA but the hemorrhagic risk is much lower and statistically significant with triflusal. In patients with acute myocardial infarction triflusal is cost-saving with respect to aspirin. Triflusal has demonstrated its efficacy in patients with unstable angina with more than 60% reduction in non-fatal myocardial infarction.

Triflusal plus moderate intensity oral anticoagulation is more effective than standard oral anticoagulation to prevent vascular events in patients with valvular and non-valvular atrial fibrillation and does so without increasing bleeding risk. Risk reduction was of 50%. This has not been demonstrated with aspirin.

The risk of upper gastrointestinal bleeding associated with the use of triflusal is negligible and much lower than that of other antiplatelet agents such as low doses aspirin and clopidogrel.

Triflusal was well tolerated and did not causes allergic effects in asthmatic patients with previously demonstrated aspirin-

exacerbated respiratory diseases.

The efficacy and safety of triflusal in the above conditions has been recognized in several Clinical Practice Guidelines with the maximum degree of recommendation, as well as in recent reviews in highly reputed journals such as The Lancet.

References

1. Rothwell P M, Algra A, Amarenco P. Medical treatment in acute and long-term secondary prevention after transient ischaemic attack and ischaemic stroke. *Lancet* 2011; 377: 1681-92.
2. Cervera A, Donnan G A. Ischemic cerebrovascular disease. In: Bope E T, Rakel R E, Kellerman R, eds. *Conn's Current Therapy* 2010. Philadelphia. Saunders Elsevier. 2010; 901-2.
3. Murdoch D, Plosker G L. Triflusal. A review of its use in cerebral infarction and myocardial infarction, and as thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *Drugs* 2006; 66: 617-92.
4. Culebras A, Garcia-Rafanell J, Borja J. Triflusal versus aspirin in cardio and cerebrovascular medicine. En: Milwood Ch L, ed. *New research on aspirin and Health*. New York. Novel Biomedical Books. 2007; 131-52.
5. S Arriero M M, et al. Effect of triflusal on human platelet aggregation and secretion: role of nitric oxide. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 205-11.
6. Garcia-Rafanell J, Ramis J, Gomez L, et al. Effect of triflusal and other salicylic acid derivatives on cyclic AMP levels in rat platelets. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1986; 284: 155-65.
7. Bayon Y, Alonso A, Sanchez Crespo M. 4-Trifluoromethyl derivatives of salicylate, triflusal and its main metabolite 2-hydroxy-4-trifluoromethylbenzoic acid, are potent inhibitors of nuclear factor kB activation. *Br J*

Pharmacol 1999; 126 : 1359-66.

8. Acarin L, Gonzalez B, Castellano B. Decrease of proinflammatory molecules correlates with neuroprotective effect of the fluorinated salicylate triflusal after postnatal excitotoxic damage. *Stroke* 2002; 33: 2499-505.

9. Whitehead S, Cheng G, Hachinski V, Cechetto D F. Interaction between a rat model of cerebral ischemia and β -amyloid toxicity. II. Effects of triflusal. *Stroke* 2005; 36: 1782-9.

10. Murdoch D, Plosker G L. Triflusal. A review of its use in cerebral infarction and myocardial infarction, and as thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *Drugs* 2006; 66: 671-92.

11. Plaza L, Lopez-Bescos L, Martin-Jadraque L, Alegria E, Cruz-Fernandez J M, Velasco J et al. Protective effect of triflusal against acute myocardial infarction in patients with unstable angina: results of a Spanish multicenter trial. *Cardiology*. 1993;82:388-98.

12. Cairns J A, Theroux P, Lewis H D, Ezekowitz M Meade T W. Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest* 2001; 119: 228S-52S.

13. Cruz-Fernandez J M, Lopez-Bescos L, Garcia-Dorado D, Lopez Garcia-Aranda V, Cabades A, Martin-Jadraque L, et al. Randomized comparative trial of triflusal and aspirin following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002; 21: 457-65.

14. Darba J, Izquierdo I, Navas C, Rovira J. Economic evaluation of triflusal and aspirin in the treatment of acute myocardial infarction. *Pharmacoeconomics* 2002; 20: 195-201.

15. Aros F, Loma-Osorio A, Alonso A, Alonso J J, Cabades A, Coma-Canella I, et al. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 919-56.

16. Perez-Gomez F, Alegria E, Berjon J, et al., for the NASPEAF Investigators. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1557-66.

17. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996; 348: 633-8.

18. Perez-Gomez F, Salvador A, Zumalde J, Iriarte J A, Berjon J, Alegria E, et al. Effect of antithrombotic therapy in patients with mitral stenosis and atrial fibrillation: a sub-analysis of NASPEAF randomized trial. *European Heart Journal* 2006; 27: 960-7.

19. Perez-Gomez F, Iriarte J A, Zumalde J, Berjon J, Salvador A, Alegria E, et al. Antithrombotic therapy in elderly patients with atrial fibrillation: effects and bleeding complications: a stratified analysis of the NASPEAF randomized trial. *Eur Heart J* 2007;28:996-1003.

20. Bover R, Perez-Gomez F, Maluenda, M P, Asenjo, S, Perez-Saldana R, Igea A, et al. Long-Term Follow-Up of Atrial Fibrillation Patients in the NASPEAF Study. Prospective Evaluation of Different Antiplatelet Treatments. *Rev Esp Cardiol* 2009;62(9):992-1000.

21. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996; 348: 633-8.

22. Gullov A L, Koefoed B G, Petersen P, et al. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose

warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin and Anticoagulation Study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1513-21.

23. Edvarson N, Juul-Moller S, Omblus R, Pehersson K. Effect of low dose warfarin and aspirin versus no treatment on stroke in a medium-risk patient population with atrial fibrillation. *J Intern Med* 2003; 254: 95-101.

25. Matias-Guiu J, Alvarez Sabin J, Codina A. Comparative study of the effect of low-dosage acetylsalicylic acid and triflusal in the prevention of cardiovascular events among young adults with ischemic cerebrovascular disease (in Spanish). *Rev Neurol* 1997; 25: 1669-72.

26. Smirne S, Ferini-Strambi L, Cucinotta D. Triflusal and prevention of cerebrovascular attacks : double-blind clinical study vs ASA. *J Neurol* 1994; 241: S130.

27. Matias-Guiu J, Ferro J M, Alvarez-Sabin J, Torres F, Jimenez M D, Lago A, et al. Comparison of triflusal and aspirin for prevention of vascular events in patients after cerebral infarction. *Stroke* 2003; 34: 840-8.

28. Culebras A, Rotta-Escalante R, Dominguez R, Dominguez R, Abiusi G, Famulari A, et al. Triflusal vs aspirin for prevention of cerebral infarction. *Neurology* 2004; 62: 1073-80.

29. The European Stroke for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischemic Attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457-507.

30. Costa J, Ferro J M, Matias-Guiu J, Alvarez-Sabin J, Torres F. Triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3: CD004296.

31. Lanás A, Serrano P, Bajador E, Fuentes J, Sainz R. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with non aspirin cardiovascular drugs, analgesics

and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15:173-8.

32. Ibanez L, Vidal X, Vendrell L, Moretti U, Laporte J R. Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:235-42.

33. Fraj J, Valero A, Vives R, Perez I, Borja J, Izquierdo I, et al. Safety of triflusal (antiplatelet drug) in patients with aspirin-exacerbated respiratory diseases. *Allergy* 2008; 63: 112-15.

Additional Information.

Contribution of authors.

Conception and design, Acquisition, analysis or interpretation of data, Drafting of the manuscript, Critical revision of the manuscript for important intellectual content, Statistical analysis, Data management, Research, Obtained support, funding and supervision: all authors equally. The authors read and approved the final manuscript.

Financing.

No external funding was received for the analysis and research conducted for the purpose of preparing the article. No other entity or sponsoring organization was involved in the design and conduct of the study or research or analysis; had no role in data collection, management, analysis, data interpretation, or manuscript preparation, review, or approval; did not participate in making decisions about submitting the manuscript for publication.

Availability of information and materials.

The information (data) used and/or analyzed during the analysis can be obtained by contacting the authors or the editors of the journal.

Declarations.

Ethics Committee approval and informed consent.

Written or oral informed consent was obtained from each participant. The Ethics Committee (ACS, Azerbaijan) and the Scientific Committee of the Congress approved this analysis.

Consent to publish.

Not provided.

Conflict of interest.

The author(s) declared no conflict of interest.

Details about the authors.

1 Clinical pharmacologist Medical Advisor

ViforPharmaEspana, S.L.

2 Director of Medical Area

3 Poligon Industrial Riera de Caldes

Avinguda Cam iReial, 51-57

08184 Palau-solit< i Plegamans

Barcelona Spain

Sent: April 4, 2023. **Received:** April 4, 2023.

Electronic publication: October 5, 2023.

Anemik sindromlu xroniki ürək çatışmazlığının terapiyasının aktual problemləri

Quliyev F. Ə.¹, Zahidova K.X.²

Xroniki ürək çatışmazlığının (XÜÇ) bazis terapiyası xəstələrin ölüm və hospitalizasiya hallarının tezliyini heç də azaltmamışdır. ÜÇ diaqnozu qoyulmuş xəstələrin 50%-i sonrakı 4 il ərzində ölürlər. XÜÇ zamanı birillik ölüm 20% və ağır XÜÇ hallarında 50-60% olmuşdur [1,2].

Çoxmərkəzli tədqiqatlardan XÜÇ ilə olan xəstələrin çıxarılmasının səbəbini klinisistlər anemiya ilə təsdiqləmişlər.[3]. Trayllardan xəstələrin çıxarılmasının səbəbi anemiya ilə əlaqədar mualicəyə qarşı inkişaf edən rezistentlik idi. Halların çoxusunda isə anemiya korreksiya edilməmişdir [4]. Əvvəlki meta-analizlərin məlumatına görə anemiya sistolik və diastolik ürək çatışmazlığında eyni tezliklə rast gəlir və hər iki formada ölümün prediktoru sayılır [5]. Bu çox diskusiyon sualdır: anemiya ÜÇ mediatorudur və yaxud ağırlığının markeridir [6]. XÜÇ ilə olan xəstələrdə anemiyanın səbəbi multifaktordur: renal çatışmazlıq daxil olaraq, hemodilyusiya, AÇF inhibitorlarının tətbiqi, antiaqreqantlar, dəmirin azad edilməsinin və utilizasiyasının pozulması, xroniki immunodefisit, sitokinlərin aktivasiyası ilə bağlı, ən çox ŞNF- $\square$ sümük iliyinin disfunksiyası [7,8,9,10,11].

Açar sözləri: Anemik sindromu, xroniki ürək çatışmazlığı, bazis terapiyası, sümük ilişi

Xroniki ürək çatışmazlığının (XÜÇ) bazis terapiyası xəstələrin ölüm və hospitalizasiya hallarının tezliyini heç də azaltmamışdır. ÜÇ diaqnozu qoyulmuş xəstələrin 50%-i sonrakı 4 il ərzində ölürlər. XÜÇ zamanı birillik ölüm 20% və ağır XÜÇ hallarında 50-60% olmuşdur [1,2].

Çoxmərkəzli tədqiqatlardan XÜÇ ilə olan xəstələrin çıxarılmasının səbəbini klinisistlər anemiya ilə təsdiqləmişlər.[3]. Trayllardan xəstələrin çıxarılmasının səbəbi anemiya ilə

əlaqədar mualicəyə qarşı inkişaf edən rezistentlik idi. Halların çoxusunda isə anemiya korreksiya edilməmişdir [4]. Əvvəlki meta-analizlərin məlumatına görə anemiya sistolik və diastolik ürək çatışmazlığında eyni tezliklə rast gəlir və hər iki formada ölümün prediktoru sayılır [5]. Bu çox diskusiyon sualdır: anemiya ÜÇ mediatorudur və yaxud ağırlığının markeridir [6]. XÜÇ ilə olan xəstələrdə anemiyanın səbəbi multifaktordur: renal çatışmazlıq daxil olaraq, hemodilyusiya, AÇF inhibitorlarının tətbiqi, antiaqreqantlar, dəmirin azad edilməsinin və utilizasiyasının pozulması, xroniki immunodefisit, sitokinlərin aktivasiyası ilə bağlı, ən çox ŞNF- $\square$ sümük iliyinin disfunksiyası [7,8,9,10,11].

H.Curm öz tədqiqatlarında subut etmişdir ki, hemoqlobinin (Hb) hər 1 q/dl azalması ölüm riskini 30% çoxaldır ($p < 0,001$) [12].

Beləliklə rezistent XÜÇ-in bazis terapiyası

Yazışma üçün əlaqə:

Quliyev F. Ə.¹, Zahidova K.X.²

1. Ə.Əliyev ad. ADHTİ, kardiologiya kafedrası

Pr.guliyev@gmail.com; zahidova-kamala@rambler.ru

zamanı ilk növbədə anemiyanın səbəbi araşdırılıb ya korreksiyası aparılmalıdır. Anemiyanın inkişafının əsas mexanizmlərindən biri sitokinlərin ifrazının yüksəlməsidir, hansı ki eritropoetinin (EPO) aktivliyinin azalması ilə, sümük iliyyində eritrositlərin yaranması və dəmirin metabolizmi ilə assosiasiya edir. Bütün bu səbəblərə görə XÜÇ zamanı anemiyanın terapiyasında əsas yeri eritropoezi stimulya edən vasitələr (ESV) tutur.

EPO - böyrəklərin qabıq qatından hasil edilən hormondur, hansı ki eritrositlərin sintezini və periferik oksigenasiyanı rəqulyasiya edir.[13,14].EPO- çəkisi 30,4 kD olan qlikoproteindir. EPO sintez edən gen 7g21 lokusunda aşkar edilib. Qanaxmalarda, müxtəlif anemik hallarda (dəmir, folat və B12 defisitli anemiyalarda,böyrəklərin işemiyasında,hipoksiyalarda,) böyrəklər tərəfindən EPO hasilı çoxalır. Anemiyanın XÜÇ zamanı ölüm riskinin artması ilə bağlılığının potensial mexanizmləri mədəciklərin yükünün dəyişiklikləri ilə və miokard strukturuna neyrohormonal aktivasiyanın və yaxud azad radikalın çıxarılmasının azalmasının təsiri ilə bağlıdır.

Anemiya miokardın daha da ağır zədələnməsinin markeri ola bilər.[15]. Hb nəzərə çarpan (4-5 q/dl) azalması natrium və mayenin ləngiməsi,renal qan dövranının və yumaqcıq filtrasiyasının sürətinin azalması, və neyrohumoral aktivasiyanın əlamətləri ilə assosiasiya edir, hətta əgər kardial patologiya olmadıqda belə [16].

Anemiya, ürəyin xroniki xəstəliyi olduqda, sol mədəciyin (SM) hipertrofiyasına, sistolik funksiyasının pozulmasına və ürəyin yığılma qabiliyyətinin pisləşməsinə səbəb ola bilər, və SM hipertrofiyası isə diastolik disfunksiyanın inkişafı ilə nəticələnir [17,18]. XÜÇ zamanı anemiya fiziki yüklənməyə qarşı tolerantlığa təsir edir,hansı ki ÜÇ kompensasiyasının səbəbidir [19]. Bundan başqa məlumatlar var ki,dəmirdefisitli anemiya endoteli funksiyasının pozulmasının səbəb ola bilər [20].

XÜÇ olan xəstələrdə, renin-angiotenzin-al-dosteron sisteminin aktivləşməsi nəticəsində inkişaf edən renal qan dövranının azalması və böyrək kanalcıqlarında natriumun reabsorbsiyasının yüksəlməsi EPO ifrazını fəallaşdırır [21].Yansen və müəlliflər böyrəklərin yumaqcıq filtrasiyasının sürəti və qan serrumunda EPO səviyyəsinin arasında geri korrelyasiya bağlılığı yaratmışlar [22]. F.Fyrquist apardığı tədqiqatda XÜÇ olan xəstələrdə AÇF inhibitoru enalaprilə terapiya nəticəsində EPO səviyyəsinin normallaşmasını göstərmişdir[23].Digər müəlliflər isə AÇF inhibitorları ilə aparılan terapiyanın, XÜÇ olan xəstələrdə, əksinə EPO səviyyəsinin azalmasına səbəb olmasını təqdim etmişlər. Bu məlumatlar isə mübahisəlidir. XÜÇ ilə anemik pasiyentlərdə renal qan dövranının azalması və proksimal böyrək kanalcıqlarında natriumun reabsorbsiyasının artması zərdabın həcmnin çoxalması və hemodilyusiya ilə nəticələnir,axırncı isə hemotokritin azalmazı və anemiya ilə müşayiət edilir [21]. Beləliklə anemiya, neyrohormonal pozulmaların nəzərə çarpan indikatoru olaraq EPO ifrazının kompensator yüksəldir.Aparılan tədqiqatlarda göstərilib ki, XÜÇ zamanı bu qormonun səviyyəsi və ÜÇ simptomlarının ağırlığı düz mütənasibdədir[24,25].

Digər klinisistlər isə öz tədqiqatlarında göstəriblər ki, anemik XÜÇ ilə olan xəstələrdə EPO səviyyəsi, əksinə azalır və bu da böyrəklərin funksiyasının pozulmasını göstərir [21]. XÜÇ xəstələrinin yarısının böyrək patologiyası ilə əziyyət çəkməsi məlumdur.

XÜÇ zamanı EPO səviyyəsinin azalmasının səbəbini izah edən başqa hipotezə isə sitokinlərin aktivasiyasıdır, ən çox da ŞNF- α , ŞNF- β immunodepressiya yaradır, EPO sintezini də azaldır və qırmızı sümük iliyyinin funksiyasını pozur,axırncı isə eritropoez pozulmalarına səbəb olur [7]. ŞNF- α r septorların EPO həssaslığını azaldır,dəmirin azad olmasını və utilizasiyasını pozur [7-9]. A.Bolger və müəl. XÜÇ ağırlığı, Hb səviyyəsinin azalması və sitokin aktivasiyası arasında sıx

bağlılıq subut etmişdir [10]. XÜÇ zamanı ağır anemiya sümük iliyində endogen EPO cavabının azalmasının göstəricisidir.

Quliyev F.Ə.və müəl.apardığı tədqiqatlarda XÜÇ NYHA III-IV f.s.xəstələrdə subut etmişdirlər ki, böyrəklərin funksiyasının pozulması zamanı,EPO səviyyəsinin azalması kreatininin səviyyəsinin artması ilə müqayisədə daha erkən qeyd edilir. Bu isə XÜÇ zamanı böyrəklərin zədələnməsinin erkən markeri ola bilər [27].

Beləliklə, klinisistlərin məlumatları əksinədir və mübahisəlidir. Bizim apardığımız tədqiqatların nəticəsi XÜÇ və anemiya xəstələrində EPO-nin qan zərdabında, kompensator olaraq anemiyaya cavab kimi,əvvəl artmasını,sonra isə əksinə azalmasını göstərmişdir. Klinisistlərin əksəriyyəti isə daha çox dəmir defisitinə önəm verirlər. Bu hallar isə alimantar çatışmazlıqla,az absorbsiya və kardial kaxeksiya ilə bağlıdır [28]. Bundan əlavə isə oral antikoagulyantların və aspirinin qəbulu mikroskopik qanaxmalar verə bilər,axırncı isə dəmirdefisitli anemiya ilə nəticələnir. Sümük iliyinin biopsiyasının istifadəsi ilə aparılan müasir müayinə göstərmişdir ki,XÜÇ ilə olan xəstələrin yarısında dəmir defisiti vardır [29]. Dəmirin isə çatmayan mobilizasiyası sitokin aktivasiyası yaradır [6].

Beləliklə, mualicə strategiyası dəmirterapiyasına və EPO nəzarətinə istiqamətlənməlidir.

EPO təyinatının anemiyalı XÜÇ xəstələrində ilk nəşrləri 10 il əvvəl Silverberg D. et. al etmişlər və müsbət axır kardiovaskulyar effekt almışlar, hansına ki ürəyin fəaliyyəti,fiziki aktivlik və renal funksiya daxil olmuşlar [30]. 2001 ildə Silverberg D. et al XÜÇ zamanı anemiyanın müalicə sxemlərini vena daxili aşağımolekullu dəmir dekstranının EPO ilə birgə və EPO-sız istifadəsini etmişlər. Hər iki qrupda Hb səviyyəsi 42,1% və 35%, korreksiya edilməmiş anemiyalı xəstələrdə, müqayisədə artmışdır. Mualicə fonunda xəstələrdə təngnəfəslik və zəiflik azalmışdır, fiziki yü-

kə qarşı tolerantlıq artmışdır və XÜÇ funksional sinifi yaxşılaşmışdır ($3,7 \pm 0,5$ -dən $2,7 \pm 0,7$ kimi). Hospitalizasiya hallarının nəzərə çarpan azalması ($2,72 \pm 1,21$ dən $0,22 \pm 0,65$ kimi), SMAF artması ($28 \pm 5\%$ dən $35 \pm 8\%$ kimi) qeyd edilirdi. Alınan nəticələr dü-rüstidilər.Anemiyanın korreksiyası nəticəsində sidik qovucu dərmanların dozalarının azalması tendensiyası yaranmışdır.Kreatinin klirensinin stabilləşməsi qeyd edilirdi.Digər müəliflər tərəfindən oxşar nəticələr nəşr olmuşlar: D.Mancini et al [31],D.Silverberg [32,33], N.Karanovic [34],Nanas J. et al [29]. Mancini D. et al orta ağır və ağır XÜÇ xəstələrində EPO fiziki aktivliyə təsirini öyrənmişlər [31]. Bu tədqiqatların nəticələri EPO ilə mualicə almış xəstələrdə fiziki yüklənmələrə qarşı tolerantlığın artmasını,oksigenədən istifadənin maksimal sürətini, 6 dəqiqəlik gəzinti testinin göstəricilərinin yaxşılaşmasını göstərmişdir. N.Karanovic et al xroniki böyrək çatışmazlığı (XBÇ) və anemiyalı xəstələrdə SM miokardının vəziyyətini öyrənmişdir[34]. Rekombinant EPO ilə terapiya fonunda Hb səviyyəsi artmışdır ($8,1 \pm 0,6$ dən $9,9 \pm 1,1$ q/dl kimi, $p < 0,001$) və hemotokritin (Ht) (26 ± 4 dən $33 \pm 7\%$ kimi, $p < 0,001$). SM miokardının yığılma qabiliyyətinin göstəriciləri yaxşılaşmışdır, AF və SM ön-arxa ölçülərinin qısalma dərəcəsi dü-rüst artmışlar.Beləliklə kardial funksiyanın yaxşılaşması rekombinant EPO-in miokardın funksiyasına, hüceyrələrinin artımına və endotel funksiyasına bilavasitə effekti ilə bağlıdır.

Hal hazırda $\square$ darbepoetin (EPO -in uzunmüddətli aktivasiyasının analoqu) XÜÇ xəstələrində daha iri trayllarda öyrənilirlər.Bu tədqiqatların nəticələri araşdırılmışdır ki, $\square$ darbepoetin təhlükəsis və effektivdir -XÜÇ ilə olan xəstələrdə Hb səviyyəsinin artması ilə fiziki aktivlik və həyat keyfiyyəti yaxşılaşır [35- 38].

İki iri tədqiqatın prospektiv təşkil olunmuş analizləri darbepoetlə mualicə olunmuş xəstələrdə klinik son nəticənin tərkibinin ris-

kinin (ölüm və ÜÇ-dan hospitalizasiya halları) azalmasını göstərmişdilər [38]. EPO ilə 650 xəstələrin müalicəsi 7 tədqiqatlara daxil edilmişdir. EPO ilə müalicə ÜÇ zamanı hospitalizasiya hallarının riskinin 41% azalması ilə assosiasiya edir [39]. EPO sümük iliynə effektlərdən əlavə ürəyədə daimi təsir göstərir. Eksperimental tədqiqatlar kardial funksiyanın yaxşılaşmasını revaskulyarizasiyanın artması və apoptozun inqibisiyası nəticəsində olmasını müəyyənləşdirmişlər [40]. Məlum olmuşdur ki, EPO reseptorları miokarda tapılmışlar. Heyvanların modellərində kardial reseptorların insan rekombinant EPO ilə ekzogen stimulyasiyası infarkt zonasının azalmasını və SM funksiyasının yaxşılaşmasını göstərmişdir [43]. Alınan nəticələr təsdiq edirlər ki, ürəyin eritropoetin reseptorlarının stimulyasiyası neovaskulyarizasiyanı endotel böyümə faktorunun artımının hesabına çoxalır [44].

İşemiyadan sonra neovaskulyarizasiyanın çoxalması şəraitində EPO hələ də antiapoptoz təsir göstərir. Gələcəkdə multimərkəzli randomizə edilən tədqiqatın hansı ki, EPO-nun infaktdansonrakı kardial funksiyaya təsirini qiymətləndirəcək, nəticələri gözlənilir [45].

Trial Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy (TREAT) xroniki böyrək xəstələrində (XBX) kardiovaskulyar vəziyyətlərin əmələ gəlməsini və ədərbeoetnle müalicənin renal kolikalarla və hospitalizasiyanın artması ilə assosiasiya edilməsini göstərmişdir [46]. Buda eritropoetinstimulyaedici vasitələrin (ESV) təyinatının təhlükəsizliyinə olan marağın artmasını izah edir. XÜÇ və anemiyası olan xəstələrdə onların təyinatının təhlükəsizliyi hələdə aydın deyil. Jin et al ESV-in təyinatının təhlükəsizliyinin bəzi göstəricilərini aşkar etməmişlər, ancaq müalicə alan xəstə qrupunda ÜÇ zamanı ölüm hallarının əhəmiyyətsiz azalmasını Hb səviyyəsinin artması səbəbindən müəyyənləşdirmişlər. Buna baxmayaraq ESV müsbət effektləri yalnız homopoezə təsirlə izah etmək olmaz.

Lipsis et al ESV təyinatı zamanı onların xeyirli protektiv effektlərini aşkar etmişlər [47]. Jin et al apardıqları tədqiqatın nəticələrində ÜÇ xəstələrində EPO-in böyük terapevtik potensialının olmasını subut etmişlər və subut üçün daha iri həcmli tədqiqatların olmasının qeyd edirlər. Reduction of Events With Dobutamine Alfa in Heart Failure (RED-HF) iri multi mərkəzli ikiqat-kor randomizə, plasebo-nəzarət trayldır, hansı ki anemik XÜÇ zamanı bu suallara aydınlıq gətirəcək [48].

Əvvəldə göstərilmişdir ki, anemik XÜÇ xəstələrinin müalicəsini D.Silverberg dəmirin peroral və yaxud perenteral formalarını rekombinant insan EPO-ile kompleksdə kombinə etmişdir. Ancaq bu müalicə üsulu tez-tez eritrositlərin tez və nəzərə çarpan artmasına gətirir (trombozlar, hipertoniya), buda onların sayının, Hb, ferritinin, transferinin səviyyəsinin monitoringini tələb edir. Aşağımolekulyar dəmir dekstranının venadaxili və ya əzələdaxili təyinatlarının sxemləri alternativ təklif edilib, hansılar ki EPO-in əlavə effektlərin riskini azaldırlar. Buda Hb səviyyəsinin stabil və yumşaq artmasına və EPO-in dozasının azalmasına səbəb olur.

FAIR-HF traylı XÜÇ xəstələrində venadaxili dəmirin rolunu tədqiq edib [49]. Bu traylın nəticələri 2012 ilin may ayında Belqrad şəhərində "Heart Failure" konfransında təqdim olunublar. Tədqiqatın dizaynı NYHA II-III funksional sinif (F.S.) XÜÇ və dəmirdefisitli anemiyası (Hq 9,5-12,0 q/dl=5,9-7,8 mmol/l) və anemiyasız (12,0-13,5 q/dl=7,8-8,4 mmol/l). SM AF göstəricisi 32% idi. Bir həftəlik ferric carbokymaltoze ilə terapiya dəmirin səviyyəsini tez qaldırmışdır, Hq səviyyəsi isə anemiyalı xəstələr qrupunda artırdı və anemiyasızlarda isə dəyişmədi. Anemiyalı XÜÇ xəstələrində dəmirin təyinatı kliniki əlamətləri, həyat keyfiyyətini, fiziki aktivliyi və funksional sinifi tam yaxşılaşdırmışdır. Anemiyalı və anemiyasız pasiyentlərdə eyni nəticələrin alınması maraqlıdır. [50]. Hospitalizasiya hallarının azalma tendensiyası venadaxili dəmir təyin edilən aktiv müalicə

alan qrupda müşahidə edilirdi. Əlavə dəmirə allergik reaksiya isə azad radikal formulların tezləşməsi idi, hansı ki oksidləşmə stresini və endoteliyal disfunksiyasını artırır.

Sonra qeyd etmək istədik ki, tədqiqatların balaca şkalası anemiyanın EPO- ilə korreksiyası üçün sözverici nəticələr göstərir. Aydın- dır ki, XÜÇ və anemiyalı xəstələrdə EPO- in effektivliyinin final verdikini və onun kliniki təyinatının gələcəyini RED-HF tədqiqatının nəticələri göstərəcək [48].

Tədqiqatların böyük şkalasına əsasən də- mirlə terapiya ÜÇ xəstələrində venadaxili də- mirin təhlükəsiz və effektiv profilidir. Bundan əlavə aparılan tədqiqatlar anemiyanın pato- fiziologiyasının vacibliyini də aşkar edəcəklər. Beləliklə, gələcəkdə bizim aparacağımız tədqiqatlarda hansı xəstələrə EPO, dəmir və hər ikisinin təyinatının vacibliyini xəstələr arasında ayırd edəcəyik [6,51,52].

Beləliklə, ESV- in inkişafı və öyrənilməsi ilə, hansıların ki oxşar kardioprotektiv ef- fektləri var, onların təyinatının imkanı nəinki anemik XÜÇ xəstələrində və həmçinin ane- miyasız XÜÇ xəstələrində də.

Xülasə.

Ağır xroniki ürək çatışmazlığı (XÜÇ) olan xəstələrdə ölüm halları qetdikcə artır- 50% kimi. Klinisistlər ölüm hallarını mualicəyə qarşı refrakterliklə bağlayırlar, hansının ki səbə- bini anemiyada görürlər. Belə vəziyyətdə ilk strategiya anemiyanın etiologiyasına və kor- reksiyasına istiqamətlənməlidir. Anemiyalı XÜÇ mualicəsi bazis terapiyaya eritropoetin stimula edici vasitələrin (ESV) əlavə edilmə- sini tələb edir. ESV- rə aiddir dəmir preparat- ları, eritropoetin preparatları. Ancaq onlarla monoterapiya və yaxud kombinasiya olunmuş terapiya yolları hələlik klinisistlər tərəfindən öyrənilir. İlkən nəticələr bu kategoriyalı xəstə- lərdə fiziki yüklənməyə qarşı tolerantlığın artmasını, hospitalizasiya hallarının və müd- dətinin azalmasını, həyat keyfiyyətinin yaxşı-laşmasını, SMAF çoxalmasını, yumaqcıq filtrasiyasının sürətinin yüksəlməsini, sidiq qovucu preparatların dozasının azalmasını

göstərir.

Summary

Anaemia is frequent comorbidity in patients with chronic heart failure (CHF) and is asso- ciated with worse outcomes. It is logical to consider whether correcting anaemia is a no- vel therapeutic target in such patients. Logi- cally, treatment based on the aetiology and pathophysiology of anaemia should be most effective and beneficial. However, the aetiology of anaemia in patients with CHF is complex and multifactorial, including renal failure, ha- emodilutio, ACF inhibitor use and anaemia of chronic disease. Blunted erythropoietin (EPO) production can cause anaemia. Ac- cordingly, treatment strategies have been fo- cused on iron and EPO therapy and admini- stration EPO.

ƏDƏBİYYAT

1. Волкова С.Ю., Шалаев С.В. Прог- ностическое значение уровней в плазме №-концевого фрагмента мозгового натри- йуретического пропептида I провоспали- тельных цитокинов у больных сердечной недостаточностью ишемической этиоло- гии. Кардиология, 10, 2009, 22-26.
2. Latour-Perez J.L., Coves-Orts F.I., Abad- Ferrado C. et al. Accuracy of B-type natriure- tic peptide levels in the diagnostics of left ventricular dysfunction and heart failure: a systematic review. Eur J. Heart Fail 2006; 9:390-399.
3. Maqqioni A.P., Latini R., Anand J., et al. Prevalence and prognostic role of ana- emia in patients with heart failure in the IN- CHF Registry and the Val-HeFT trial. Eur He- ar J. 2002; 23: Abstr: Suppl: 272.
4. Wexler D., Silverberg D.S., Sheps D., Iaina A. The importance of correction of ana- emia with erythropoietin and intravenous iron in severe resistant congestive heart fa- ilure improves cardiac and renal function, functional cardiac class and markedly redu- ce hospitalizations. J. Am Coll Cardiol 2000;

35:1737-1744.

5. Gronveld H.F., Zammizzi J.L., Damman K, van Wijngaarden J, Hillige H.L, van Veldhuisen D.J, van der Meer P. Anaemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta analysis. *J. Am Coll Cardiol* 2008; 52: 818-827.
6. Lipsic E., van der Meer P. Erythropoietin, iron, or both in heart failure: FAIR-HF in perspective. *Eur J. Heart Fail* 2010; 12:104-105.
7. Cowie M.R, Mosterd A., Wood D.A. et al. The epidemiology of heart failure. *Eur. Heart J.* 1997; 18:208-225.
8. Iversen P.O., Woldbayek P.R., Tonnesen T., Christensen G. Decreased hematopoiesis in bone marrow of mice with congestive heart failure. *Am J. Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 282 : 1: R 166-R 172.
9. Chalthergee B., Nydegger U.E., Mohacsi P., et al Serum erythropoietin in heart failure patients treated with ACE-inhibitors or AT (1) antagonists. *Eur J. Heart Fail* 2000; 2:4 393-398.
10. Bolgger A.P., Doenher W. Sharma R.. et al. Anaemia in chronic heart failure: the relationship to inflammatory cytokine expression and prognostic importance. *Circulation* 2002; 106 : suppl : II 570- II 571..
11. Westenbrink B.D., Visser F.M., Voors A.A. et al.. Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well. *Eur Heart J.* 2007; 28 : 166-171.
12. Gurm H.S., Gupta R., Lauer M.S. et al Hemoglobin levels an independent predictor of mortality in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J. Am. Coll Cardiol* 2003; 41: Supple: Issue 6 : suppl A.
13. Bauer C., Kurtz A., Oxygen sensing in the kidney and its relation to erythropoietin production. *Ann Rev Physiol* 1989; 51: 845-856.
14. Donnelly S. Why is erythropoietin made in the kidney? The Kidney function as eritmeter. *Am. J. Kidney Dis* 2001; 38: 415 - 425.
15. Tang Y, Kats C.D. Anemia in Chronic Heart Failure. *Circulation*, 2006; 113 : 2454 - 61.
16. Anand I.S. Chandrashekhar Y, Ferrari R, et al. Pathogenesis of oedema in chronic severe anaemia : studies of body water and sodium, renal function, hemodynamic variables, and plasma hormones. *Br. Heart J.* 1993; 70 : 357-62.
17. Lewis B.C., Karabi B, Jaffe R. et al. Anemia and heart failure: statement of the problem *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (suppl.7) : vii 3 - vii 6 doi: 10.1093 /ndt/ gth 1099.
18. Anand I.S., Kuskowski M.A., Rector T.S. et al. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. Results from Val-He FT. *Circulation* 2005; 112 : 1121-27.
19. Kalra P.R., Bolger A.P., Francis D.P. et al. Effect of anemia on exercise tolerance in chronic heart failure in men. *Am J. Cardiol* 2003; 91 : 888-91.
20. Pareira A.A., Sarnak M.Y. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease, *Kidney Int* 2003; 64 (supple) : s 32 - s 39.
21. Caiola K., Cheng J. NM. Use of Erythropoietin in Heart Failure Management. *Ann Pharmacother* 2004; 38 : 2145-49.
22. Jensen J.D., Eiskjaer H., Baqger Y.P., Pedersen E.B. Elevated level of erythropoietin in congestive heart failure relationship to renal perfusion and plasma renin. *J. Intern Med* 1993; 233:125-130.
23. Fyhrquist F., Karpinnen K., Honkanen T. et al. High serum erythropoietin levels are normalized during treatment of congestive heart failure with enalapril. *J. Intern. Med* 1989; 226 : 257-260.
24. Volpe M., Tritto C., Testa U. et al. Blood levels of erythropoietin in congestive heart failure and correlation with clinical, hemodynamic and hormonal profiles. *Am. J. Cardiol.* 1994; 74:468-473.
25. Pham J., Andrivet P., Sediame S. et al.

Increased erythropoietin synthesis in patients COLD or left heart failure is related to alternations in renal haemodynamics. *Eur J.Clin Invest* 2001; 31:103-109.

26. Van der Meer P., Lok D.Y., Januzzi Y.L., Adequacy of endogenous erythropoietin levels and mortality in anaemic heart failure patients. *Eur J Heart Failure* 2008; 29:1510 - 1515.

27. Quliyev F.Ə., Zahidova K.X. "Kardiorenal sindrom". Ümümdunya böyrək gününə həsr edilmiş konfransın materialları. Bakı, 2010, 11 mart.

28. Anker S.D., Sharma R. The syndrome of cardiac cachexia. *Int.J.Cardiol.* 2002; 85: 51-66.

29. Nanas J.N., Matsonka C., Karageorgopoulos D. et al. Etiology of anaemia in patients with advanced heart failure. *J. Am Coll Cardiol* 2006; 48; 2485-2489.

30. Silverberg D.S., Wexler D., Sheps D. et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J.Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1775-1780.

31. Mancini D.M., Katz S.D., Lang C., Effect of Erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107; 294-299.

32. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. Et al. The correction of anemia in severe, resistant congestive heart failure with erythropoietin and intravenous iron prevents the progression of both the heart and renal failure - and markedly reduced hospitalization. *Clin Nephrol* 2002; 58: Suppl 1: s 37- s 45.

33. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. et al. The effect of correction of anemia in diabetic and non diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 141-146.

34. Karanovic N., Perisic Z., Salinger S. et al Treatment with recombinant erythropoietin

improves left-ventricular function renal disease. *Eur Heart J.* 2003; 24: Abst: suppl: 615.

35. Ghali J.K., Anand I.S., Abraham W.T., Fonarow G.C. et al STAMINA-He FT group. Randomized double blind trial of darbepoetin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic, chronic heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J.Am Coll Cardiol* 2007; 49:753-762.

36. Ponikovski P., Anker S.D. Szachniewicz Z.J., Okonko D., Ledwige M., Zymlinski R., Ryan E., Wasserman S.M., Baker N. et al. Effect of darbepoetin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J.Am Coll Cardiol* 2007; 49: 753-762.

37. Van Veldhuisen D.J., Dicktein K., Cohen-Solal A. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of two dosing regimens of darbepoetin alfa in patients with anemia and symptomatic heart failure. *Eur.J.Heart Fail* 2009; 11:1071-1077.

38. Klapholz M, Abraham W.T., Ghah J.K. et al. The safety and tolerability of darbepoetin alfa in patients with anaemia and symptomatic heart failure. *Eur J.Heart Fail* 2009; 11: 1071-1077.

39. Van der Meer P, Granveld H.F., Januzzi J.L. van Veldhuisen D.J. Erythropoietin treatment in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *Heart* 2009; 95:1309-1314.

40. Lipsic E., Westenbrink B.D., van der Meer P. et al. Low-dose erythropoietin improves cardiac function in experimental heart failure without increasing haematocrit. *Eur J.Heart Failure.* 2008; 10: 22-29.

41. Parsa C.J., Matsumoto A., Kim J. et al. A novel protective effect of erythropoietin in the infarcted heart *J.Clin Invest* 2003; 112: 999-1007.

42. Lin B., Luo X. Lin H, Li J., Shi H. A meta analysis of erythropoiesis -stimulating

agents in anaemic patients with chronic heart failure. *Eur J.Heart Fail* 2010; 12:249-253.

43. Van der Meer P., Lipsic E., Henning R.H. et al. Erythropoietin induces neoreovascularization and improves cardiac function in rats with heart failure after myocardial infarction. *J.Am Coll Cardiol* 2005; 46:125-133.

44. Westenbrink B.D., Lipsic E., van der Meer D, van der Harst P. Erythropoietin improves cardiac function through endothelial progenitor cell and vascular endothelial growth factor mediated neovascularization. *Eur Heart J* 2007; 28; 2018-2027.

45. Belonje A.M., Voors A.A., van Gilst W.N. et al. Effects of erythropoietin after an acute myocardial infarction: rationale and study design of a prospective, randomized, clinical trial (HEBE III). *Am Heart J* 2008; 155: 817-822.

46. Pfeffer M.A., Burdman E.A., Chen C.Y. et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N.Eng J.Med* 2009; 361; 2019-2031.

47. Leist M., Ghezzi P., Grasso G. et al. Derivatives of erythropoietin that are tissue protective but not erythropoietic. *Science* 2004; 305: 239-242.

48. Mc.Murrey J.J., Anand I.S., Diaz R. et al. Design of the Reduction of Events with Darbepoetin alfa in Heart Failure (RED-HF): a Phase III anaemia correction, morbidity-mortality trial. *Eur J.Heart Fail* 2009; 11: 795-801.

49. Anker S.A., Comen-Colet J.C., Fillipatos G. et al. Rationale and design of Ferinject assessment in patients with Iron deficiency and chronic Heart Failure (FAIR-HF) study : a randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anaemia. *Eur J.Heart Fail* 2009; 11: 1084-1091.

50. Anker S.A., Comin Colet J, Filipatos G. et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency *N.Eng J. Med* 2009; 361:2436-2448.

51. Kats S. D., Manchini D., Androne A.S., Hrykiewicz K. Treatment of anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur. J.Heart Fail* 2003; Suppl 2/2: 221-224.

52. Klein L., Rudolf A, de Boer, Voors A.A. Should erythropoietin treatment in chronic heart failure be haemoglobin targeted? *Eur J. Heart. Fail* 2010; 12: 215-216.

Əlavə məlumatlar.

Müəlliflərin töhfələri.

Konsepsiya və dizayn, Məlumatların əldə edilməsi, təhlili və ya təfsir, Əlyazmanın tərtibi, Əlyazmanın mühüm intellektual məzmun üçün tənqidi təftişi, Statistik təhlil, Məlumatların idarəedilməsi, Araşdırma, Əldə edilmiş dəstək, maliyyə və nəzarət: bütün müəlliflər bərabər qaydada. Müəlliflər yekun əlyazmanı oxuyub və təsdiq edib.

Maliyyələşdirmə.

Məqalənin hazırlanması məqsədilə aparılan təhlil və araşdırmalar üçün heç bir kənar maliyyə əldə edilməmişdir. Heç bir digər qurum və ya sponsor təşkilatlar araşdırmanın və ya tədqiqatın və ya təhlilin dizaynı və aparılmasında; məlumatların toplanması, idarə edilməsi, təhlili, məlumatların təfsirində, habelə əlyazmanın hazırlanması, nəzərdən keçirilməsi və ya təsdiqində heç bir rol malik olmayıb; əlyazmanın nəşrə təqdim edilməsi haqqında qərarların verilməsində iştirak etməmişdir.

Məlumat və materialların əlçatanlığı.

Təhlil zamanı istifadə olunan və/yaxud təhlil edilən məlumatlar (datalar) müəlliflərə və ya jurnalın redaksiyasına müraciət etməklə əldə edilə bilər.

Bəyannamələr.

Etik Komitənin icazəsi və məlumatlı razılıq.

Hər bir iştirakçıdan yazılı və ya uyğun olduqda şifahi məlumatlı razılıq alınıb. Etik Komitə (AKC, Azərbaycan) bu təhlili təsdiq edib.

Maraqların toqquşması.

Müəllif(lər) hər hansı maraqların toqquşmasını bəyan etməyiblər.

Müəlliflərə dair təfərrüatlar.

1. Ə.Əliyev ad.ADHTİ, kardiologiya kafedrası

Göndərilib: 9 yanvar 2023-cü il. **Qəbul edilib:** 9 yanvar 2023-cü il. **Elektron nəşr:** 5 oktyabr 2023-cü il.

Xroniki ürək çatışmazlığı olan xəstələrdə karvedilolun qanın hemoreoloji, hemokoaqulyasiya və lipid metabolizmi göstəricilərinə təsiri.

U.G.Zakiyeva¹, T.Sh. Jahangirov¹

Aim. We studied the influence of Carvedilol on the indices hemorheology (erythrocyte deformability, fibrinogen, and hematocrit) and the hemocoagulation state (blood fibrinolytic activity, plasma recalcification time, protrombin index, and spontaneous aggregation of thrombocytes), plasma malondialdehyde in patients (pts) with chronic heart failure (CHF).

Material and methods. 30 pts with NYHA class II or III CHF after myocardial infarction [age 45 to 71 years] were treated with basic therapy (glycosides+ diuretics+ ACE inhibitor) and Carvedilol was added from 3,125 - 6, 25 mg twice a day to 12,5 - 25 mg (twice) for 12 weeks (3 months).

Key words: chronic heart failure, carvedilol, hemorheology, hemocoagulation and lipid metabolism

Aim. We studied the influence of Carvedilol on the indices hemorheology (erythrocyte deformability, fibrinogen, and hematocrit) and the hemocoagulation state (blood fibrinolytic activity, plasma recalcification time, protrombin index, and spontaneous aggregation of thrombocytes), plasma malondialdehyde in patients (pts) with chronic heart failure (CHF).

Material and methods. 30 pts with NYHA class II or III CHF after myocardial infarction

[age 45 to 71 years] were treated with basic therapy (glycosides+ diuretics+ ACE inhibitor) and Carvedilol was added from 3,125 - 6, 25 mg twice a day to 12,5 - 25 mg (twice) for 12 weeks (3 months).

Results. Before addition of Carvedilol we discovered the significant increase of fibrinogen by 20% and hematocrit by 7,6%; reduction of erythrocyte deformability by 14,5%; completely depressed blood fibrinolytic activity, decrease of plasma recalcification time by 40%; increase of protrombin index by 19%; speeding-up of spontaneous aggregation of thrombocytes, increase of plasma malondialdehyde by 10,7% in pts with CHF. After 12 weeks (3 months) of treatment with Carvedilol the indices were changed: the fibrinogen was decreased by 40% and the hematocrit decreased by 16,1%; the erythrocyte deformability increased by

Yazışma üçün əlaqə:

U.G.Zakiyeva¹, T.Sh. Jahangirov¹

1 National Cardiac Society of
Azerbaijan, SRI of Cardiology, after named

J. Abdullayev

Ulviyaz@yahoo.com;

drjahangirov@yahoo.com

24,5%; the blood fibrinolytic activity increased by 50%; the plasma recalcification time increased by 50%; the protrombin index decreased by 33%; decreased the spontaneous aggregation of thrombocytes and plasma malondialdehyde by 8,9% decreased in pts with CHF ($0.05 > P_u < 0.01$).

Conclusion. The addition of Carvedilol "above" basic therapy promoted a pronounced improvement of hemorheology, hemocoagulation state and lipid metabolism, which resulted in reduction of heart failure degree and improvement of the remote prognosis.

Summary. Chronic heart failure (CHF) is accompanied by hemorheology, hemocoagulation and lipid metabolism disturbances; the most important of those are the following: increase of fibrinogen level, decrease of erythrocyte deformability and increase of aggregative properties of blood cells, increase of plasma malondialdehyde.

Key words: chronic heart failure, carvedilol, hemorheology, hemocoagulation and lipid metabolism

Açar sözlər: xroniki ürək çatışmazlığı, karvedilol, hemoreologiya, hemokoaqulyasiya, lipid metabolizmi

Məqsəd. Xroniki ürək çatışmazlıqlı (XÜÇ) olan xəstələrdə, qanın hemoreoloji (eritrosit deformabilliyi, fibrinoqen və hematokrit) və hemokoaqulyasiya vəziyyəti (qanın fibrinolitik fəaliyyəti, plazma rekalsifikasiya vaxtı, protrombin indeksi, və trombositlərin spontan aqreqasiyası) və plazma malondialdehiti göstəricilərinin Karvedilolun təsiri altında dəyişməsinə tədqiq etməkdir.

Material və metodlar. Postinfarkt kardiasklerozlu, XÜÇ-lı, NYHA sinif II və ya III olan xəstələrdə [45 -71 yaş arasında] 12 həftə (3 ay) müddətində əsas terapiya (ürək qlizozidləri+diuretiklər+AÇF inhibitorları) ilə yanaşı, Karvedilol titrləmə üsulu ilə, 3,125 mg-dan başlayaraq, 6,25,12,5-25 mg-dək, gün-

də iki dəfə verilib. Eyni zamanda, qanda hemoreoloji, hemokoaqulyasiya və lipidlərin peroksidləşmə göstəricisi olan plazma malondialdehiti öyrənilib.

Nəticələr. Karvedilol əlavə edilməmişdən əvvəl, əsas terapiya fonunda müvafiq olaraq hematokrit və fibrinoqen 7,6% və 20% artmış; eritrositlərin deformabilliyi 14,5% azalmış; qanın fibrinolitik fəaliyyəti, plazmanın rekalsifikasiya vaxtı 40% azalmış; protrombin indeksi 19% artmış; trombositlərin spontan aqreqasiyası sürətlənmiş və XÜÇ olan xəstələrdə plazmada olan malondialdehitlərin miqdarı 10,7% artmışdır. Karvedilolla 12 həftəlik (3 ay) müalicədən sonra indekslər aşağıdakı şəkildə dəyişilmişdir: fibrinoqen 40%, hematokrit isə 16,1% azalmışdır; eritrositlərin deformabilliyi 24,5% artmışdır; qanın fibrinolitik fəaliyyəti 50% artıb; trombositlərin spontan aqreqasiyası və plazma malondialdehitləri 8,9% azalmış; plazmanın rekalsifikasiya vaxtı 50% artmışdır; protrombin indeksi 33% azalmışdır ($0.05 > P_u < 0.01$).

Yekun. Postinfarkt kardiasklerozlu, XÜÇ-lı xəstələrdə, Karvedilol əsas terapiyaya əlavə edildikdə, qanın hemoreoloji, hemokoaqulyasiya vəziyyəti yaxşılaşır və lipid mübadiləsi təkmilləşir, ürək çatışmazlığı dərəcəsi azalır və gələcək proqnoz yaxşılaşır.

INTRODUCTION

Despite improvements in the management of cardiovascular risk factors and disease over the last 50 years that have led to a reduction in mortality from myocardial infarction and stroke, hospital admissions with heart failure have risen unabated (1). The data of experimental and clinical studies testifying the important role of rheological indices of blood in formation of the heart failure were published a lot of years ago (2). Clinically, lipid peroxidation is revealed by an increase of malondialdehyde (MDA): high serum concentrations of MDA in patients with myocardial infarction are indirect evidence of oxygen free radicals toxicity in

these conditions (3,4). Oxidative stress is also involved in the induction of apoptosis, a mechanism of physiological cell death (5) and, by this mechanism may contribute to irreversible left ventricular (LV) dysfunction. Treatment for heart failure has improved dramatically over a short space of time. It is well recognized that the neuroendocrine response, including the renin- angiotensin and the sympathetic system, are activated in CHF (6). Interestingly, only anti-neuroendocrine treatment with angiotensin- converting enzyme (ACE) inhibition, β -blockage and anti- aldosterone therapy may result in significant reduction in morbidity and mortality (7,8,9).

However, β - blockers are pharmacologically a very heterogeneous class of agents. Carvedilol is not only unique in being the first β - blocker for heart failure (and the only for which small doses required for initiation of treatment are available) but also has a unique pharmacological profile. Carvedilol, a multiple- action α_1 -adrenoceptor blocker, vasodilator (α_1 -blockade) and antioxidant drug, is a potent cardioprotective agent as shown in a variety of experimental models of ischemic cardiac injury (10). In experimental models, carvedilol has been shown to inhibit oxygen free radicals production and apoptosis of the myocytes (11); therefore, carvedilol in CHF might be more effective than other β -blockers for its antioxidant and antiapoptotic activities which play a synergistic role with its non- specific and α_1 - blocking effects.

The aim of the present investigation was to study the influence of Carvedilol on the indices of hemorheology, hemocoagulation and lipid metabolism at patients with chronic heart failure.

Material and methods

There were 30 patients with NYHA class II or III CHF (males- 20, females- 10) after

myocardial infarction aged from 42 to 67 years examined during the investigation. The investigation was performed before and after treatment. The current degree of the patient's heart failure was assessed by echocardiography (registration on Aloka-SSD- 500) by use of the following parameters: left ventricular end- diastolic volume, left ventricular ejection fraction. All patients were treated with basic therapy (glycosides+ diuretics+ ACE inhibitor) and Carvedilol was added from 3,125- 6,25 mg twice a day to 12,5- 25 mg (twice) for 12 weeks (3 months). Dosage was selected individually. The use of other drugs was excluded. Clinical characteristics of the study group are shown in Table 1. Written informed consent was obtained from all patients. Approval was obtained from the local ethics committee.

Besides, the hematocrit was measured with the help of the microcentrifuge. Deformability of red blood cells was studied with the help of viscosimeter. The thrombocytes (platelet) aggregation and disaggregation was estimated by Zakhariya and Kinakh. Serum recalcification time was measured by W. Howel, Prothrombin index- by A. Quick, fibrinogen - by R. Rutberg, fibrinolytic activity of blood - by E. Kowalski. Serum concentrations of MDA were measured by L. Andreeva. Statistical processing of obtained data was performed with the help of standard statistical (non- parameters criterion) methods. The significance changes of hemorheology, hemocoagulation and lipid metabolism parameters after administration of carvedilol was examined by the Wilcoxon- Mann- Whitney U test.

On the day of investigation, oral medication (see Table 1) was continued. Carvedilol was added from 3,125- 6,25 mg twice a day to 12,5- 25 mg (twice) for 12 weeks (3 months).

RESULTS

Before administration carvedilol the study showed the distinct and significant changes of hemorheology, hemocoagulation and lipid metabolism parameters in patients with CHF. We discovered the significant increase of fibrinogen by 20 % and hematocrit by 7,6 %; reduction of erythrocyte deformability by 14,5 %; completely depressed blood fibrinolytic activity, decrease of plasma recalcification time by 40 %; increase of protrombin index by 19 %; speeding-up of spontaneous aggregation of thrombocytes

and decreased of plasma MDA by 10,7% in pts with CHF. After 12 weeks (3 months) of treatment with Carvedilol the indices were changed: the fibrinogen was decreased by 40% and the hematocrit by 16,1 %; the erythrocyte deformability increased by 24,5%; the blood fibrinolytic activity increased by 50%; the plasma recalcification time increased by 50%; the protrombin index decreased by 33%; the spontaneous aggregation of thrombocytes decreased and decreased of plasma MDA by 8,9 % in pts wit

Table 1. Patients characteristics before administration of carvedilol

Basic characteristics	
N	30
Sex (F/ M)	10/ 20
Age (year)	56,4 (42- 67)
Diagnosis	
Ischemic Heart Disease	
After myocardial infarction (n)	30
NYHA class	
II (n)	10
III (n)	20
Echocardiographic data	
Ejection fraction (%)	33,4 (25- 48)
Left ventricular end- diastolic volume (mL)	224,2 (146- 326)
Therapy (mean dosages per day)	
ACE inhibitors (n, mg)	
Enalapril	1,25 - 10 mg once per day
Diuretics (option)	
Furosemide (n, mg)	
Spironolactone (n, mg)	from 20 mg to 240 mg
Dihydrochlortiazide (mg)	75- 100 mg once per day
Glycosides	25- 100 mg once per day
Digoxin (n, mg)	0,25- 0,5 mg once per day
Digitoxin (n, mg)	0,05- 0,15 mg once per day
Beta- blocker	
Carvedilol (n, mg)	from 3,125mg to 25 mg twice per day

CHF ($0.05 > P_u < 0.01$) (Table 2).

Discussion and conclusion

A recent study has shown that carvedilol improves the rheology properties of blood and hemocoagulation index in pts with CHF. This effect of carvedilol seems to be specific

and independent from its cardio- protective effect due to α -blockade; in fact, blood coagulation activity decreased after the course of treatment. The potent antioxidant

activities of carvedilol can be attributed to the presence of a carbazole moiety in its chemical structure (12). In fact, plasma levels of MDA are significantly higher

rheology of blood. At the same time, intensification precipitation of fibrinogen is the real means by completely depressed blood fibrinolytic activity in CHF pts (18). As

Index	Before treatment	After 3 months	P<
Fibrinogen (g/l)	5,18 (4 -9)	4,4 (3,2 -5,3)	0,005
Hematocrit (%)	49,3 (41- 59)	44,2 (38- 52)	0,001
Erythrocyte deformability (%)	1,44 (0,95 -1,60)	1,75 (1,6 -1,9)	0,001
Fibrinolytic activity , (min)	262,9 (214- 297)	203,1 (160 -236)	0,001
Plasma recalcification time (sec)	151,3 (94 -175)	95,6 (57-140)	0,001
Protrombin index, (%)	100,9 (94- 107)	87,4 (73- 101)	0,001
Plasma MDA (nmol/ml)	7,7	6,5	0,05
Platelet aggregation index (%)	40,1 (30,3 -60)	34,9 (32- 42)	0,001
Aggregation rate (unit/ min)	0,039 (0,018- 0,09)	0,025 (0,017- 0,09)	0,05
Platelet aggregation summary index (%)	57,1(48- 111)	42,5 (46- 83)	0,001
Platelet disaggregation index (%)	22,7 (18,5- 32)	16,6 (15- 23)	0,001

in CHF patients than in controls, both at rest and during exercise (13). Carvedilol protects against oxygen free radicals which are consistent plasma levels obtained clinically at doses between 25 to 50 mg/day. This activity results in organ protection from several oxygen free radicals mediated injuries (14-17). Thus, obtained data showed that pts with CHF has hemorheological disturbances; the main one is increase of fibrinogen level, decrease of erythrocyte deformability and increase of their aggregative properties. We can suppose that worsening of hemorheological properties of blood can predetermine the progressing of HF. In fact, the quantitative and qualitative alteration (changes) of fibrinogen is "keystone" in hemostasis and by peroxydation syndrome (18,19). Oxidative stress is also involved in the induction of apoptosis; a mechanism of physiological cell death (5) and, by this mechanism may contribute to irreversible LV dysfunction. Thus, this mechanism arouses the "vicious circle" (18-19).

In summary, sympathetic nervous system hyperactivity provides a short-term support to the failing heart. Conversely, prolonged sympathetic activity is recognized as a fundamental process contributing to the

well, the functional disturbances of thrombocytes during the HF pathogenesis are very important and limited by offences lipid metabolism in outcome hypercatecholaminemia. The plenty of catecholamine in blood depresses the fibrinolytic activity which provocative intensified precipitation of fibrinogen and in result to show up the thrombocytopenia and disturbances of microcirculation (19). Simultaneously, the plenty of catecholamine is the powerful factor prognosis. The improvement of rheological properties of blood, hemocoagulation and lipid metabolism with carvedilol to eliminate the threat of thrombogenicity complication in patients with CHF.

progression of heart failure (20,21). Carvedilol is a non-selective beta-adrenergic antagonist which also blocks alpha1- receptors and has antioxidant properties (22). In patients treated with carvedilol the response to catecholamine may be significantly inhibited as this agent blocks the receptors without increasing their density (23).

The addition of Carvedilol "above" basic therapy promoted a pronounced

improvement of hemorheology and hemocoagulation state, lipid metabolism

References

1. Brown A, Cleland JGF. Influence of concomitant disease pattern of hospitalization in patients with heart failure discharged from Scottish hospitals in 1995. *Eur Heart J* 1998; 19: 1063- 1069.
2. Levto V.A., Regirer S.A., Shaurina N.H The rheology of blood. Moscow, 1982, 269 p.
3. Davies SW, Ranjadayalan K, Wickens DG, Dormandy TL, Umachandran V, Timmis AD. Free radical activity and left ventricular function after thrombolysis for acute infarction. *Br Heart J* 1993; 69: 114-120.
4. Roberts MJD, Young IS, Trouton TG, Trimble ER, Khan MM, Webb SW, Wilson CM, Patterson GC Adgey AAJ Transient release of lipid peroxides after coronary artery balloon angioplasty. *Lanset* 1990; 336: 143- 145.
5. MacLellan WR, Schneidern D. Death by design. Programmed cell death in cardiovascular biology and disease. *Circ Res* 1997; 81: 137- 144.
6. Packer M. The neurohormonal hypothesis: A theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 248 - 254.
7. The Consensus Trial study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Co-operative North Scandinavian enalapril Survival Study: *New Engl J Med* 1987; 316: 1429- 1435.
8. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, for the US Carvedilol Heart failure study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *New Engl J Med* 1996; 334: 1349-1355.
9. Rales Study Report AT AHA, 1998.
10. Feuerstein GZ, Yue TL, Ma XL, Ruffolo RR Jr. Carvedilol a novel multiple action antihypertensive drug that provides major organ protection. *Cardiovasc drug Rev* 1994; 12: 85- 104.
11. Feuerstein G, Yue TL, Xinliang MA, Ruffolo RR. Novel mechanisms in the treatment of heart failure: Inhibition of oxygen radicals and apoptosis by carvedilol. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 41: 17- 24.
12. Feuerstein G, Shusterman NH, Ruffolo RR Jr. Carvedilol update IV: Prevention of oxidative stress, cardiac remodeling and progression of congestive heart failure. *Drugs Today* 1997; 33: 453-473.
13. Nishiyama Y, Ikeda H, Haramaki N, Yoshida N, Imaizumi T. Oxydative stress is related to exercise intolerance in patients with heart failure. *Am Heart J* 1998; 135: 115- 120.
14. Aruoma OI, Scavenging of hypochlorous acid by carvedilol and elbselen in vitro. *Gen Pharmacol* 1997; 28: 269- 272.
15. Aruova OI. Peroxyl radical scavenging activity of the antihypertensive drug carvedilol. *Toxicol Vitro* 1996; 10: 625- 629.
16. Kramer JH, weglicki WB. A hydroxylated analog of the beta- adrenoceptor antagonist, carvedilol affords exceptional antioxidant protection to post- ischemic rat heart, *Free Radic Biol Med* 1996; 21: 813- 825.
17. Christopher TA, Lopez B, Feuerstein GZ, et al. Effects of a hydroxylated metabolite of the beta- adrenoreceptor antagonist, carvedilol on post- ischemic splanchnic tissue injury. *Br J Pharmacol* 1998; 123: 292-298.
18. Petrovsky B.V., Chazov E.I., Andreyev S.B. The actual problems of hemostasiology. The molecular- biology and physiology aspects. 1979; "Nauka", 327p.

19. Seleznyev S.A., Nazarenko G.I., Zaystev V.S. The clinical aspects of microhemocirculation. 1985; Leningrad; 95p.
20. Mann DL, / Dasic mechanism of deases progression in the failing heart: The role of excessive adrenergic drive. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 48:1- 8.
21. Josph J, Gilbert EM,. The sympathetic nervous system in chronic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 48: 9-16.
22. Feurstein GZ, Bril A, Ruffolo RR Jr. Protective effects of carvedilol in the myocardium. *Am J Cardiol* 1997; 80: 41L-45L.
23. Gilbert EM, Abraham WT, Olsen s, Hattler B, White M, Mealy P, Larrabee P, Bristow MR. Comparative hemodynamic, left ventricular functional, and antiadrenergic effects of chronic treatment with metoprolol versus carvedilol in the failing heart. *Circulation* 1996; 94: 2817- 2885.

Additional Information.

Contribution of authors.

Conception and design, Acquisition, analysis or interpretation of data, Drafting of the manuscript, Critical revision of the manuscript for important intellectual content, Statistical analysis, Data management, Research, Obtained support, funding and supervision: all authors equally. The authors read and approved the final manuscript.

Financing.

No external funding was received for the analysis and research conducted for the purpose of preparing the article. No other entity or sponsoring organization was involved in the design and conduct of the study or research or analysis; had no role in data collection, management, analysis, data interpretation, or manuscript preparation, review, or approval; did not participate in making decisions about submitting the manuscript for publication.

Availability of information and materials.

The information (data) used and/or analyzed during the analysis can be obtained by contacting the authors or the editors of the journal.

Declarations.

Ethics Committee approval and informed consent.

Written or oral informed consent was obtained from each participant. The Ethics Committee (ACS, Azerbaijan) and the Scientific Committee of the Congress approved this analysis.

Consent to publish.

Not provided.

Conflict of interest.

The author(s) declared no conflict of interest.

Details about the authors.

1. National Cardiac Society of Azerbaijan, SRİ of Cardiology, after named J. Abdullayev

Sent: April 4, 2023. **Received:** April 4, 2023.
Electronic publication: October 5, 2023.

ORIJINAL MƏQALƏ

AÇIQ GİRİŞ (OPEN ACCESS)

Features antihypertensive therapy in patients with essential hypertension based vegetative heart rate regulation

Gahramanova S.M.¹, Bakhshaliyev A.B.¹

In recent years, the growing interest of researchers to study the state of the autonomic nervous system in EH, which was made possible thanks to the introduction into clinical practice of noninvasive examination of the heart rate variability (HRV) as autonomic dysfunction in the form of reducing the activity of parasympathetic effects, is associated with increased risk of cardiovascular morbidity and mortality [1,2,5]. HRV can be used to quantify and assess the effects of antihypertensive drugs on the autonomic nervous system. Known in the literature data on the effect of angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin-2 receptor antagonists, calcium antagonists, beta-blockers on heart rate variability [2,4]. But there are no data on the use of antihypertensive drugs with the type of autonomic regulation. With HRV analysis can be carried out individual selection of therapy to achieve a favorable simpato-vaqal balance

Keywords: hypertension, heart rate variation, antihypertensive therapy

Essential hypertension (EH) is one of the most common diseases of the internal organs. Elevated levels of blood pressure in 50% of cases is the direct cause of death from stroke and coronary heart disease. Despite progress in recent years, advances in the prevention and treatment of cardiovascular disease, the effectiveness of

the treatment of essential hypertension in different countries ranging from 2.5% to 27.4% [10].

In recent years, the growing interest of researchers to study the state of the autonomic nervous system in EH, which was made possible thanks to the introduction into clinical practice of noninvasive examination of the heart rate variability (HRV) as autonomic dysfunction in the form of reducing the activity of parasympathetic effects, is associated with increased risk of cardiovascular morbidity and mortality [1,2,5]. HRV can be used to quantify and assess the effects of antihypertensive drugs on the autonomic nervous system. Known in the literature data on the effect of

Yazışma üçün əlaqə:Gahramanova S.M.¹, Bakhshaliyev
A.B.¹1 Scientific-Research Institute of
Cardiology named after acad.
J.Abdullayev, Azerbaijan Baku
Email: sonaxanum@mail.ru

angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin-2 receptor antagonists, calcium antagonists, beta-blockers on heart rate variability [2,4]. But there are no data on the use of antihypertensive drugs with the type of autonomic regulation. With HRV analysis can be carried out individual selection of therapy to achieve a favorable simpato-vagal balance The purpose of the study:

Use the time and spectral analysis of heart rate variability to optimize the selection of antihypertensive therapy based on the autonomic regulation of heart rhythm.

Material and Methods.

The results of clinical and instrumental study of 142 patients with essential hypertension (EH) I-II stage hypertension (HT) 1-3 degrees in accordance with the recommendations of the Joint National Committee on Prevention, Recognition, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC, USA) in 2003, the European Society of Hypertension (ESH) / European Society of Cardiology (ESC) 2007. For the diagnosis of all patients underwent a thorough physical examination with laboratory and imaging studies. For the study of HRV in patients with EH used the method of Holter ECG monitoring using noninvasive system "ESGproHolter" (Germany). HRV analysis methodology consistent standards of measurement, physiological interpretation and clinical use, to develop a working group of the European Society of Cardiology and the North American Society of pacing and electrophysiology (1996) [8]. Our approach to pharmacotherapy been the need to highlight individual clinical and pathogenetic types of EH based on data on the autonomic regulation of heart rate, obtained by analysis of heart rate variability. Vagotonia at rest and / or a reduced activation of the sympathetic nervous system during active orthostatic test 41

patients (21 men and 20 women with the first degree of hypertension was observed in 33, second degree - in 8 patients) was given a prolonged slow calcium channel blocker amlodipine (normodipin, Gedeon Richter, Hungary) with titrated from 5 to 10 mg every 2 weeks (mean dose - $7,5 \pm 0,09$ mg) to achieve target levels of blood pressure (not higher than 140/90 mm Hg .) or optimal blood pressure reduction by 10-20% from baseline within 1 month. 17 patients (first subgroup), in which there was a decrease in blood pressure to target levels, continued treatment with individually dosed. 24 patients (second subgroup) with low blood pressure reduction to target levels, joined by a second treatment drug from the group of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors - lisinopril (Diroton, Gedeon Richter, Hungary) titrated from 5 to 10 mg (in average - $8,9 \pm 0,11$ mg) every 2 weeks until the target level of blood pressure reduction. Repeated studies of heart rate variability were performed at 1 and 6 months. With the predominance of sympathetic tone at rest and / or in case of its excessive activation during an orthostatic test, used neurohumoral modulators of group ACEI and beta-blockers in combination with the diuretic indapamide (Arifon, Servier, France) in the standard dose of 12.5 mg. Thus, 51 patients (32 men and 19 women, including first degree hypertension was observed in 7, the second in 29 degree and third degree - in 15 patients) were allocated to ACE inhibitors - lisinopril (Diroton, Gedeon Richter, Hungary) with indapamide with titration of the first from 5 to 10 mg (day average $9,6 \pm 0,12$ mg) every 2 weeks until the desired effect . 23 patients have reduced blood pressure to target levels, continued treatment with individually selected doses. 28 patients with low blood pressure reduction to the target level, attached to the treatment of Bisoprolol (Concor, Novartis,

Sweden) with a dose titration of 5 to 10 mg (mean $7,7 \pm 0,31$ mg) every 2 weeks until the target BP. Repeated studies of HRV was performed at 1 and 6 months of the study. 50 patients (25 men and 25 women, including first degree hypertension occurred in 5, second degree AG - in 24, third degree of hypertension - in 21 patients) were allocated to bisoprolol (Concor, Novartis, Sweden) with indapamide with titration of the first from 5 to 10 mg (mean dose of $9,7 \pm 0,31$ mg) every 2 weeks until the target BP. 24 patients, who had managed to sufficiently reduce blood pressure, continued treatment with drugs in appropriate doses. 26 patients failed to reduce blood pressure to target levels, and therefore attached to their treatment amlodipine (normodipin, Gedeon Richter, Hungary) titrated from 5 to 10 mg (mean $8,9 \pm 0,21$ mg) every 2 weeks to achieve the desired effect. Repeated studies of HRV were also conducted at 1 and 6 months of treatment. A statistical analysis of the results of research used a software package Statistica6, 0 firms StatSoft.Inc (USA). The data were presented as the number of observations (n), the mean trait (M), the minimum and maximum values of the attribute. In view of the asymmetric distribution of the null hypothesis test was performed using nonparametric U (Wilcoxon-Mann-Whitney test). As the threshold of statistical significance was assumed value $p < 0,05$.

Results and Discussion.

Mean systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP) in patients with EH to amlodipine, were $152,4 \pm 3,7 / 99,6 \pm 0,9$ mm Hg. By the end of one month of treatment, the average levels of blood pressure dropped an average of $132,5 \pm 2,1 / 87,9 \pm 1,1$ mm Hg. Among the side effects in patients receiving amlodipine in 2 patients had headaches, in 4 - feeling of the heart, in

3 women have evolved not expressed swelling leg. However, these adverse effects were not severe and did not show a cause for discontinuation.

In our study, one month of the initial treatment of patients with vagotonic amlodipine did not lead to excessive sympathetic stimulation of the time parameters of HRV. Changes in the spectral parameters were as slight strengthening of humoral-metabolic effects on the heart rate of the manifestations of relative sympathetic by significantly reducing parasympathetic effects without excessive sympathetic stimulation. For 6-month treatment with amlodipine is also no impairment of time and spectral (both sympathetic and parasympathetic) parameters of HRV. To improve the effectiveness of treatment of 24 patients with EH, who for one month of therapy was not achieved target BP levels and a side effect of amlodipine treatment attached a second drug - lisinopril. Adding to lisinopril monotherapy with amlodipine resulted in efficient reduction of blood pressure and leveling of the side effects of amlodipine by eliminating relative sympathetic and parasympathetic failure. However, the trend to an increase in humoral-metabolic effects found during one month amlodipine monotherapy, aggravated by prolonged 6-month combination therapy with amlodipine + lisinopril, possibly due to the ability of long-term treatment with lisinopril lead to accumulation of renin and secondary stimulation of the humoral system, which was confirmed and in several other studies with ACE inhibitors [3,6,7].

To study the effects of neurohumoral modulators on the autonomic regulation of heart rate in 51 patients with EH and sympathicotonia was appointed ACE inhibitors lisinopril in combination with indapamide to enhance the hypotensive effect. Mean levels of systolic and diastolic

blood pressure in patients before treatment were $170,2 \pm 4,4 / 105,1 \pm 0,8$ mm Hg. By the end of one month of treatment, the average levels of blood pressure decreased, on average, up to $149,6 \pm 3,2 / 92,2 \pm 1,9$ mm Hg. Among the side effects in patients receiving lisinopril + indapamide in 2 patients had dry cough, in 4 - headaches caused by insufficient blood pressure reduction. These side effects were not severe and did not show the reason for drug withdrawal.

In our study, changes in the time parameters of HRV against one month therapy with lisinopril + indapamide, is to improve HRV by a slight decline in the sympathetic and parasympathetic gain significant effects on heart rate.

Changes in the spectral HRV characterized decrease sympathetic tone to eliminate the signs of relative sympathicotonia. However, there was a trend to an increase in humoral activity against the background of relative parasympathicotonia.

Improve the time and spectral parameters of HRV identified for 1 month of therapy with, save, and the end of 6 months of treatment. However, a significant increase in activity of humoral systems took place only at the end of 6 months of therapy with what was probably connected with the so-called phenomenon of escaping the effect of ACE inhibitors, long-term use of which causes a compensatory increase in the concentration of renin in the blood and other components of the RAAS that are in the initial stage of its . Similar results were obtained in other studies [9,10,11]. To attempt to overcome this phenomenon is to use a combination of ACE inhibitors and beta-blockers, inhibits the synthesis of renin. Therefore, the treatment of 28 patients with insufficient efficacy of lisinopril the end of 1 month of therapy, joined by a third drug from the group of selective beta-blockers - bisoprolol. In our study, adherence bisoprolol to the double

combination of lisinopril + indapamide than effectively reduce blood pressure to target levels, led to a significant improvement in the time parameters of HRV, mainly through increased parasympathetic activity. Changes in the spectral parameters of HRV in addition to treatment bisoprolol, characterized by normalization of humoral-metabolic activity against additional development sympatholytic and parasympathotonic effects.

To study the effect of different neurohormonal modulators HRV 50 patients with EH and the original sympathicotonia, was appointed a selective beta-blocker bisoprolol in combination with indapamide. With mean SBP and DBP in patients before treatment were $174,6 \pm 3,2 / 109,2 \pm 1,4$ mm Hg. By the end of one month of treatment, the average levels of blood pressure dropped an average of $155,4 \pm 2,9 / 95,4 \pm 1,9$ mmHg. Among the side effects during treatment with bisoprolol + indapamide 1 patient developed bronchospasm, in 4 - sinus bradycardia, which required a dose adjustment bisoprolol without discontinuation therapy.

In our study, at 1 and 6 months of treatment in patients with initial sympathicotonia bisoprolol + indapamide had improved the time parameters of HRV due to a significant increase in parasympathetic and a slight weakening of the sympathetic tone. Especially changes in the spectral parameters were characterized with marked decrease humoral activity and signs of relative sympathicotonia. Traced simultaneously eliminating peripheral parasympathetic failure with the development of severe parasympathicotonia.

In order to increase the effectiveness of therapy and leveling side effects of drugs to treat 26 patients in whom the end of 1 month failed to reduce blood pressure to target

levels, the treatment added a third drug from the group of calcium antagonists, long-acting dihydropyridine - amlodipine. In our work, adherence to the double combination of amlodipine + indapamide bisoprolol at 6 months of treatment, in addition to effective blood pressure reduction was not accompanied by deterioration of the time and spectral parameters of the humoral, the sympathetic and parasympathetic activity. The combined use of drugs contributed to the leveling of the side effects of bisoprolol in the form of sinus bradycardia due to elimination of peripheral sympathetic failure. Thus, the study of HRV at baseline and against him confirm the usefulness of the analysis of autonomic regulation of heart rate as a possible way to optimize pharmacotherapy patients with EH with clinical- pathogenetic positions.

References

1. Вейн А.М. Заболевания вегетативной нервной системы. Руководство для врачей. Москва «Медицина» 1991; 623 с.
2. Кулюцин А.В. , Олейников В.Э., Буданова В.А. и др. Клиническая эффективность 32-недельной терапии Эгилоком Ретард и его влияние на вариабельность сердечного ритма у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. Фарматека 2005; 20: 31-38
3. Мухин Н.А., Фомин В.В. Активность ренина плазмы – фактор риска и самостоятельная мишень антигипертензивной терапии: роль алискирена // Consillium Medicum, Артериальные гипертензии 2011, 11(10): 7-15
4. Скворцов А.А. Влияние терапии нейрогормональными модуляторами на клиническое течение и качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью // Дисс... докт. мед. наук, Москва 2008, 242 с.
5. Соколов С.Ф., Малкина Т.А. Клиническое значение оценки вариабельности ритма сердца // Сердце 2002, 2: 72-75
6. Deague J.A., Wilson C., Grigg L. et al. Physiological relationships between central vascular haemodynamics and left ventricular structure // Clin. Sci. 2001, 101: 79-85
7. Jessup J.A., Brosnihan K.B., Gallagher P.A. et al. Differential effects of low dose thiazides on the renin angiotensin system in genetically hypertensive and normotensive rats // J Am Soc Hypertens 2008, 2(2): 106-115 Heart rate variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // Circulation, 1996, vol.93, p.1045-1065
7. Leri A., Kajstura J., Anversa P. Myocyte proliferation and ventricular remodeling // J. Card. Fail. 2002, 8(6): 518-525
8. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25:1105-87
9. Sevre K., Lefrandt J., Nordby G. et al. Autonomic function in hypertensive and normotensive subjects: the importance of gender // Hypertension 2001, 37(6): 1351-1356

XÜLASƏ

Essential hipertoniyalı xəstələrdə ürək ritminin vegetativ idarə olunmasından asılı olaraq antihipertenziv terapiyanın xüsusiyyətləri

*Qəhrəmanova S.M., Baxşəliyev A.B.
Akademik C.Abdullayev adına Elmi-
Tədqiqat Kardiologiya İnstitutu*

İşin məqsədi: Ürək ritminin dəyişkənliyinin (ÜRD) zaman və spektral analizlərini istifadə edərək ürək ritminin vegetativ idarə olunmasından asılı antihipertenziv terapiyanın seçiminin optimallaşdırılması. Tədqiqata I-II mərhələ, 1-3 dərəcəli 142 essensial hipertoniyalı (EH) xəstə daxil olmuşdur. ÜRD-nin öyrənilməsi üçün "ECG pro Holter" (Almaniya) sisteminin köməyi ilə elektrokardiogrammanın sutkaliq Holter monitorinqi metodundan istifadə olunmuşdur. Vaqotoniya 41 xəstəyə ləng tipli kalsium kanallarının blokatoru qrupundan olan amlodipin təyin olunmuşdur. Simpatikotoniya 51 xəstəyə AÇF inhibitoru lizinopril, 50 xəstəyə isə β -adrenoblokator bisoprolol təyin edilmişdir. Nəticədə amlodipinlə müalicə zamanı ÜRD-nin simpatik və parasimpatik parametrlərinin göstəriciləri pisləşməmişdir. Lizinopril ilə terapiya zamanı nisbi parasimpatikotoniya fonunda humoral aktivliyin artmasına meyillik yaranmışdır. Bisoprololla müalicə humoral aktivliyin və nisbi simpatikotoniya əlamətlərinin azalmasına, periferik parasimpatik çatışmazlığının aradan götürülməsinə və nəzərə çarpan dərəcədə parasimpatikotoniyanın inkişafına gətirib çıxarırdı.

Açar sözlər: hipertenziya, ürək yığılmaları tezliyinin variasiyası, antihipertenziv terapiya.

Additional Information.

Contribution of authors.

Conception and design, Acquisition, analysis or interpretation of data, Drafting of the manuscript, Critical revision of the manuscript for important intellectual content, Statistical analysis, Data management, Research, Obtained support, funding and supervision: all authors equally. The authors read and approved the final manuscript.

Financing.

No external funding was received for the analysis and research conducted for the purpose of preparing the article. No other entity or sponsoring organization was involved in the design and conduct of the study or research or analysis; had no role in data collection, management, analysis, data interpretation, or manuscript preparation, review, or approval; did not participate in making decisions about submitting the manuscript for publication.

Availability of information and materials.

The information (data) used and/or analyzed during the analysis can be obtained by contacting the authors or the editors of the journal.

Declarations.

Ethics Committee approval and informed consent.

Written or oral informed consent was obtained from each participant. The Ethics Committee (ACS, Azerbaijan) and the Scientific Committee of the Congress approved this analysis.

Consent to publish.

Not provided.

Conflict of interest.

The author(s) declared no conflict of interest.

Details about the authors.

1. Scientific-Research Institute of Cardiology named after acad. J.Abdullayev, Azerbaijan Baku

Sent: April 4, 2023. **Received:** April 4, 2023.
Electronic publication: October 5, 2023.

ORIJINAL MƏQALƏ

AÇIQ GİRİŞ (OPEN ACCESS)

Davamlı Drenajsız üsulla aparılan perikardiosintezin etibarlılıq və effektivliyinin dəyərləndirilməsi

Uzm.Dr. Farid Aliyev¹, Uzm.Dr. Evin Bozçalı², Uzm.Dr. Ali Can Hatemi³, Uzm.Dr. Firdovsi İbrahimov¹, Uzm.Dr. Kamran Musayev⁴

Aim: In this study we aimed to evaluate effectiveness and safety of pericardicentesis protocol and procedure employed at our Institutions.

Methods: This study enrolled patients with pericardial effusion, which were admitted to hospital during the period from July 2005 through February 2009. Enrollment criteria included presence of at least 1.5 cm of circumferential pericardial effusion or combination of clinical and echocardiographic signs of cardiac tamponade. Effectiveness and safety of technique of pericardial drainage with 6 French dilatator and subsequent removal of catheter without long term drainage was evaluated here.

Results: A total of 61 patients were enrolled. Technique was successful in all patients (100%). Reaccumulation of fluid and need for a second procedure was observed in two patients (3.2%). There were no major complications. Four cases suffered minor procedure related complication (chest pain in one patient and severe bradycardia in 3 patients). The most frequent final diagnosis was tuberculosis in 65 % and malignancy in 16% of study patients.

Key words: fluid, pericardiosynthesis, technique

Abstrakt

Məqsəd: Mərkəzlərimizdə aparılan perikardiosintez protokolunun etibarlılıq və effektiv

liyinin dəyərləndirilməsi

Xəstə və üsullar: Perikardial maye diaqnozu ilə 2005 oktyabr və 2009 noyabr tarixləri arasında xəstəxanaya gələn xəstələr tədqiqata daxil edildi. Ən az 1.5 sm ölçüsündə dairə şəkilli perikard mayesinin varlığı, klinik və ya exokardioqrafik tamponada əlamətləri tədqiqata daxil edilmə kriteriyaları olaraq müəyyənləşdirildi. 6 Frenç qalınlığında dilatator ilə uzun müddətli drenaj ilə icra edilən perikardiosintez proseduru etibarlılıq və effektivlik baxımından dəyərləndirildi.

Yazışma üçün əlaqə:

Uzm.Dr. Farid Aliyev¹, Uzm.Dr. Evin Bozçalı²,

Uzm.Dr. Ali Van Hatemi³, Uzm.Dr. Firdovsi

İbrahimov¹, Uzm.Dr. Kamran Musayev¹

¹ Mərkəzi Klinik Hastanesi, Kalp Mərkəzi,

Kardioloji Bölməsi, Bakı, Azərbaycan

² İstanbul Üniversitesi Kardioloji Enstitüsü,

Kardioloji ABD. Haseki-Fatih, İstanbul,

Türkiye.

³ İstanbul Üniversitesi Kardioloji Enstitüsü,

Kalp Damar Cərrahisi ABD. Haseki-Fatih,

İstanbul, Türkiye.

Email: drfaridaliev@yahoo.com.tr

Nəticələr: Topamda 61 xəstə tədqiqata daxil edildi. Aparılan müalicəvi üsulun xəstələrin tamamında uğurlu nəticələndiyə gözləndi. İki xəstədə (3.2%) yenidən perikardial maye yığılması səbəbi ilə bir prosedura daha ehtiyac oldu. Tədqiqata daxil edilən xəstələrdə ən çox qoyulan diaqnoz vərəm (65%) və onkoloji xəstəliklər idi (16%).

Yekun: Bu üsulun etibarlılıq və effektivlik dərəcəsinin yüksək olması ilə yanaşı ağırlaşma riskinin azlığı və təkrar proseduraya ehtiyacın az olması aydınlaşdı.

Açar sözlər: maye, perikardiyosintez, texnika

Introduction

Pericardiocentesis performed either using percutaneous or surgical approach is a well-established treatment of pericardial tamponade and massive pericardial effusions. Establishment of etiologic diagnosis in patients with pericardial effusion is another aim of pericardiocentesis (1). Although surgical approach (2, 3) is preferred in patients with small amount of pericardial effusion, it is also affected by operator experience in percutaneous techniques. Advantage of surgical approach is possibility of removing of small, and localized pericardial effusions. Percutaneous pericardiocentesis method was applied effectively since 1840 (4), although it may lead to serious complications such as death, cardiac arrest, cardiac perforations, cardiac arrhythmias, arterial bleeding, pneumothorax, infection, and vagal reaction (5, 6).

Pericardiocentesis under two-dimensional echocardiographic guidance is safer and easier rather than blind approach. Two-dimensional contrast echocardiography is helpful in locating needle position; thereby significant complications can be precluded (7, 8). Prolonged drainage of pericardial fluid is generally performed to avoid reaccumulation of pericardial fluid.

Herein we report treatment and complication rates of 61 cases of pericardial effusions with different etiologies, treated by percutaneous echocardiographically guided pericardiocentesis without prolonged pericardial drainage, and describe our technique.

Patients and Methods

Patient Selection

Patients with pericardial effusion, which were admitted to hospital during the period from July 2005 through February 2009 were enrolled. Study was approved by the ethical board. Enrollment criteria included presence of at least 1.5 cm of circumferential pericardial effusion or combination of clinical and echocardiographic signs of cardiac tamponade. Diagnosis of cardiac tamponade was established based on combination of several clinical and echocardiographic findings in the presence of pericardial effusion. Moderate to severe dyspnea, orthopnea, decrease in systolic blood pressure, decrease in urine output, elevated central venous pressure and presence of pulsus paradoxus were considered as clinical signs of cardiac tamponade. Right atrial diastolic collapse, right ventricular collapse, more than 25% decrease in transmitral E wave amplitude on inspiration and failure to decrease proximal diameter of inferior vena cava on deep inspiration were considered as echocardiographic signs of cardiac tamponade. Patients who developed pericardial effusion due to trauma, thoracic surgery and patients who had coagulation abnormality, thrombocytopenia ($<100\ 000$), and those anticoagulated with warfarin were excluded from the study. The procedure was not performed in patients with suspected aortic dissection, until exclusion of this condition was performed with appropriate diagnostic imaging tools. Informed consent was obtained from all patients before the

procedure. Complete blood count and coagulation parameters were assessed and general physical examination was performed before the procedure.

Description of the technique
Pericardiocentesis was performed in the coronary care unit setting, under continuous ECG (electrocardiogram), pulse oxymetry and blood pressure monitoring.

Echocardiographic evaluation: Complete two-dimensional and Doppler echocardiographic evaluation was performed before the procedure. During echocardiographic study it was aimed to evaluate location and size of effusion, presence or absence of echocardiographic signs of tamponade, to determine the presence of loculation, to evaluate stranding, and to determine the optimal site of puncture (subxiphoidal or apical). Other important information, obtained during echocardiographic examination was measurement of distance from parietal pericardium to the optimal site of puncture (measured on 2-D echocardiography device monitor as a distance from the apex of triangle to the pericardium). This distance was measured in near sitting position at 45-60° angle in which procedure was planned to be performed for patients considered to undergo a subxiphoidal approach and in semi-left decubitus position for those considered for intervention from apical approach.

In cases requiring echocardiographic guidance during the procedure, assisting operator placed the probe into the sterile glove filled with ultrasonic transmission gel and surface of skin was cleaned with povidone-iodine solution to allow the transition of ultrasonic waves.

Before procedure two routes of intravenous access on both arms were obtained. 500 ml of 0.9% NaCl solution was infused over the period of 15 minutes before procedure, and was continued to up for 1000 ml during and

following the procedure.

Following a sterile preparation and draping of procedure field, approximate area of puncture was infiltrated with 20 ml of 2% prilocaine (400 mg). Puncture was performed with 18-gauge needle (5-8 cm length) under continuous negative aspiration, until the approximate distance from skin to parietal pericardium measured by echocardiography was exceeded by 1 cm. In this situation approximate direction of needle was reevaluated by echocardiography, and puncture was performed in another appropriate direction. After entering the pericardial space, a small amount of fluid (50 ml) was aspirated into the syringe and stored for further diagnostic work up. Then the syringe was removed, and 0.038-inch J-tipped guide wire (length 45.5 cm) was advanced through the needle. Once the guide wire had been advanced safely into the pericardial space, the needle was removed and dilator of 6F sheath (Input Introducer Sheath, Medtronic, Minneapolis, USA), which length is 17 cm, was advanced into the pericardial space and the guide wire was removed thereafter. Sheath was not advanced into the pericardial space, and was not used by any means during the procedure. Once the dilator was completely introduced into the pericardial space over-the-wire, fluid was aspirated until it stopped to flow into the syringe. Then the catheter was slightly withdrawn, aspiration continued at each point until it was not possible to aspirate at that position. This procedure was repeated continuously, until the dilator catheter was completely withdrawn from the pericardial space. During pericardiocentesis procedure, we aimed to remove pericardial fluid as completely as it was possible. Echocardiographic assessment was repeated before complete withdrawal of dilator from pericardial space. In patients with significant amount of residual

pericardial fluid (> 1 cm), guide wire was advanced into pericardial space, dilator was further readvanced and residual fluid was aspirated. After removal of catheter, puncture site was covered with sterile closure band. In cases with hemorrhagic pericardial effusion and in those with clinical suspicion or history of underlying tuberculosis, antituberculosis treatment was started immediately, and continued until the diagnosis of tuberculosis was excluded. We believe that this approach may result in decrease of re-accumulation of pericardial fluid in subgroup of patients with underlying tuberculosis.

Echocardiographic evaluation was performed several hours (3-6) after initial procedure and repeated every day during hospitalization. Final evaluation was performed on the day of discharge from the hospital.

Results

Patient Characteristics

61 patients were enrolled in to the study. Data of the patients, including demographic characteristics and final diagnosis established at the time of the procedure or during subsequent diagnostic work-up is presented in Table 1.

Procedure related complications and outcome procedure was successfully performed in all patients. There were no major complications, such as death, hemodynamic compromise, or requirement for urgent cardiothoracic surgery during the procedure or subsequent follow-up.

Procedure was performed via subxiphoidal approach in 59 patients and via apical approach in 2 patients. We observed only four minor complications, such as severe chest pain in one patient and severe bradycardia responsive to administration of atropine in three patients. Chest pain was suggested to be a consequence of irritation of intercostal nerves during an apical

approach and bradycardia due to either insufficient local anesthesia or irritation of the vagal fibers of diaphragm, pericardium or right ventricular wall. Re-accumulation of pericardial fluid within pericardial space, requiring second intervention was observed in two patients: one with hypothyroidism and one during serous stage of pericarditis secondary to tuberculosis. Accumulation of pericardial fluid within left pleural space was observed in 7 patients, which was suggested to be secondary to the formation of connection between pericardial and pleural spaces. Two of these patients had undergone apical and five of them subxiphoidal approach, and pericardial effusion had serous character in all of these patients. None of the patients with hemorrhagic effusion had transition of fluid in to the pleural space. These cases were successfully managed without need for left-sided thoracentesis. This fluid disappeared during the follow-up in all patients.

Another important observation was made in one patient who developed pericardial effusion after percutaneous coronary intervention (PCI). This patient was managed with pericardiocentesis and intrapericardial administration of tranexamic acid, which resulted in rapid cessation of hemorrhage. We suggest that this finding needs further investigation in patients with post-PCI pericardial effusion, because local administration of antifibrinolytic agents may help to avoid thrombotic complication when compared to administration of these agents into the central circulation.

Echocardiographic measurement of distance between skin and pericardial fluid at puncture site, was found to be highly correlated with needle depth required to achieve pericardial space ($r=0.953$, $p<0.0001$). This measurement may help to avoid traumatic complications associated with pericardiocentesis procedure.

Total volume of pericardial fluid aspirated in this study cohort was 1370 ± 920 ml (250 - 2700 ml).

Discussion

Pericardiocentesis via the subxiphoidal approach was reported as a safest method to avoid procedure related complications (9). Two-dimensional echocardiography helps to improve procedural outcome via the perception of spatial orientation, while pericardial contrast injection provides

optimal identification of the needle tip (8, 10, 11). Morbidity and mortality rates with blind pericardiocentesis via subxiphoidal approach, was reported as high as 50% and 6%, respectively. Otherwise, echo-guided pericardiocentesis was associated with fewer complication rates (12-14). First of all, technique of pericardiocentesis presented here is very cost effective and safe irrespective of

Table 1. Demographic characteristics of study patients, final diagnosis and procedural outcome. (PCI: percutaneous coronary intervention)

Characteristics	N, (%)
Diagnosis	
<i>Tuberculosis</i>	39 (64.0%)
<i>Idiopathic/viral</i>	9 (14.0%)
<i>Hypothyroidism</i>	2 (3.20%)
<i>Malignancy</i>	10 (16.0%)
<i>Post-PCI</i>	1 (1.60%)
<i>Total</i>	61 (100.0%)
Characteristics of pericardial fluid	
<i>Transudative</i>	9 (15%)
<i>Exudative</i>	52 (85%)
Mean age (years)	35 ± 21
Sex, males (%)	37 (60.6%)
Procedural success	61 (100.0%)
Approach	
<i>Subxiphoidal</i>	59 (96.7%)
<i>Apical</i>	2 (3.2%)
Complications	
<i>Minor complications</i>	4 (6.5%)
<i>Chest pain</i>	1 (1.6%)
<i>Bradycardia</i>	3 (4.9%)
<i>Major complications</i>	0 (0.0%)
<i>Death</i>	0 (0.0%)
<i>Perforation</i>	0 (0.0%)
Requirement for repeat intervention due to reaccumulation of pericardial fluid	2 (3.2%)
<i>Percutaneous</i>	1 (1.6%)
<i>Surgical</i>	1 (1.6%)

underlying disease. Cost of procedural equipment is about 10 US dollars, and this price is significantly lower when compared to use of specially designed catheters for pericardiocentesis or standard angiographic pig-tail catheters. Although, Tsang et al. was reported that extended catheter drainage in patients who underwent echo-guided pericardiocentesis, offered decrease in recurrence (14), based on our observation we suggest that extended drainage of pericardial fluid is not necessary in significant proportion of patients. Although, it is well known that patients with tuberculosis pericarditis and those who have serous effusions secondary to hypothyroidism or hypoalbuminemia have higher effusion recurrence rates, in our opinion initiation of antituberculosis treatment immediately after the procedure in all patients with suspicion of this disease, may decrease fluid re-accumulation rates and need for long-term pericardial drainage. However this hypothesis needs further prospective investigation.

We preferred use of dilator instead of sheath, because of several reasons: distal edge of sheath may result in myocardial damage, and sheaths are prone to kinking within pericardial space. However dilator is much more stiff than sheath and is not prone to kinking. It can be speculated that its distal edge may also result in myocardial damage, but we have noted in methods section that dilator was only withdrawn and in case of need for further readvancement dilator was advanced over the guide wire.

Another important finding of this study, is observation of correlation between real and echocardiographically measured distance from skin to pericardium. This approach may help to reduce procedure related traumatic complications. In addition we and other investigators recommend that the puncture site of pericardiocentesis should be

determined with two-dimensional echocardiography (15). Absence of major complications, only three minor complications in this study, may be explained by operator experience, however we suggest that technique described here is very safe and effective even in inexperienced hands. Selection of either apical or subxiphoidal approach depends on the location of pericardial fluid. And we suggest that puncturing the site where pericardial effusion leads to increase between parietal and visceral pericardium, may help to decrease procedure related major complications.

Low rate of re-accumulation of pericardial effusion depends on several factors. First of all, significant proportion of patients enrolled in the study had hemorrhagic pericardial effusion, with excessive stranding, and we suggest that, complete removal of fluid results in adhesion between visceral and parietal pericardium, and by this way prevents re-accumulation of pericardial fluid. Second factor, is very high rate of tuberculous pericarditis. Also need for repeated pericardiocentesis is high for patients with tuberculosis; we routinely start empirical treatment with antituberculosis agents in all patients with hemorrhagic pericardial effusion and as it was mentioned before this issue may explain low incidence of fluid reaccumulation in our cohort. Although, hemorrhagic pericardial effusions due to tuberculosis are uncommon in developed countries (16), in our country the incidence of tuberculosis and tuberculosis pericardial effusions is higher and similar to African and Asian countries (17, 18).

Another important factor is formation of pleuro-pericardial connections after removal of catheter, which results in flow of pericardial fluid to pleural space. All patients who had developed left sided pleural effusion following pericardiocentesis, had

serous effusions and were managed without need for thoracentesis. It is not surprising that none of these patients had hemorrhagic effusions and we suggest that fibrin strands prevent formation of pleuro-pericardial connections in patients with hemorrhagic effusions. Increased pleural capability of fluid absorption obviates need for further interventional procedures such as thoracentesis.

One of the important points that we would like to mention here is periprocedural bradyarrhythmia, which can sometimes be disastrous complication. This may be prevented by sufficient local anesthesia. Inexperienced operators, prefer to abort procedure and initiate resuscitation in cases of periprocedural bradyarrhythmias/hypotension as a consequence of vasovagal reaction. However, we strongly recommend continuing procedure with simultaneous administration of atropine, fluid and vasodepressors when necessary, and especially in patients with cardiac tamponade and massive pericardial effusion. This argument is based on the fact, that cardiopulmonary resuscitation is not effective in restoration of circulation in the setting of cardiac tamponade (19). Rapid pericardiocentesis, with even very small amount (20-50 ml) of fluid removal is life saving in this setting, because of the very high mortality associated with cardiac tamponade and cardiac arrest (1, 20, 21). We routinely administer a large amount of intravenous fluid before and during the procedure as described in methods section, and this helps to support filling pressures, even during severe bradyarrhythmias. In addition, intravenous fluid administration may prevent 'decompressive syndrome', which may be seen after removing of large amount (>500 ml) of pericardial fluid (21). Although, cases of acute pulmonary congestion and acute transient left

ventricular systolic failure after large volume pericardiocentesis have been reported (22), we did not observed this kind of complication in our patients. Thus, we strictly advise pre- and perioperative administration of intravenous fluid without concomitant treatment with vasopressor agents to avoid hemodynamic compromise.

Conclusion

Here we presented very simple, effective and safe technique of pericardiocentesis. Although we understand that this issue needs further prospective evaluation, we suggest that early administration of antituberculosis treatment in countries with high incidence of this disease seems to be an effective approach toward decreasing the rate of fluid reaccumulation.

References

1. Cooper JP, Oliver RM, Currie P, Walker JM, Swanton FH. How do the clinical findings in patients with pericardial effusions influence the success of aspiration? *Br Heart J* 1995; 73: 351-354.
2. Levin BH, Aaron BL. The subxiphoid pericardial window. *Surg Gynecol Obstet* 1982; 155: 804-806.
3. Alcan KE, Zabetakis PM, Marino ND, Franzone AJ, Michelis MF, Bruno MS. Management of acute cardiac tamponade by subxiphoid pericardiotomy. *JAMA*. 1982; 247: 1143-1148.
4. Kilpatrick ZM, Chapman CB. On pericardiocentesis. *Am J Cardiol* 1965; 16: 722-728.
5. Wong B, Murphy J, Chang CJ, Hassenein K, Dunn M. The risk of pericardiocentesis. *Am J Cardiol* 1979; 44: 1110-1114.
6. Duvernoy O, Borowiec J, Helmius G, Erikson U. Complications of percutaneous pericardiocentesis under fluoroscopic guidance. *Acta Radiol*. 1992; 33: 309-313.
7. Chandraratna PA, Reid CL,

Nimalasuriya A, Kawanishi D, Rahimtoola SH. Application of 2-dimensional contrast studies during pericardiocentesis. *Am J Cardiol* 1983; 52: 1120-1122.

8. Callahan JA, Seward JB, Tajik AJ. Cardiac tamponade: pericardiocentesis directed by two-dimensional echocardiography. *Mayo Clin Proc.* 1985; 60:344-347.

9. Marfan A B. Ponction du pericarde par l'ep'gastre. *Ann de Med et chir inf.* 1911; 15:529-531.

10. Martin RP, Rakowski H, French J, Popp RL. Evaluation of pericardial effusion with wide angle phased-array echocardiography. *Am J Cardiol* 1978; 42: 904- 912.

11. Vayre F, Lardoux H, Pezzano M, Bourdarias JP, Dubourg O. Subxiphoid pericardiocentesis guided by contrast two-dimensional echocardiography in cardiac tamponade: experience of 110 consecutive patients. *ur J Echocardiography* 2000; 1: 66-71.

12. Krikorian JG, Hancock EW. Pericardiocentesis. *Am J Med* 1978; 65: 808-814.

13. Moores DW, Dziuban SW Jr. Pericardial drainage procedures. *Chest Surg Clin North Am* 1995; 5: 359- 373.

14. Tsang TS, Barnes ME, Hayes SN, Freeman WK, Dearani JA, Butler SL, et al. Clinical and echocardiographic characteristics of significant pericardial effusions following cardiothoracic surgery and outcomes of echo-guided pericardiocentesis for management. *Mayo Clinic Experience* 1979-1998. *Chest* 1999; 116: 322-331.

15. Kim SW, Hwang SO, Lee KH, Cho JH, Kang KH, Moon JB, et al. Is a Subcostal Approach Always Suitable for Emergency Pericardiocentesis?. *J Korean Soc Emerg Med* 2000; 11: 331-338.

16. Atar S, Chiu J, Forrester JS, Siegel RJ. Is the Cause Cancerous, Tuberculous,

or Iatrogenic in the 1990s? *Chest* 1999; 116:1564 -1569.

17. Desai HN. Tuberculous pericarditis. A review of 100 cases. *S Afr Med J* 1979;55:877-80.

18. Jain S, Sharma N, Varma S, Rajwanshi A, Verma JS, Sharma BK. Profile of cardiac tamponade in the medical emergency ward of a North Indian hospital. *Can J Cardiol* 1999;15:671-5.

19. Anthi A, Tzelepis GE, Alivizatos P, Michalis A, Palatianos GM, Geroulanos S. Unexpected cardiac arrest after cardiac surgery: incidence, predisposing causes, and outcome of open chest cardiopulmonary resuscitation. *Chest* 1998;113: 15-19.

20. Ceron L, Manzato M, Mazzaro F, Bellavere F. A new diagnostic and therapeutic approach to pericardial effusion. *Chest* 2003; 123: 1753-1758.

21. Collins D. Aetiology and management of acute cardiac tamponade. *Crit Care Resusc* 2004; 6: 54-58.

22. Chamoun A, Ceniz R, Mager A, Rahman A, Champion C, Ahmad M, et al. Acute left ventricular failure after large volume pericardiocentesis. *Clin Cardiol* 2003; 26: 588-590.

Additional Information.

Contribution of authors.

Conception and design, Acquisition, analysis or interpretation of data, Drafting of the manuscript, Critical revision of the manuscript for important intellectual content, Statistical analysis, Data management, Research, Obtained support, funding and supervision: all authors equally. The authors read and approved the final manuscript.

Financing.

No external funding was received for the analysis and research conducted for the purpose of preparing the article. No other entity or sponsoring organization was involved in the design and conduct of the study or research or analysis; had no role in data collection, management, analysis, data interpretation, or manuscript preparation, review, or approval; did not

participate in making decisions about submitting the manuscript for publication.

Availability of information and materials.

The information (data) used and/or analyzed during the analysis can be obtained by contacting the authors or the editors of the journal.

Declarations.

Ethics Committee approval and informed consent.

Written or oral informed consent was obtained from each participant. The Ethics Committee (ACS, Azerbaijan) and the Scientific Committee of the Congress approved this analysis.

Consent to publish.

Not provided.

Conflict of interest.

The author(s) declared no conflict of interest.

Details about the authors.

1 Mərkəzi Klinika Hastanesi, Kalp Mərkəzi, Kardioloji Bölümü, Bakı, Azərbaycan

2 İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji ABD. Haseki-Fatih, İstanbul, Türkiye.

3 İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Kalp Damar Cerrahisi ABD. Haseki-Fatih, İstanbul, Türkiye.

Email: drfaridaliyev@yahoo.com.tr

Sent: April 4, 2023. **Received:** April 4, 2023.

Electronic publication: October 5, 2023.

Arterial hipertoniyası olan kişilərdə Bisoprol, Nebivolol, Kavedilol ilə monoterapiyanın penil hemodinamika, hipofizar-qonad sistemi hormonarı və cinsi fəaliyyətə təsiri

İ.İ.Mustafayev¹, G.S.Nurməmmədov¹

Arterial hipertenziya (AH) ürək-damar patologiyalarının inkişafının əsas risk amili olduğundan onun erkən medikamentoz və qeyri-medikamentoz müalicəsi, bu patologiyadan xəstələnmə, ölüm və əlillik hallarını azalmasına gətirib çıxarır. Beynəlxalq və milli tövsiyələrə əsasən AH müalicəsində beta-adrenoblokatorlar (BAB) birinci sıra dərman preparatı sayılır (1,2,3,4). Bu preparatların ürək-damar sistemində sübut edilmiş protektiv təsiri ilə yanaşı onların uzun müddətli istifadəsi fonunda çoxlu əlavə təsirləri də qeyd olunur. Sonunculardan kliniki əhəmiyyətli olanlarından biri də kişilərdə cinsi funksiyaların pozulmasıdır ki, bu da həmin preparatların AH olan kişilərdə istifadəsini məhdudlaşdırır (5,6).

Açar sözləri: Arterial hipertenziya (AH), ürək-damar patologiyası, antihipertenziv terapiya

Arterial hipertenziya (AH) ürək-damar patologiyalarının inkişafının əsas risk amili olduğundan onun erkən medikamentoz və qeyri-medikamentoz müalicəsi, bu patologiyadan xəstələnmə, ölüm və əlillik hallarını azalmasına gətirib çıxarır. Beynəlxalq və milli tövsiyələrə əsasən AH müalicəsində beta-adrenoblokatorlar (BAB) birinci sıra dərman preparatı sayılır (1,2,3,4). Bu preparatların ürək-damar sistemində sübut edilmiş protektiv təsiri ilə yanaşı onların uzun müddətli istifadəsi fonunda çoxlu əlavə təsirləri də qeyd olunur. Sonunculardan kliniki əhəmiyyətli olanlarından biri də kişilərdə cinsi funksiyaların pozulmasıdır ki, bu da həmin preparatların AH olan kişilərdə istifadəsini məhdudlaşdırır (5,6).

Məlum olduğu kimi BAB heterogen qrup dərman preparatları olub biri birilərindən təkcə kimyəvi tərkibinə görə deyil, həm də çeşidli farmaqoloji xüsusiyyətləri baxımından fərqlənirlər. Qeyd olunanları nəzərə alaraq bu tədqiqat işində müasir BAB preparatları olan -bisoprololun, nebivololun, kavedilolun AH olan kişilərdə cinsi funksiyaya təsirinin öyrənilməsi qarşıya məqsəd qoyulmuş və onun pozulmasının mümkün ola bilən mexanizmlərini dəqiqləşdirmək üçün penil arteriyalarda qan axınının vəziyyəti və hipofizar-qonad sistemi hormonlarının səviyyəsində olan dəyişikliklər araşdırılmışdır.

Material və metodlar.

I və II dərəcəli AH (2007-ci il AKC və AHC görə) olan 35-55 yaşlarında ($48 \pm 3,5$) 45 kişi müşahidə olmuşdur. Xəstəliyin müddəti orta hesabla $7,4 \pm 2,9$ il təşkil etmişdir. Tədqiqatda endokrin patologiyası olan və xüsusi müalicə

Yazışma üçün əlaqə:

İ.İ.Mustafayev¹, G.S.Nurməmmədov¹

¹ Ə.Əliyev adına ADHTİ

Email: isah.mustafayev@hotmail.ru

tələb edən yanaşı patologiyası olan, eləcə də BAB təyin olunmasına əks göstərişi olan xəstələr daxil edilməmişlər. Tədqiqatın başlanmasından əvvəl xəstələrdə bütün növ antihipertenziv terapiya dayandırılmış və 4 həftə ərzində onlar plasebo qəbul etmişlər. Əgər plasebo-dövrün sonunda AT-in səviyyəsi 140/90 mm.c.süt. olaraq qalırsa, onda xəstələr 5 stratifikasiya meyarlarına əsasən (bədən kütləsi, yaş, AH-nın müddəti, AH-nın mərhələsi, AT-nin səviyyəsi) hər qrupda 15 nəfər olmaqla 3 eyni qrupa randomizə olunmuşlar. I qrupda olan xəstələrə bisoprolol (Konkor, "Merck", Almaniya), II qrupdakılara - nebivolol (Nebilet, Berlin "Chemie-Menarini Group", Almaniya), III qrupdakılara isə karvedilol (Dilatrend, "Roshe", İsveçrə) ilə 2 aylıq monoterapiya təyin olunmuşdur. Preparatların orta gündəlik dozaları aşağıdakı kimi olmuşdur: bisoprolol və nebivolol - 5-10 mq ($7 \pm 1,3$ mq), karvedilol 12,5 -25 mq ($23,3 \pm 2,8$ mq). Plasebo dövrünün sonunda və BAB terapiyasından 2 ay sonra xəstələrdə Vasilçenko anketi üzrə sorğu, penil arteriyaların (dorsal arteriya (DA); sol (SolKA) və

sağ (SağKA) kavernoz arteriyaları) dopplerografiyası aparılmış; testosteron (T), prolaktin (PRL), estradiol (E2), lüteinləşdirici hormon (LH) və follikul-stimullaşdırıcı hormonun (FSH) qanda səviyyəsi müəyyən olunmuşdur. Vasilçenko üzrə sorğu vərəqəsinə xəstələrin psixoloji statusu, cinsi münasibətə olan tələbatı, ejakulyator funksiya, cinsi əlaqələrin müddəti və tezliyi, onların pozulmalarını xarakterizə edən suallar daxil edilmişdir. Penil arteriyaların ultrasəs doppler müayinəsi Doppler Diagnostics (BIOSS) program təminatı ilə "Angiodin" diagnostik kompleksinin köməyi ilə aparılmışdır (bu zaman 40 mVt gücü və 40dB gücləndirilməsi olan 8 mHz ötürücü istifadə olunmuşdur). Arterial qan axınının qiymətləndirilməsi doppler əyrisinin standartlaşdırılmış parametrləri üzrə həyata keçirilmişdir. Qan axınının pik sistolik sürəti (S), son diastolik sürəti (D), orta sürəti (M), nəbz indeksi (RI), Stüart indeksi (SD) və spektral genişlənmə indeksinin (SB) ölçülməsi aparılmışdır.

С ~~а~~ ~~д~~ ~~в~~ ~~н~~ ~~е~~ ~~б~~ ~~и~~ ~~с~~ ~~о~~ ~~п~~ ~~р~~ ~~о~~ ~~л~~ ~~о~~ ~~л~~ ~~у~~ ~~н~~ ~~,~~ ~~н~~ ~~е~~ ~~б~~ ~~и~~ ~~в~~ ~~о~~ ~~л~~ ~~о~~ ~~л~~ ~~у~~ ~~н~~ ~~,~~ ~~к~~ ~~а~~ ~~р~~ ~~в~~ ~~е~~ ~~д~~ ~~и~~ ~~л~~ ~~о~~ ~~л~~ ~~у~~ ~~н~~ ~~А~~ ~~Т~~ ~~в~~ ~~я~~ ~~Ц~~ ~~Д~~ ~~С~~ ~~т~~ ~~я~~ ~~с~~ ~~и~~ ~~р~~ ~~и~~.

препарат	Тядгигатын миддяти	САТ, мм ь.сцт.	ДАТ, мм ь.сцт.	ЦДС, дяг.
бисопролол	Плаѐбо 2 ай сонра	170± 13,3 134 ± 6,44*	100 ±5,06 83 ±3,11*	83 ±10,4 65 ±4,48*
небиволол	Плаѐбо 2 ай сонра	170 ±12,8 140 ± 5,33*	101 ± 2,4 89 ± 2,53*	87 ± 8,85 76 ±4,12*
карведилол	Плаѐбо 2 ай сонра	161,6 ±13,3 141,6±9,3	100 ±5,3 90±3,3	77,8 ±5,8 72±5,2

Гейд: Бурада вя сонра; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Бядвял 2. Бисопролол, небиволол вя карведилолун щипофизар-щонад щормонларынын сывийяляриня тясиря

препарат	Тядгигатын миддяти	Gюstяricilяг				
		testosteron (Hmol/l)	prolaktin (ng/ml)	FSH (mIu/ml)	LH (mIu/ml)	estradiol (pg/ml)
бисопро- лол	Плаѐбо 2 ай сонра	13,6 ± 2,56 24,4 ± 5,98***	5,7 ± 1,59 8,6 ± 2,04***	7,6 ± 1,92 4,6 ± 1,82***	6,2 ± 2,31 8,52 ± 1,52*	38,3 ± 1,33 32,3 ± 1,84***
небиво- лол	Плаѐбо 2 ай сонра	16,1 ± 2,68 32,5 ± 3,07***	5,2 ± 1,15 8,8 ± 1,43***	8,8 ± 1,16 3,9 ± 1,05***	6,36 ± 0,94 6,64 ± 1,49	40,3 ± 3,9 32,7 ± 2,29***
карведи- лол	Плаѐбо 2 ай сонра	17.58±3,8 14.97±3,5***	7.85 ±2,4 4,72±1,38***	8,58±1,84 10,96±1.84***	9,3±2,1 6,77±1.85***	28.66±5,72 31,88±5,09***

Aparılan antihipertenziv terapiyanın effektivliyi və dozula bilinməsi hər 10 gündən bir qiymətləndirilmişdir. Arterial təziq (AT) oturaq vəziyyətdə, 10 dəqiqəlik ilkin istirahətdən sonra, üç dəfə olaraq Korotkov metodu üzrə ölçülmüş və AT 3 ölçüsündən alınan rəqəmin medianası əsas kimi qəbul edilmişdir. Ürək döyümlərinin sayı (ÜDS) palpator olaraq və EKG üzrə müəyyən edilmişdir. Hormonların səviyyəsini "Denley" (Almaniya) immun-ferment analizatoru vasitəsi ilə "EuCardio laboratories" firmasının ("San-Diego", Kaliforniya, USA) dəsti ilə təyin olunmuşdur. Müayinə nəticəsində əldə olunmuş biokimyəvi, və hemodinamik göstəricilər Statistika 99 Edition Kemel release 5.5 A programında Vilkokson meyarı vasitəsilə müqaisə etdirilmişdir. Pasiyentlər tərəfindən sorğu vərəqələrdə qeyd edilmiş əlamətlər bütün qruplarda  ilə qiymətləndirilmişdir. Nəticələrin statistik araşdırılması "Premier of Biostatistics" (4.03 versiyası) kompüter programı vasitəsilə aparılmışdır.

Nəticələr.

2 aylıq monoterapiya fonunda öyrənilən preparatlar tərəfindən həm sistolik AT (SAT), həm də diastolik AT (DAT) statistik dürust azalması aşkar olunmuşdur (cədvəl 1). Bu zaman hipotenziv təsir gücü baxımından araşdırılan dərmanlar arasında statistik əhəmiyyətli fərq olmasa da bisoprolol qəbul edən xəstələrdə AT hədəf səviyyəsi əldə olunmuş və onun bradikarditik effekti digərlərindən bir qədər güclü olduğu aşkar olunmuşdur.

Tədqiq olunan BAB-ın hipofizar-qonad sisteminin vəziyyətinə təsiri 2-ci cədvəldə göstərilmişdir. Cədvəldən göründüyü kimi bisoprolol və nebivolol ilə monoterapiyadan 2 ay sonra hipofizar-qonad sistemi hormonlarda bior istiqamətli dəyişikliklər müşahidə olunur; T və PRL miqdarının artır; E2 və FSH səviyyələri isə statistik səhih azalır. Hər iki öyrənilən preparatlarla monoterapiya fonunda LH miqdarında əhəmiyyətli dəyişiklik baş verməmişdir.

Karvedilol ilə monoterapiya zamanı yuxarıda qeyd olunan hər iki superselektiv BAB fərqli olaraq T, PRL və LH-nun səviyyələrinin statistik əhəmiyyətli azalması, FSH və E2 qatılığının isə statistik dürust olaraq yüksəlməsi müşahidə olunur

Penil arteriyaların ultrasəs dopplerografiyasının göstəriciləri 3-cü cədvəldə təqdim olunmuşdur. Bu cədvəldən göründüyü kimi, bisoprolol ilə monoterapiya zamanı dorsal arteriyada və sağ kaverno arteriyada sistolik qan axınının statistik səhih olaraq artması və sol kaverna arteriyasında artıma tendensiya aşkar olunur. Bu həm də qan axınının maksimal və minimal sürətlərinin integral göstəricilərini əks etdirən orta sürətin artmasına gətirib çıxarır. Lakin, yalnız sol kaverno arteriya üçün bu göstərici statistik olaraq dürustdur. Bisoprolol ilə müalicə nəbz indeksi və rezistentlik indeksinin statistik əhəmiyyətli dəyişikliklərinə gətirib çıxarmır. Halbuki, kaverna arteriyalarında stenoz dərəcəsinin faizlə xarakterizə edən spektral genişlənmə indeksi dürust olaraq artır. Dorsal arteriya üçün bu göstəricinin dəyişiklikləri statistik əhəmiyyətli deyil.

Nebivolol ilə monoterapiya zamanı da penil arteriyalarda sistolik qan axınının statistik dürust, lakin nəbz indeksi, rezistentlik indeksi və orta sürətin statistik qeyri-səhih arması qeyd olunur. Sağ kaverna arteriyasında spektral genişlənmə indeksinin yaxşılaşmasına doğru tendensiya müşahidə olunur. Deməli, həm bisoprolol, həm də nebivolol ilə monoterapiya zamanı penil arteriyalarda sistolik qan axınının artması və tədqiq olunan digər damar göstəricilərin yaxşılaşmasına doğru tendensiya qeyd olunur.

Penil arteriyaların dopplerografiyasının məlumatlarına əsasən karvedilol ilə monoterapiya zamanı bütün öyrənilən damarlarda S göstəricisinin bir qədər artması qeyd olunur. Digər damar göstəricilərin tərəfindən bütün öyrənilən arteriyalarda statistik əhəmiyyətli olmayan RI-in azalmasını, kaverna arteriyalarında PI-in azalmasını və DA-da onun cüzi

artmasını qeyd etmək olar. Lakin, DA və Sağ KA -da Stüart indeksindən başqa ($p < 0,05$) əldə olunmuş məlumatlar statistik əhəmiyyətlilik dərəcəsinə çatmır.

Beləliklə, həm bisoprolol, həm də nebivolol ilə 2 aylıq monoterapiya zamanı penil arteriyalarda sistolik qan axınının artması qeyd olunur, karvedilol ilə monoterapiya zamanı isə tədqiq olunan arteriyalarda damar göstəricilərin yaxşılaşmasına doğru tendensiya müşahidə olunur.

4-cü cədvəldə tədqiqatda iştirak etmiş xəstələrin sorğu məlumatları təqdim olunmuşdur. Onlardan görünür ki, tədqiq olunan preparatlar ilə 2 aylıq monoterapiyadan sonra cinsi funksiyanın neyrohumoral, ejakulyator və digər göstəricilərinin pisləşməsinə xəstələr qeyd etməmişlər.

Müzakirə.

Beta-adrenoblokatorların hipofizar-qonad sistemi hormonlarının səviyyələrinə və cinsi funksiya neqativ təsirlərinin olmasını təsdiqləyən kifayət qədər tədqiqatlar məlumdur (7,8,9,10,13), və bu da AH olan cavan və orta yaşlı kişilərdə bu qrup preparatlarının istifadəsinin məhdudlaşdırılmasına gətirib çıxarır. Səbəb kimi BAB-ın kavernoz cisimlərində yerləşən və testosteronun yaranmasına cavabdeh olan Leydiq hüceyrələrinin işinə mənfi təsiri göstərilir (15). Bundan başqa müəyyən olunmuşdur ki, bu qrup preparatların uzun müddətli istifadəsi zamanı T sekresiyasının azalması və E2 səviyyəsinin artması qeyd olunur, bu da kişi orqanizminin hormonal fonunun hiperesterogenləşməsinə (təqribən qadınlarda olduğu kimi) gətirib çıxarır (11,12). Qeyd etmək lazımdır ki, öncə aparılmış tədqiqatlarda əsasən propranolol (9), nadololol (12), kimi qeyri selektiv və metaprolol kimi selektiv (10) BAB istifadə olunmuşdur. Lakin, apardığımız tədqiqat işində istifadə olunan müasir superselektiv BAB-bisoprolol və nebivololla monoterapiya zamanı biz əksinə, testosteronun miqdarının artmasını və E2 səviyyəsinin isə azalmasını aşkar

etmişik ki, bu da bizdən əvvəl aparılmış tədqiqatların nəticələri ilə tam uzlaşır (13,14,15,16). Belə olan halda hər iki BAB ilə, xüsusən də NO-modullaşdırıcı aktivliyi olan nebivololla (sildenafil sitratın analogu) müalicə zamanı potensiyanın daha da yaxşılaşması müşahidə olunmalıdır (17,18). Doğrudan da tədqiqatda iştirak edən xəstələrdə tədqiq olunan preparatlar ilə müalicə fonunda kavernoz arteriyalarında və dorsal arteriyada sistolik qan axınının yaxşılaşması haqqında bizim əldə etdiyimiz məlumatlara uyğun olaraq bisoprolol və nebivolol cinsi funksiya pozitiv təsir göstərir. Halbuki, bu preparatlarla müalicə şəraitində plazmada PRL səviyyəsinin artması potensiya zəifliyinə gətirib çıxara bilərdi. Belə ki, öncə aparılmış tədqiqatda, hiperprolaktinemiya şərtlərində hətta, T parenteral daxil etməklə onun səviyyəsinin süni artırılması belə kişilərdə potensiyayı yaxşılaşdırmamışdır (19). Amma, göstərilən şəraitdə bromkriptinin təsiri altında PRL səviyyəsinin azalması potensiyanın bərpası ilə müşayiət olunmuşdur, baxmayaraq ki, bu zaman T miqdarı azalmış olaraq qalır (20,21). Seksual funksiya göstəricilərinə dair apardığımız sorğunun nəticələrinə görə tədqiqata cəlb olunan AH-lı kişilərin heç birində nə müalicədən öncə nə də sonra cinsi fəaliyyət pozuntusu aşkar olunmayıb. Öyrənilən BAB terapiya fonunda cinsi funksiyanın pisləşməməsi digər tədqiqatçılar tərəfindən də qeyd olunmuşdur (22,23). Bu dorsal penil arteriyasında qan axınının yaxşılaşması ilə izah olunur. Lakin belə bir məlumat da vardır ki, normada dorsal arteriyada qan axını kavernoz arteriyaların qan axını müəyyən etmədiyindən ereksiyanın təmin olunmasında ikincili dərəcəli əhəmiyyət kəsb edir (24). Bizim işin nəticələri ilk dəfə olaraq tədqiq olunan preparatlar ilə müalicə fonunda kavernoz cisim arteriyalarında da qan axınının yaxşılaşmasını nümayiş etdirmişdir.

Məlum olduğu kimi karvedilol həm qeyri selektiv BAB, həm də prozazin kimi postsinap-

tik- alfa1 adrenoreseptorların blokatoru təsirinə malik bir preparatdır. Oxşar təsirə malik labetalol və karvedilolla müalicə zamanı cinsi funksiya pozulmalarının əmələ gəlmə halları məlumdur (25,26). Lakin bizim apardığımız tədqiqatda Vasilçenko sorğusunun nəticələri bunu təstiqləmədi. Görünür karvedilol ilə monoterapiya, qan plazmasında PRL-in səviyyəsini azaldaraq və penil arteriyalarda sistolik qan axınını bir qədər yaxşılaşdıraraq, müşahidəmizdə olan pasientlərdə cinsi funksiyanın da yaxşılaşmasına zəmin yaratmışdır. Baxmayaraq ki, karvedilolla monoterapiya eyni vaxtda T -un səviyyəsinin azalması və E/T nisbətinin artması ilə müşayiət olunur.

Beləliklə, apardığımız tədqiqatın nəticələrinə əsasən, bütün tədqiq olunan müasir BAB preparatları ilə monoterapiya AH olan kişilərin müalicəsində effektivdir və təhlükəsizdir, çünki adekvat klinik effektivliyi ilə yanaşı cinsi fəaliyyətini pisləşdirmir, penil arteriyalarda qan axınını yaxşılaşdırır və hipofizar-qonad sisteminin vəziyyətinə klinik təzahürlü mənfi təsir göstərmir.

Nəticələr.

1. Karvedilolla 2 aylıq monoterapiya T, PRL, LH səviyyələrinin azalmasına və E2 və FSH-un miqdarının artmasına gətirib çıxarır; bisoprolol və nebivolol ilə müalicə isə T və PRL səviyyələrinin artması və E2 və FSH-un konsentrasiyalarının azalmasına səbəb olur.
2. Tədqiq olunan preparatlar ilə müalicə zamanı AH olan kişilərdə kavernoz cisim damarlarında hemodinamikanın statistik əhəmiyyətli yaxşılaşması qeyd olunur.
3. Tədqiq olunan hər üç BAB 2 ay fasiləsiz monoterapiya ərzində AH olan kişilərdə, cinsi funksiya mənfi təsir göstərmirlər.

Ədəbiyyat

1. Mancia G., et all., Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of

Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2007; 25: 1105-1187.

2. С.Ю.Марцевич "Бета-адреноблокаторы: современные подходы к применению." Терап.архив, 2002, 1: 67-70.
3. В.И. Бурцев "Актуальные вопросы артериальной гипертонии в клинической медицине." Клини.медицина 2005, 8: 25-31.
4. Alimetov Z.M. "Arterial hipertenziyanın patogenezinə və müalicəsinə dair yeni nailiyyətlər" Sağlamlıq, 2004; 5: 99-100
5. Croog SH, Lemine S, Banme RM and etc. "Sexual symptoms in hypertensive patients. A clinical trial of antihypertensive medications." Archives of Internal Medicine. 1988 Apr, 148(4): 788-94.
6. В.И.Метелица I соавт. "О нежелательных эффектах антигипертензивных средств основных групп. Бета-адреноблокаторы." Терап.архив 1997, 8: 56-57.
7. Kloner RA, Mullin SH and etc. "Erectile dysfunction in the cardiac patients: how common and should we treat?" J Urol. 2003 Aug; 170 (2Pt2): S46-50.
8. Derby CA, Barbour MM, Hume AL, McKinlay JB "Drug therapy and prevalence of erectile dysfunction in the Massachusetts Male Aging Study cohort." Pharmacotherapy 2001 Jun: 21.
9. Taylor RG, Crisp AI, Hoffbraund BI, Maguire A, J and etc."Plasma sex hormone concentrations in men with hypertension treated with methyldopa and/or propranolol."Postgrad Med.J 1981 Jul; 57(669):425-6.
10. Piha I, Kaaja R "Effect of monoxidine and metoprolol in penile circulation in hypertensive men with erectile dysfunction: results of a pilot study." Int. J Impot. Res., 2003 Aug; 15(4); 287-9
11. В.А.Курбанов, Л.Ф.Николаева, И.И.Дедов "Изменение уровня гонадотропных I половых гормонов у мужчин в период постинфарктной реабилитации". Клини.медицина 1987, 7: 46-48.

12. И.И. Мустафаев “Гормональной гомеостаз организма при делительной медикаментозной профилактике гипертонической болезни” Автореф. дисс. док. мед. наук. Баку, 2005, 50 ст.
13. И.П.Смирнова, Е.Н.Воронцова “Нарушения гормональной регуляции при ишемической болезни сердца” Кардиология 1987,3:58-61
14. Baxşəliyev A.B., Kərimov K.M. “Kişi cinsi hormonlarının ürəyin işemik xəstəliyinin risk faktorlarına təsiri” Sağlamlıq, 2009; 4:192-194.
15. В.А.Рейза, С.Б.Шустов, В.А.Яковлев “Гормональные нарушения при пограничной артериальной гипертензии.” Сов.Медицина 1989,8: 3-4.
16. А.В.Туев, Н.В.Лунегова “Некоторые показатели гормонального гомеостаза гипofиз-гонады у больных гипертонической болезнью.” Рос.мед.журн.1992, 3:10-13
17. М.Д.Рахматуллаева “Влияние небиволола на состояние гипofизарно-гонадной системы I процессы перекисного окисления липидов у мужчин молодого I среднего возраста, больных артериальной гипертонией.” Кардиология, 2003; 2: 53-55.
18. Kloner RA, Brown M, Prisant LM, Collins M. “Effect of sildenafil in patients with erectile dysfunction taking antihypertensive therapy. Sildenafil Study Group.” American Journal of Hypertension 2001 Jan, 14(1): 70-3.
19. Tailor S, Glasser D.B., Sherman N. “Efficacy and safety of sildenafil citrate in men with erectile dysfunction who are taking multiple antihypertensives.” European Heart Journal, vol.23; Abst.Suppl.,Aug/Sept 2002; 211.
20. Burvat J., Lemaire A., Burvat-Herbant M. “Hyperprolactinemia and sexual function in man”. Hormone Metabol. Res., 1985, v. 22: 131-137
21. Г.А.Герасимов, М.И.Балаболкин “Значение эндогенных факторов I фармакологических средств в регуляции синтеза I

секреции пролактина” Проблемы эндокринологии 1986, 1:81-86.

22. Е.В.Зябрева, Т.Д.Большакова, Е.П.Гителъ “Роль пролактина в нарушениях водно-солевого обмена у больных гипертонической болезнью.” Кардиология 1986, 5:64-67.

23. Doumas M, Tsakiris A, Grigorakis A and etc. “Beneficial effects of switching from beta-blockers to nebivolol on the erectile function of hypertensive patients.” Asian J Androl.2006 Mar; 8(2): 177-82.

24. Верткин В.В., Лоран О.Б., Тополянский А.В. I др. “Клиническая эффективность I влияние адреноблокаторов на копулятивную функцию у больных с артериальной гипертензией”. Кардиология, 2002; 9: 39-42.

25. Lui P. Z., Hwang T.I., Yang C.R. "Evaluation of penile dorsal arteries and deep arteries in arteriogenic impotence" J Urol. 1991, v. 146. p. 46-49

26. R Fogary, A Zoppy, L Poletty, G Marasi et al. “Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a crossover study” Amer.J Hypertension,2001; 14(1): 27-31

Əlavə məlumatlar.

Müəlliflərin töhfələri.

Konsepsiya və dizayn, Məlumatların əldə edilməsi, təhlili və ya təfsir, Əlyazmanın tərtibi, Əlyazmanın mühüm intellektual məzmun üçün tənqidi təftişi, Statistik təhlil, Məlumatların idarəedilməsi, Araşdırma, Əldə edilmiş dəstək, maliyyə və nəzarət: bütün müəlliflər bərabər qaydada. Müəlliflər yekun əlyazmanı oxuyub və təsdiq edib.

Maliyyələşdirmə.

Məqalənin hazırlanması məqsədilə aparılan təhlil və araşdırmalar üçün heç bir kənar maliyyə əldə edilməmişdir. Heç bir digər qurum və ya sponsor təşkilatlar araşdırmanın və ya tədqiqatın və ya təhlilin dizaynı və aparılmasında; məlumatların toplanması, idarə edilməsi, təhlili, məlumatların təfsirində, habelə əlyazmanın hazırlanması, nəzərdən keçirilməsi və ya təsdiqində heç bir rola malik olmayıb; əlyazmanın nəşrə təqdim edilməsi haqqında qərarların

verilməsində iştirak etməmişdir.

Məlumat və materialların əlçatanlığı.

Təhlil zamanı istifadə olunan və/yaxud təhlil edilən məlumatlar (datalar) müəlliflərə və ya jurnalın redaksiyasına müraciət etməklə əldə edilə bilər.

Bəyannamələr.

Etik Komitənin icazəsi və məlumatlı razılıq.

Hər bir iştirakçıdan yazılı və ya uyğun olduqda şifahi məlumatlı razılıq alınıb. Etik Komitə (AKC, Azərbaycan) bu təhlili təsdiq edib.

Maraqların toqquşması.

Müəllif(lər) hər hansı maraqların toqquşmasını bəyan etməyiblər.

Müəlliflərə dair təfərrüatlar.

1 Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri təkmilləşdirmə İnstitutu. Bakı, Azərbaycan

Göndərilib: 9 yanvar 2023-cü il. **Qəbul edilib:** 9 yanvar 2023-cü il. **Elektron nəşr:** 5 oktyabr 2023-cü il.

Prevalence, gender and Age-related features of metabolic syndrome: Russian data from a cross-sectional epidemiologic study

Mehman N. Mamedov¹

Abstract

Metabolic syndrome is a major health and social problems of modern medicine. The risk of developing diabetes and cardiovascular complications is 2-3 times higher compared to those without metabolic disorders. To study the prevalence of the metabolic syndrome in a population is the basis for development and implementation of the prevention of cardiovascular diseases. For the first time in Russia was carried out an epidemiological study in the Cheboksary city among adults aged 30-69 years. It was found that about 30% of the adult population has metabolic syndrome. In general, certain social and behavioral factors can directly affect MS prevalence, which should be considered in diagnostic algorithms of this highly atherogenic condition.

Key words: metabolic syndrome, prevalence, Russian population

Metabolik sindrom müasir təbabətin əsas tibbi-sosial problemlərindən biridir. Bu qrup xəstələrdə metabolik dəyişikliyi olmayan şəxslərlə müqayisədə şəkərli diabetin və ürək-damar ağrılaşmalarının inkişaf riski 2-3 dəfə çoxdur. Populyasiyada metabolik sindromun yayılmasının öyrənilməsi üzrə damar xəstəliklərinin profilaktika

konsepsiyasının hazırlanmasının və həyata keçirilməsinin əsasını təşkil edir.

İlk dəfə olaraq Rusiyanın Çeboksarı şəhərində 30-69 yaşda olan əhali arasında epidemioloji tədqiqat aparılmışdır. Müəyyən edilmişdir ki, bu şəhərin 30%-ə qədər əhalisində metabolik sindrom var. Bütövlükdə sosial və davranış faktorları metabolik sindromun yayılmasında böyük rol oynayır. Odur ki, bu yüksək aterosogen vəziyyətin diaqnostik alqoritminin hazırlanmasında bütün bunlar nəzərə alınmalıdır.

Açar sözlər : metabolik sindrom, yayılması, Rusiya populyasiyası

Yazışma üçün əlaqə:

Mehman N. Mamedov¹

1 National Research Center for Preventive

Medicine Moscow, Russia

Email mmamedov@mail.ru

Introduction

One of the important medical and social peculiarities of metabolic syndrome (MS) is its prevalence in population, and in particular among adult population [1].

Epidemiological studies are done to estimate prevalence one or another disease or disorder. They allow revealing a wide range of regularities, including age-related and gender-related features, social, economical and ethnic factors impact. These data are of outmost importance for the disease diagnostic and prevention [2].

In the 1990s, there were few data concerning MS prevalence, since insulin resistance (IR) was considered an integral part of MS and glucose clamp method was a laborious and costly diagnostic procedure. One of the first epidemiological studies is San Antonio Heart Study; its results provide the basis for syndrome X concept. According to the study, 25% of adult population sample has IR without clinical manifestations [3]. Another study done in two Finland regions demonstrated that all MS components occurred in 5% of males and in 8% of females. Furthermore, MS had clear correlation with age, insulin level and obesity extent. It is worth mentioning that cut-off

points of triglycerides and BP were rather high in this study [4].

Publication of the new WHO criteria in 1998 (as well its modified EGIR version) and the USA NCEP ATP III in 2001 stimulated to large-scale studies in many countries and ethnic groups. However, use of different criteria (NCEP ATP III criteria in general) makes difficult the standardization of obtained results. Currently, the data of more than 20 epidemiological studies on 5 continents are published. They allow to evaluate the global tendency of MS distribution worldwide [1,6].

The lowest prevalence of MS was registered in China (Fig.1). In Beijing study, MS was found in 10% of urban population and in 20% of people over 50. It is estimated that 90 million Chinese citizens suffer from MS [7].

In

http://multitrans.ru/c/m.exe?a=110&t=3267733_2_1&sc=517 West European countries, MS without T2DM occurs in 10-15% of adult population and in 20% of elderly age groups [1, 8]. In the Australian AusDiab study three types of criteria were applied (WHO, EGIR, NCEP ATP III). MS was found in 16-20% of patients over 35.

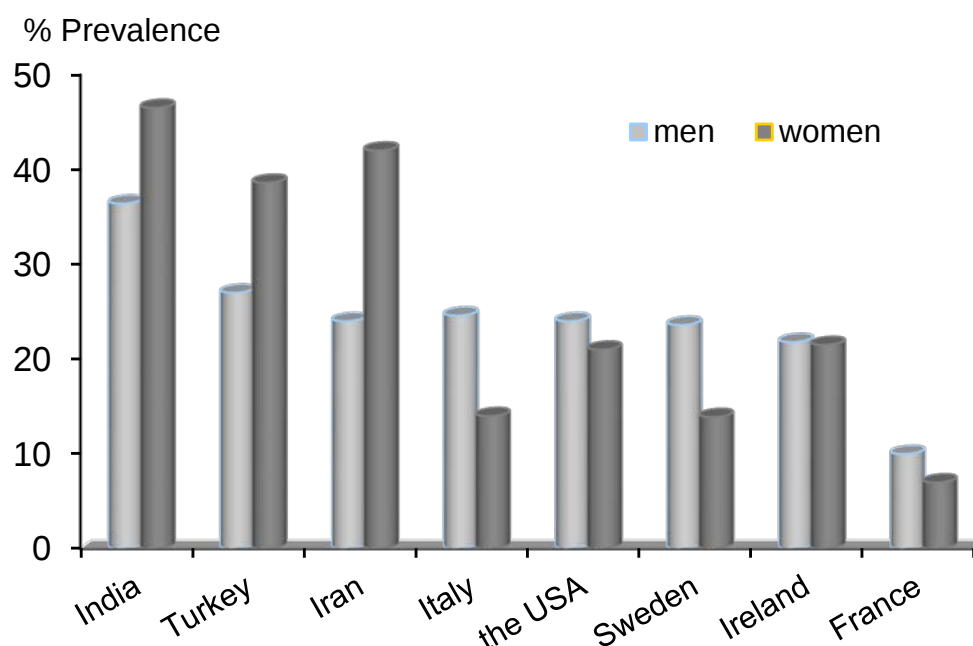


Fig. 1. Meta-analysis of epidemiological studies.

A collaborate epidemiological study was done in five Mediterranean countries, which detected the most common version of MS – combination of hypertension, low level of HDL-

http://multitrans.ru/c/m.exe?a=110&t=2588980_2_1&sc=8 and abdominal obesity (AO). Total 27% of patients in the 20 to 74 age brackets have its different variants. The similar tendency is registered in Turkey: 27% of males and 38.6% of females over 35 with low level of HDL-C and high level of LDL-C suffer from MS. It is of interest that in this sample coronary heart disease (CHD) occurred in 50% of patients with MS [9].

The largest study was done in the USA. The average prevalence of MS was 24%. However in several groups (obese people, 60-69 age group, postmenopausal females, Hispanics) this index increases to 43-56% [10]. It is estimated that about 47 million Americans have MS.

On the first International Congress on Prediabetes and the MS (April 2005, Berlin) Indian scientist A. Ramachandran reported results of an epidemiological study among Indian

http://multitrans.ru/c/m.exe?a=110&t=92383_2_1&sc=0urban population. The highest (41%) prevalence of MS in India occurs in the 20-75 age brackets [11]. It is known that IR and type 2 diabetes mellitus (T2DM) are widely spread in http://multitrans.ru/c/m.exe?a=110&t=4698870_2_1&sc=668South Asia population.

In the post-socialist countries, including Russia, almost no large-scale studies on MS was done. It is probably associated with funding constraints [12].

In the literature, we found the results of the Poland study indicating that average 25-35% of urban population had the main components of MS [13].

The first Russian epidemiological study results of metabolic syndrome detection In 2007-2009 National Research Center for Preventive Medicine and Ministry of Health of

http://multitrans.ru/c/m.exe?a=110&t=1023435_2_1&sc=291 the

http://multitrans.ru/c/m.exe?a=110&t=4073096_2_1&sc=72 Chuvash Republic (agreement №01/01 – 1027 from 22.11.2005) did a

population study to detect MS in random sample of adults at the town of Cheboksary. Sampling

The research team (30

http://multitrans.ru/c/m.exe?a=110&t=3561390_2_1&sc=8 primary care physicians and

general practitioners) was formed with a http://multitrans.ru/c/m.exe?a=110&t=300602_2_1&sc=8

random sampling technique. The

study design was developed in National Research Center for Preventive Medicine in partnership with A. Deev,

http://multitrans.ru/c/m.exe?a=110&t=290789_2_1&sc=8 biostatistics laboratory director.

According to the protocol, 60 respondents from each of the 30

http://multitrans.ru/c/m.exe?a=110&t=343641_2_1&sc=8 health care regions (1800

persons in total, 749 males and 1051 females at the age of 30-69) randomly selected. Research response accounted 88.7% in general.

At the first stage, 1718 persons filled in a questionnaire, which included social and demographic data, family history,

http://multitrans.ru/c/m.exe?a=110&t=1921377_2_1&sc=37 smoking status,

http://multitrans.ru/c/m.exe?a=110&t=3745733_2_1&sc=107 alcohol consumption,

http://multitrans.ru/c/m.exe?a=110&t=4601786_2_1&sc=126 physical activity level,

nutrition behavior, questionnaire for detection of stable

angina http://multitrans.ru/c/m.exe?t=2572214_2_1, psychological and diabetic status,

hypertension course and concomitant

diseases survey, taking medicines. For different reasons 148 respondents (8,7%) did not participate in the further instrumental and biochemical tests.

Clinical-instrumental tests

The anthropometric examination included waist circumference measurements, body mass and height measurement, http://multitrans.ru/c/m.exe?t=4007078_2_1B MI calculation.

The office BP measurement was performed twice in the resting sitting position with a 5-minute interval with accuracy of 2 mm Hg.

The mean value of

http://multitrans.ru/c/m.exe?a=110&t=3067706_2_1&sc=517 two measurements was

taken for analysis. Heart rate data were also included in the questionnaire.

All respondents underwent 12-lead ECG at rest. ECG was interpreted according to the special scheme, which was developed for this study using the Minnesota code (the USA).

CHD was diagnosed on the basis of

http://multitrans.ru/c/m.exe?a=110&t=46338_2_1&sc=8 history analysis,

http://multitrans.ru/c/m.exe?a=110&t=46338_2_1&sc=8 physical and instrumental

examination, including the standard WHO questionnaire on exertional angina detection and ECG-proved old myocardial infarction (Minnesota code).

Laboratory tests

The tests were done in the laboratory of the Republican cardiological clinic of Ministry of Public Health and Social Development of Chuvashia in Cheboksary.

Blood samples were taken in the morning from median cubital vein in vacutainers or test tubes after 12-hour fasting with minimal venous occlusion.

Total cholesterol, triglycerides, HDL-C (mmol/L) in serum was determined by enzyme sets "Human" on biochemical automatic autoanalyzer "ALCYON 160" (serial number 14161416) photocolometric

method by end point CHOD – PAP (HUMAN reagents). LDL-C were calculated by Friedwald W.T. (1982) formula: $LDL-C(mmoll/l) = \text{cholesterol} - (\text{triglycerides}/2,2 + HDL-C)$.

Oral glucose tolerance test (OGTT) was done after 8-12 hour night fasting. After blood sampling, the respondents drank 75 g of glucose dissolved in 250-300 ml of water less than in 5 minutes. The blood sampling was performed twice with a 2-hour interval. Glucose concentration in venous serum was estimated by glucose oxidase test on photometer KFK-3.

Total cardiovascular risk was evaluated by European scale SCORE including the following parameters: age, sex, smoking status, systolic blood pressure (SBP) level and total cholesterol. Total risk < 1% was considered to be low risk, 1 - 4% - medium, 5-10% - high risk, > 10% - very high.

Two types of criteria were used to define MS: the NCEP ATP III (2001) and IDF (2005) definitions.

Metabolic syndrome prevalence in Russian population

MS, defined by NCEP ATP III criteria, was revealed in 314 patients (20.6%) among

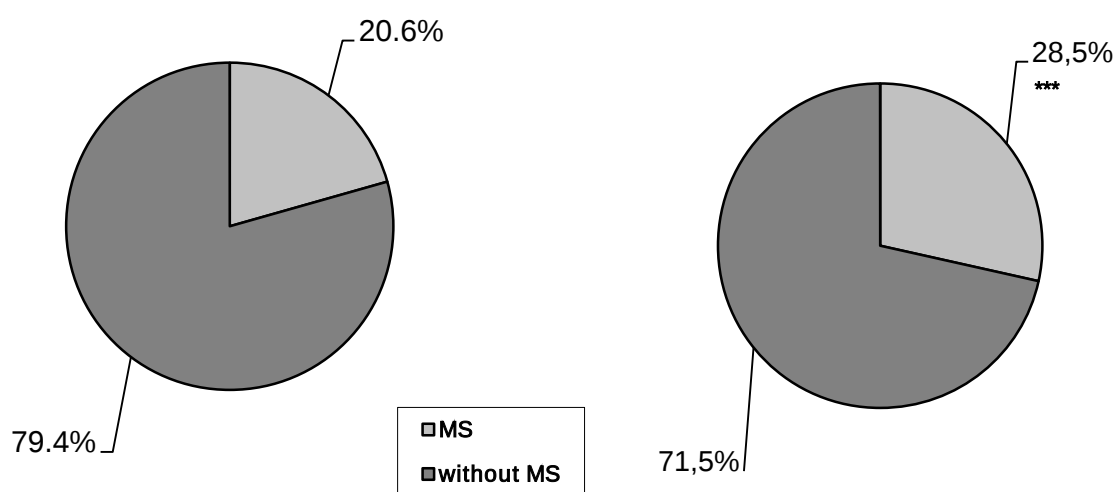
adults in a city of Volga Federal district (Fig.2).

226 females (28,3% of the total number of females) and 88 males suffered from MS (14,2% of the total number of males), the difference is significant ($p < .0001$).

According to the IDF criteria, 28,5% of respondents ($n=447$) have MS. It is more statistically significant ($p < .0001$) in comparison with MS diagnosed using NCEP ATP III.

MS 2 times more often occurs in females 35,5% ($n=337$) than in males 17,8% ($n=110$), ($p < .0001$).

Thereby, MS diagnosed using the IDF criteria demonstrates upward tendency in the Russian population. Dr. E.S. Ford's analysis, which was made in the Centre for Disease Control and Prevention in the USA among people over 20 years using American Heart Association criteria, revealed MS in 35,2% of cases (34,8% among males and 35,5% among females) [10]. Whereas the little difference was found using the modified IDF criteria (presence of three of five components): total 40.1%, 41,9% in males and 38,3% in females.



*** $p < .0001$ significant difference in MS prevalence by 2 criteria: NCEP ATP III и IDF.

Fig. 2. MS prevalence in adult population by 2 criteria: NCEP ATP III and IDF.

In this study, the majority of patients with MS met criteria NCEP ATP III and IDF. However 39.4% (n=176) of patients with MS diagnosed by the IDF criteria, did not meet the ATP III criteria. At the same time, 13.4% of patients with MS diagnosed by NCEP ATP III criteria were not included in the group of patients with MS, diagnosed by the IDF criteria.

Later in the study, we used criteria NCEP ATP III to evaluate MS associations with different social factors, and also to determine its clinical characteristics.

Age-dependent characteristics of metabolic syndrome prevalence

The analysis of MS prevalence in males as well as in females in different age groups shows that the MS prevalence grows with

age. MS is diagnosed in 3.2% in males of 30-39, in the 40-49 and 50-59 age groups this rate triples to 12.2% ($p<.02$ compared with males of 40-49) and 14.6% ($p<.004$ compared with the 50-59 age group) respectively. In elderly age group (60-69 year old male) every fifth male had MS (22.6%), that is significantly more often in comparison with the 30-39 and 40-49 age groups ($p<.001$ and $p<.03$, respectively). The same pattern is typical for females. MS is diagnosed in 5% of females of 30-39; this rate grows up to 17% in the 40-49 age groups. In the 50-59 and 60-69 age groups, every third female has MS – 30.8% and 36.7% respectively, which is statistically significant compared with the age groups of 30-39 and 40-49 (Table 1).

Table 1. Prevalence of MS in different age groups

Age group	Males		Females	
	Total number, n	Patients with MS, n (%)	Total number, n	Patients with MS n (%)
30-39	94	3 (3.2%)	148	7 (4.7%)
40-49	197	24 (12.2%)	270	45 (16.7%)
50-59	206	33 (14.6%)	354	109 (30.8%)
60-69	124	28 (22.6%)	177	65 (36.7%)

The analysis of gender characteristics of MS prevalence shows, that in general it is 40% more frequent in females, which is most evident in 2 age groups: 50-59 and 60-69 years old ($p<.002$ and $p<.05$ respectively), compared with males of the same age.

Social status, life style, educational background and the MS prevalence

This study analyzes the influence of wide range of social factors, life style and educational background on the MS prevalence.

Initially people of different nationalities and ethnical groups were included in the study.

The majority (67.7%) of them were Chuvash, one third – Russian (29,5%) and representatives of other nationalities were less than 3%, among them Tatars, Ukrainian, Belarusians and others.

The analysis of MS prevalence in 2 main nationalities demonstrated that MS can be found in 18% of cases in Chuvash population and in 25% of Russian population ($p<.05$). MS is diagnosed in 12% of Chuvash males and in 19% of Russian males, which is significantly higher ($p<.03$). The prevalence of MS in Chuvash females is 2 times higher than in males: 22.6% and 11.7% respectively

($p<.0002$). The difference of MS prevalence in Russian males and females is not statistically significant (19% and 26.4% respectively).

Another potential risk factor of MS is marital status. In order to estimate prevalence of MS in people with different marital status participants were divided in 4 groups: married, single, divorced and widowers. The results of the study showed that among married people every fifth participant (20%) had MS, among single people – 14%, among divorced – 18%, and the highest prevalence of MS was registered in widowers – 28,3%. In general, the lowest frequency of MS is in the group of single participants. This can be explained by the fact, that single participants were all 30-39 years old, while every third widower had MS. Equal MS prevalence is registered for divorced and married people. The prevalence of MS in males and females of different marital status is equal, only married females are an exception – 23.8% vs. 15% ($p<.002$).

There is enough data in the literature on the correlation of behavioral factors with MS. On the last World Diabetes and Prediabetes Congress the results of several studies on the role of behavioral factors in the development of MS were demonstrated. The researchers of VIVIT University (Austria) demonstrated the possible association of

eating disorders with MS in people with CHD [14, 15].

In this study, we studied the association of MS prevalence with life style alteration, so we analyzed data of physical activity and diet in a random sample of adults.

According to WHO questionnaire for life style, 50.9% of participants lead a sedentary life, the prevalence of MS among them was 21.8%, while among people with normal physical activity the MS prevalence was 18%. The differences between them were not statistically significant.

Every forth participant (24%) didn't have eating disorders, while 41% of participants had light eating disorders, 27% - mild eating disorders, 8% - severe eating disorders. Among people with no eating disorders, MS was diagnosed in 14.6% of cases, in participants with mild eating disorders – in 19.2%. There is a statistically significant increase of MS prevalence in patients with mild eating disorders – 22% ($p<.02$ compared to people with no eating disorders). MS prevalence is the highest in group of patients with severe eating disorders and consists 32.2%, which is significantly higher compared with patients with no eating disorders or with mild eating disorders ($p<.0005$ and $p<.01$, respectively) (Table 2).

Table 2. Association between MS and eating disorders

Eating disorders	Males n (%)	Females n (%)
No eating disorders	12 (10.5%) out of 114	43 (16.4%) out of 262
Light eating disorders	30 (12.8%) out of 235	93 (23%) out of 404
Mild eating disorders	25 (12.7%) out of 197	70 (30.3%) out of 231***
Severe eating disorders	21 (28%) out of 75**	20 (38.5%) out of 52 ***

** $p < .01$, *** $p < .005$ difference reliability by differences in MS prevalence in patients with normal diet and various stages of eating disorders.

Table 3 shows the MS prevalence in correlation with smoking status. In general prevalence of MS is reliably lower in smokers (people, smoking at least 1 cigarette per day) and makes 11.3%, compared to no-smokers Table 3. Prevalence of MS among smokers

– 21.6% ($p < .0008$) and those who stopped smoking – 24.5%, ($p < .002$). This tendency is clear in males. In comparison to females, MS was diagnosed reliably often in smoking and non-smoking males.

Smoking status	Males		Females	
	Total number, n	Patients with MS, n (%)	Total number, n	Patients with MS, n (%)
Smoking	267	27 (10%)	25	6 (24%)
Non smoking	209	27 (12.9%)	914	216 (23.6%)
Quit smoking	144	34 (23.6%)	11	4 (36.4%)

To analyze the association of MS with alcohol intake patients were divided in 2 groups depending on their alcohol consumption status: people, who drink alcohol and those, who abstain from drinking. MS is significantly more frequent in people abstaining from drinking or consuming alcohol in small doses compared with people, consuming alcohol in higher doses – 21.1% and 8.8%, respectively ($p < .009$).

In a random sample of adults every second participant is suffering from a medium level of stress, every forth suffered from high level of stress, while only 11% of participants experienced low stress.

Among people with low stress, about 28% have the main symptoms of MS, while in the groups with medium and high stress levels, MS is registered only in 20% and 17.5% of cases respectively (Table 4).

Table 5. Prevalence of MS among people with different stress level by Reeder questionnaire

Stress level	Males	Females
Light	12 (19.3%) out of 62	36 (32.4%) out of 111
Medium	42 (13.9%) out of 303	116 (24.5%) out of 474 p2
High	32 (13.2%) out of 242	71 (20.5%) out of 347 p1 p3

$p_1 < .05$, $p_2 < .03$ reliability of difference in MS prevalence between males and females with different stress rate; $p_3 < .05$ reliability of difference in MS prevalence between females with low and high stress rate.

According to previously Russian date, one of the factors, which may influence CVD in the Russian population, is the educational background [4, 12]. In general, in a random sample of adults in Cheboksary the prevalence of MS in groups with different

educational background is not significantly different. It consists 17.4% in people with higher education, 19.9% - with professional education, and 21.8% - with secondary and incomplete education. MS is diagnosed significantly more often in females with secondary education as compared to

females with higher education ($p < .05$). When compared to males, the MS prevalence in females with professional and secondary education is higher: 22.8% vs 14.2% ($p < .05$) and 28.3% vs 13.6% ($p < .0005$), respectively (Table 6).

Table 6. MS in people with different educational background

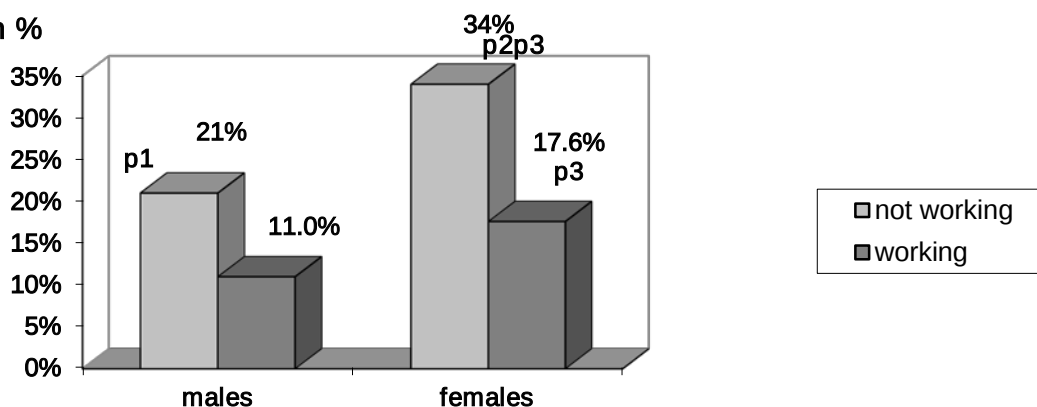
Educational background	Males		Females	
	n	Patients with MS, n (%)	n	Patients with MS, n (%)
Higher education	158	24 (15%)	226	43 (19%)
Professional education	204	29 (14.2%)	395	90 (22.8%) p2
Secondary and incomplete education	258	35 (13.6%)	329	93 (28.3%) p1 p3

$p1 < .05$ reliability of difference between females with different educational background;
 $p2 < .04$, $p3 < .0005$ reliability of difference between males and females with different educational background.

Does working status influence the MS incidence? To get the answer to this question, we divided the participants of the study in 2 groups: working and not working. Figure 6 shows MS prevalence in people with different working status (males as well as females). Generally MS is twice as

frequent in not working people (housewives and senior citizens constitute the majority of them) as in working people and makes 29,4% and 14,9%, respectively ($p < .00001$). It is important to note, that in the group of not working people housewives and senior citizens were in majority.

MS prevalence in %



$p1 < .004$, $p2 < .00001$ reliability of difference between working and not working people;
 $p3 < .01$, reliability of difference between males and females.

Fig. 3. MS prevalence in people with different employment status.

Conclusion

As it can be seen from the above, in a random sample of people in a town in Volga Federal District there are up to 30% of cases of MS. In general, certain social and behavioral factors can directly affect MS prevalence, which should be considered in diagnostic algorithms of this highly atherogenic condition.

References

1. Balkau B, Vernay M, Mhamdi M, Novak M, Eschwege E. The French D.E.S.I.R. study. The incidence and persistence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) metabolic syndrome. The French D.E.S.I.R. study. *Diabetes Metab.* 2003 Nov; 29(5):526-32
2. Abstracts book of I International Congress on "Prediabetes" and the Metabolic Syndrome. Berlin 2005 (13-16 April).
3. Hanefeld M., Kohler C. The metabolic syndrome and its epidemiologic dimensions in historical perspective. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich.* 2002 Mar; 96(3): 183-8
4. Oganov R.G. Risk factor concept as the basis of CVD prevention. *Vrach..* 2001; 7: 3-6 (In Russian)
5. Haffner S. Insulin and Blood Pressure in the San Antonio Heart Study: A Review. *Cardiovascular Risk Factors.* 1993; 1: 18-27
6. Laakso M et al. Insulin resistance syndrome in Finland. *Cardiovascular risk factors* 1993; 3: 44-53
7. Jia WP, Xiang KS, Chen L et al. Epidemiological study on obesity and its comorbidities in urban Chinese older than 20 years of age in Shanghai, China. *Obes Rev.* 2002 (Aug); 3(3): 157-65
8. Marques-Vidal P., Mazoyer E., Bongard V., Gourdy P. Prevalence of insulin resistance syndrome in southwestern France and its relationship with inflammatory and hemostatic markers. *Diabetes Care.* 2002 Aug; 25(8): 1371-7
9. Onat A., Ceyhan K., Basar O. et al. Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol level-a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis* 2002 Dec; 165(2): 285-92
10. Ford E, Giles W, Dietz W. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *JAMA.* 2002; 287: 356-9
11. Ramachandran A, Snehalatha C, Satyavani K, Vijay V. Metabolic syndrome in urban Asian Indian adults-a population study using modified ATP III criteria. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003 Jun;60(3):199-204
12. Nikitin Y.P., Kazeka G.R., Simonova G.I. Prevalence of metabolic syndrome X in unorganized population (epidemiological study). *Cardiology.* 2001; 9: 37-40 (In Russian)
13. Novakovich B., Popovic M. Occurrence of the metabolic syndrome in the population of the town of Novi Sad. *Med Pregl.* 2001 Jan-Feb; 54 (102): 17-20
14. Kiene V., Saely C.H., Boehnel C., Drexel H. Association between physical activity and the metabolic syndrome in angiographed coronary patients. *Journal of Diabetes.* 2009; Vol. 1. Suppl 1: A 252
15. Kiene V., Saely C.H., Vonbank A., Woess M., Drexel H. Dietary behaviour the metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. *Journal of Diabetes.* 2009; Vol. 1. Suppl 1: A217

Additional Information.

Contribution of authors.

Conception and design, Acquisition, analysis or interpretation of data, Drafting of the manuscript, Critical revision of the manuscript for important intellectual content, Statistical analysis, Data management, Research, Obtained support, funding and supervision: all authors equally. The authors read and approved the final manuscript.

Financing.

No external funding was received for the analysis and research conducted for the purpose of preparing the article. No other entity or sponsoring organization was involved in the design and conduct of the study or research or analysis; had no role in data collection, management, analysis, data interpretation, or manuscript preparation, review, or approval; did not participate in making decisions about submitting the manuscript for publication.

Availability of information and materials.

The information (data) used and/or analyzed during the analysis can be obtained by contacting the

authors or the editors of the journal.

Declarations.

Ethics Committee approval and informed consent.

Written or oral informed consent was obtained from each participant. The Ethics Committee (ACS, Azerbaijan) and the Scientific Committee of the Congress approved this analysis.

Consent to publish.

Not provided.

Conflict of interest.

The author(s) declared no conflict of interest.

Details about the authors.

1. National Research Center for Preventive Medicine
Moscow, Russia
Email mmamedov@mail.ru

Sent: April 4, 2023. **Received:** April 4, 2023.
Electronic publication: October 5, 2023.

ORIJINAL MƏQALƏ

AÇIQ GİRİŞ (OPEN ACCESS)

QT-nin uzanması sindromunda dinamik repolyarizasiya dəyişmələri nümunələri

Uzm. Dr. Fərid Aliyev¹, Dr. Cengizhan Türkoğlu²

Burada simptomatik uzun QT sindromu varlığında dinamik elektrokardiografik repolarizasiya dəyişimi sərgiləyən bir xəstə müzakirə edilir. Bunə səbəbiyyat verən mexanizmlər və müalicə yanaşmaları müzakirə edilməkdədir.

Abstract

Here we present a symptomatic case of long QT syndrome and dynamic electrocardiographic repolarization abnormalities. We also discuss underlying mechanism and therapeutic approach.

Açar sözlər: avtonom sinir sistemi, repolarizasiya, uzun QT sindromu

Keywords: autonomic nervous system, long QT syndrome, repolarization

Introduction

Long QT syndrome (LQTS) is an inherited disease associated with high risk of sudden cardiac death and ventricular arrhythmias in young patients with structurally normal hearts. Many predictors of high risk were identified, including QT interval duration, gender, genetic type and etc. In this case report we aimed to present a patient with very frequent syncopal episodes and history of resuscitated sudden cardiac arrest. Presence of frequent and dynamic repolarization abnormalities in this case, was

presented and discussed in this report.

Presentation of the case

A 26 years old female patient presented to our Institution with frequent syncopal episodes associated with emotional stress and history of resuscitated SCD one year before. In the past, she was treated with various antiepileptic agents without apparent improvement. During admission we have noted an increased QT interval and combination of T wave negativity with 1 mm depression of ST segment in inferolateral derivations (Figure 1). She was off any pharmacological treatment and serum electrolytes level all were within normal limits. On the second day this patient showed normalization of ST-T wave abnormalities (Figure 2). However, several days later we observed elevation of ST segment in precordial derivations and T wave negativity in lead DI (Figure 3).

Yazışma üçün əlaqə:Uzm. Dr. Fərid Aliyev¹, Dr.Cengizhan Türkoğlu²,

1 Mərkəzi Klinika Ürək Mərkəzi

2 İstanbul Universiteti, Kardioloji Enstitüsü

Kardioloji ABD

Email: drfaridaliyev@yahoo.com.tr

Coronary angiography ruled out presence of coronary artery disease. Although it was not indicated we performed electrophysiologic study, and could not induce any sustained ventricular arrhythmia either with or without pharmacological provocation. Sinus and AV node function were also found to be normal. Diagnosis of active peri-myocarditis was also ruled out, based on the presence of normal echocardiographic and myocardial scintigraphic examination, and absence of both chest pain suggestive of pericarditis and rise in blood level of various markers suggesting myocardial damage or active inflammatory process. In addition echocardiographic examination showed decreased time to reach half of maximal systolic contraction as percent of cardiac cycle (Th1/Th2) and the slow late systolic contraction with second peak (Figure 4). We performed

implantation of dual chamber ICD. We suggested that these dynamic repolarization abnormalities represented underlying electrical instability and could be evaluated as a marker of increased risk of SCD.

Discussion

Although we did not perform genetic analysis, based on the presence of wide T wave morphology and syncopal episodes associated with emotional stress, one can speculate that patient presented probably has type I long QT syndrome (LQTSI). Many factors were found to be associated with risk of SCD in patients with LQTS. QT interval duration, gender and genetic type are some others. However, here we aimed to discuss dynamic electrocardiographic changes occurring in the setting of LQTS and understand its mechanism and clinical value.

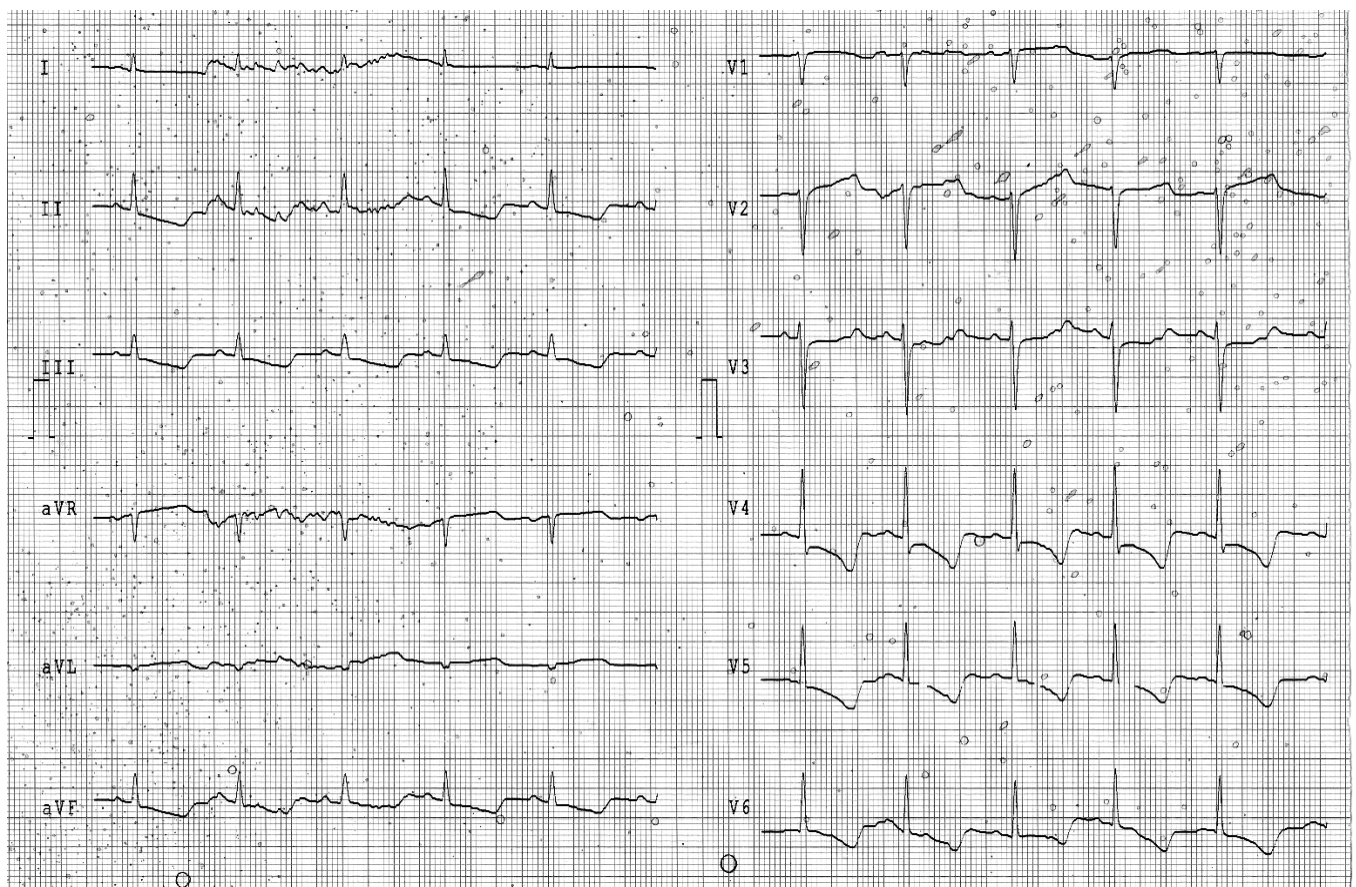
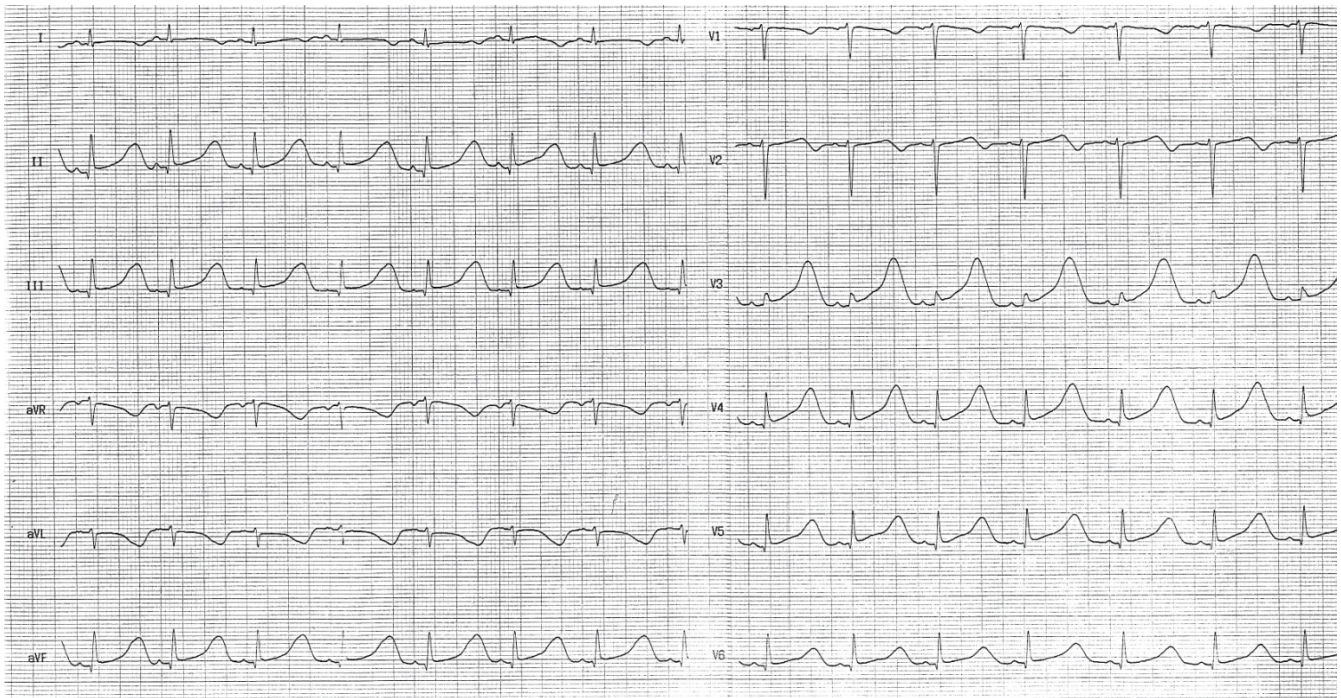
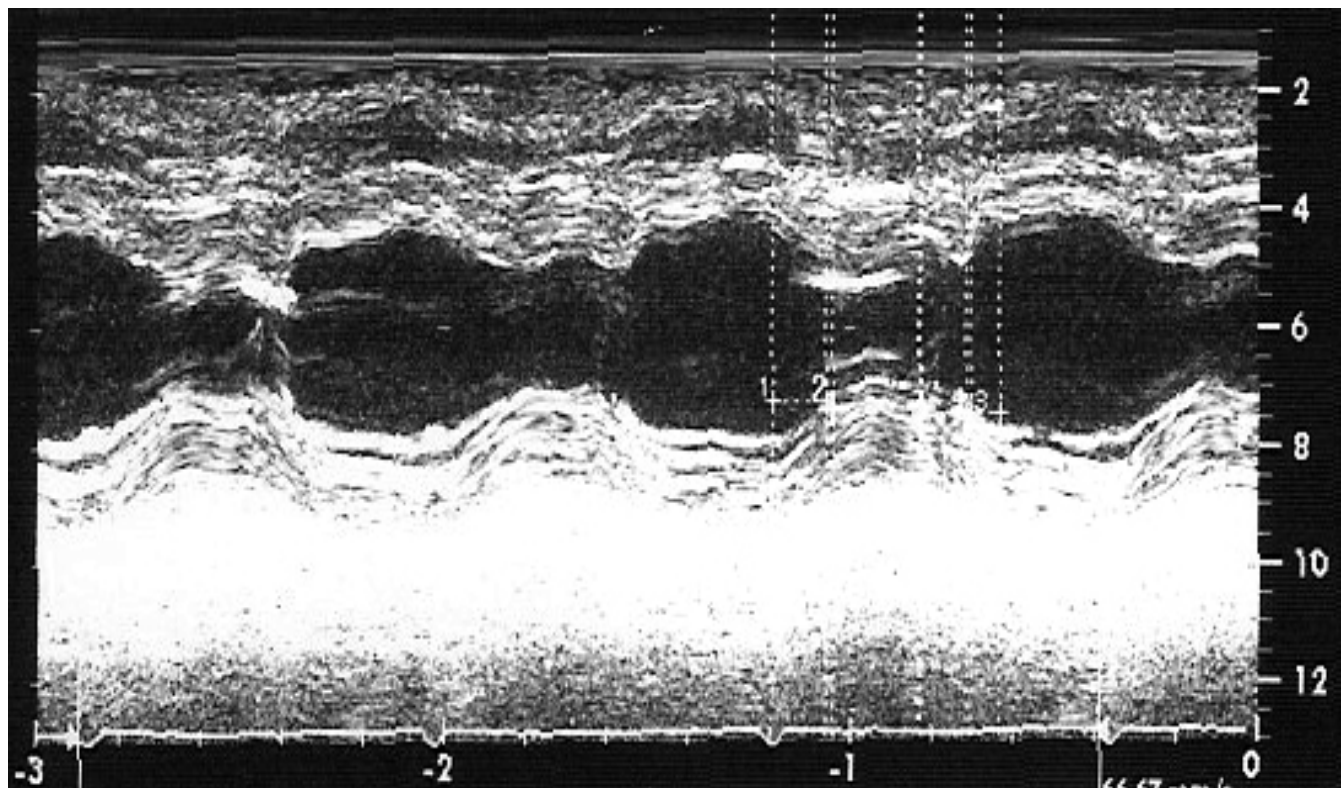


Figure 1. ECG obtained on admission. Note increased QT interval and combination of T wave negativity with 1 mm depression of ST segment in inferolateral derivations

Figure 2. Normalization of ECG. Now it reveals only prolonged QT interval.**Figure 3.** Elevation of ST segment, together with more pronounced prolongation in QT interval. Also note some changes in T wave morphology recorded in leads DI, and V2**Figure 4.** M-mode echocardiographic images obtained in para-sternal long axis view. Note that the time to reach half of maximal systolic contraction as percent of cardiac cycle (Th1/Th2) is decreased and the slow late systolic contraction with second peak. Th1/Th2 time was calculated as 12% of cardiac cycle (normal value is $19.9 \pm 3.9\%$).

It is well known that beat to beat T wave alternans represents characteristic feature of LQTS (1). This may occur either during rest or an episode of emotional instability and its presence points to important underlying electrical instability and high risk of SCD (1). However here we tried to explain dynamic electrocardiographic changes, which were observed in our patient. We suggest that these changes may be attributed to abnormality of autonomic nervous system. Indeed, before the discovery of channelopathies, nervous system was postulated in the pathogenesis of LQTS (2). The abnormality in sympathetic nervous system is suggested to represent a region-specific attenuation of sympathetic drive, rather than generalized sympathetic hypofunction (3). For example, different presentation pattern of the same genetic mutation associated with LQTS within the same family, suggests that other additional factors may affect presentation pattern in individual patient. Presence of reduced cardiac sympathetic drive in patients with LQTS is supported by following observations: 1) presence of slow heart rate, 2) lower LF (lower frequency) and LF/HF (high frequency) ratio of RR variability and 3) from evidence that lower levels of muscle sympathetic nerve activity (MSNA) are strongly associated with low levels of cardiac norepinephrine spillover (3-5) and decreased levels of coronary sinus norepinephrine (4). In addition, sympathetic activation also depends on the subtype of LQTS. It was shown that sympathetic stimulation produces a greater increase in both transmural and spatial dispersion of repolarization in patients with LQTS1 than in LQTS2, and this may explain why LQTS1 patients are more sensitive to sympathetic stimulation (6).

In the past, LQTS was suggested to represent an isolated electrical abnormality. However, later it was shown that LQTS is not

only an electrical disease of the heart. Presence of mechanical dysfunction was proved by observation of abnormal pattern of left ventricular contraction. These abnormalities include an increased rate of thickening in the early phase of contraction (Th1/Th2) and the presence of slow movement in the late thickening phase with a plateau morphology (TSTh), which sometimes associated with a second peak (7,8). We have also observed similar echocardiographic pattern in our patient (Figure 4). The same echocardiographic abnormalities were also reproduced by right stellectomy in all anesthetized dogs, were not dependent on cycle length, and were not modified by subsequent left stellectomy. This later observation further supports presence of abnormality of autonomic nervous system in the pathogenesis of LQTS.

Another factor supporting role of central nervous system in arrhythmogenesis of LQTS, is high risk of sudden cardiac death associated with use of atenolol (9). Insufficient penetration into central nervous system is the main factor, responsible for the failure of this drug in patients with LQTS.

Based on the information presented above we may suggest that high risk LQTS patients with signs of autonomic dysfunction may benefit from left stellate gangliectomy more than patients without it. Latest data obtained from 147 high risk LQTS patients, showed 91% reduction in cardiac events and 95% reduction in number of ICD discharge after the left cardiac sympathetic denervation (10). This procedure was also associated with 39 msec mean reduction in QTc interval. This procedure was also shown to be effective in high-risk post-myocardial infarction patients and in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. But unfortunately, today cardiovascular or thoracic surgeons are not familiar with the procedure and it seems

more easy to proceed with implantation of ICD. However left stellate gangliectomy should be performed, when pharmacological therapy with beta-blockers fails to suppress ventricular arrhythmia episodes resulting in frequent ICD discharges.

Unfortunately we could not perform any investigation confirming autonomic system dysfunction or genetic type of LQTS in our patient, but electrocardiographic and echocardiographic findings of this patient suggest presence of sympathetic/parasympathetic imbalance. This imbalance represents underlying electrical instability and could be evaluated as a marker of increased risk of SCD. Although we did not perform left stellate gangliectomy in our patient we suggest that she could probably benefit from this surgical intervention.

References:

1. Zareba W, Moss AJ, le Cessie S, Hall WJ. T wave alternans in idiopathic long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1541-1546.
2. Yanowitz F, Preston J, Abildskov J. Functional distribution of right and left stellate innervation to the ventricles: production of neurogenic electrocardiographic changes by unilateral alteration of sympathetic tone. *Circ Res.* 1966; 18: 416-428
3. Shamsuzzaman AS, Ackerman MJ, Kara T, Lanfranchi P, Somers VK. Sympathetic nerve activity in the congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2003; 107: 1844-1877
4. Wallin BG, Esler M, Dorward P, Eisenhofer G, Ferrier C, Westerman R et al. Simultaneous measurements of cardiac noradrenaline spillover and sympathetic outflow to skeletal muscle in humans. *J Physiol Lond.* 1992; 453: 45-58.
5. Kingwell BA, Thompson JM, Kaye DM, McPherson GA, Jennings GL, Esler MD. Heart rate spectral analysis, cardiac norepinephrine spillover, and muscle sympathetic nerve activity during human sympathetic nervous activation and failure. *Circulation.* 1994; 90: 234-240
6. Tanabe Y, Inagaki M, Kurita T, Nagaya N, Taguchi A, Suyama K, et al. Sympathetic stimulation produces a greater increase in both transmural and spatial dispersion of repolarization in LQT1 than LQT2 forms of congenital long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:911-919
7. Nador F, Beria G, De Ferrari GM, Stramba-Badiale M, Locati EH, Lotto A, et al. Unsuspected echocardiographic abnormality in the long QT syndrome: Diagnostic, prognostic, and pathogenetic implications. *Circulation* 1991; 84:1530-1542
8. De Ferrari GM, Schwartz PJ. Long QT syndrome, a purely electrical disease? Not anymore. *Eur Heart J* 2009; 30:253-255
9. Dorostkar PC, Eldar M, Belhassen B, Scheinman MM. Long-term follow-up of patients with long-QT syndrome treated with beta-blockers and continuous pacing. *Circulation* 1999; 100:2431-2436.
10. Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M, Spazzolini C, Otero A, Napolitano C et al. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long QT syndrome. *Circulation* 2004; 109:1826-1833.

Additional Information.

Contribution of authors.

Conception and design, Acquisition, analysis or interpretation of data, Drafting of the manuscript, Critical revision of the manuscript for important intellectual content, Statistical analysis, Data management, Research, Obtained support, funding and supervision: all authors equally. The authors read and approved the final manuscript.

Financing.

No external funding was received for the analysis and research conducted for the purpose of preparing the article. No other entity or sponsoring organization was involved in the design and conduct of the study or research or analysis; had no role in data collection, management, analysis, data interpretation, or manuscript preparation, review, or approval; did not participate in making decisions about submitting the manuscript for publication.

Availability of information and materials.

The information (data) used and/or analyzed during the analysis can be obtained by contacting the authors or the editors of the journal.

Declarations.

Ethics Committee approval and informed consent.

Written or oral informed consent was obtained from each participant. The Ethics Committee (ACS, Azerbaijan) and the Scientific Committee of the Congress approved this analysis.

Consent to publish.

Not provided.

Conflict of interest.

The author(s) declared no conflict of interest.

Details about the authors.

1. Mərkəzi Klinika Ürək Mərkəzi
2. İstanbul Universiteti, Kardioloji Enstitüsü, Kardioloji ABD

Sent: April 4, 2023. **Received:** April 4, 2023.

Electronic publication: October 5, 2023.

A Case of Emergent Percutaneous Intervention to the Left Main Coronary Artery Ostium During NSTEMI Complicated by Cardiogenic Shock

Ulvi Mirzayev¹

A 58 years old female type2 diabetic patient was admitted to the Central Customs Hospital with chest pain lasting for two days despite parenteral nitrates and even narcotic analgetics. The patients had been admitted to the coronary care unit in Shamakhy, but despite the optimal medical treatment her chest pain hadn't resolved, Troponin I level was high (10 ng/ml), her EKG changes (ST depression) had become deeper and she had been referred to us for coronary angiography. She was extremely ill on admittio. Signs and symptoms of cardiogenic shock was present: BP was 50/20 mm Hg, with heart rate 122 bpm, she was drowsy an unresponsive, peripherally cool and diaphoretic. A five millimetres downsloping ST depression in all precordial leads was present.

Key words: emergency percutaneous intervention, NSTEMI complicated by cardiogenic shock, left main coronary artery

A 58 years old female type2 diabetic patient was admitted to the Central Customs Hospital with chest pain lasting for two days despite parenteral nitrates and even narcotic analgetics. The patients had been admitted to the coronary care unit in Shamakhy, but despite the optimal medical treatment her chest pain hadn't resolved, Troponin I level was high (10 ng/ml), her EKG changes (ST

depression) had become deeper and she had been referred to us for coronary angiography. She was extremely ill on admittio. Signs and symptoms of cardiogenic shock was present: BP was 50/20 mm Hg, with heart rate 122 bpm, she was drowsy an unresponsive, peripherally cool and diaphoretic. A five millimetres downsloping ST depression in all precordial leads was present.

She was immediately taken to the cath lab, and in first injection to the left coronary system a subtotal ostial occlusion of the left main coronary artery was observed. (fig1). At this moment pulmonary arrest was documented, arterial systolic pressure was

Yazışma üçün əlaqə:

Ulvi Mirzayev¹

1Central Customs Hospital. Chief of
Cardiology Department

Email: dr_ulvi@yahoo.com

30 mm Hg. Cardiopulmonary resuscitation was started. Due to the critical condition and no time for preparation the patient to operation, it was decided to stent the left main ostium. Intravenous dopamin was started, an intraaortic balloon pump was inserted through the left groin and countrapulsation at a 2:1 ratio with 100 % augmentation was started. 10.000 IU of unfractionated heparin was given intravenously. Then LMCA was intubated with 6F JL4 guiding catheter, already having PT2 0.014" guidewire and 2.0x12 mm Sprinter Legend coronary balloon catheter in it, because we had no time for consequent steps after intubation of the Left Main. A lesion was crossed with guidewire and dilated with balloon, then 2.5x18 mm Zotarolimus Eluting Stent was implanted from the left main coronary artery ostium to the proximal LAD - a simple cross-over technique - at 22 Atm. The lesion was completely expanded with good angiographic result. (fig2). The right coronary angiogram was obtained at this moment-it was non-dominant with no any abnormality. The patient's hemodynamics was quickly and completely restored, chest pain resolved and EKG changes became better within an hour and completely resolved the next day. An intraaortic balloon pump kept in for 24 hours, then had been removed. A standard antiplatelet treatment, statin and beta blockers were started and the patient was discharged after 4 days in good health without any complaints. She remains good in 30 days after intervention.

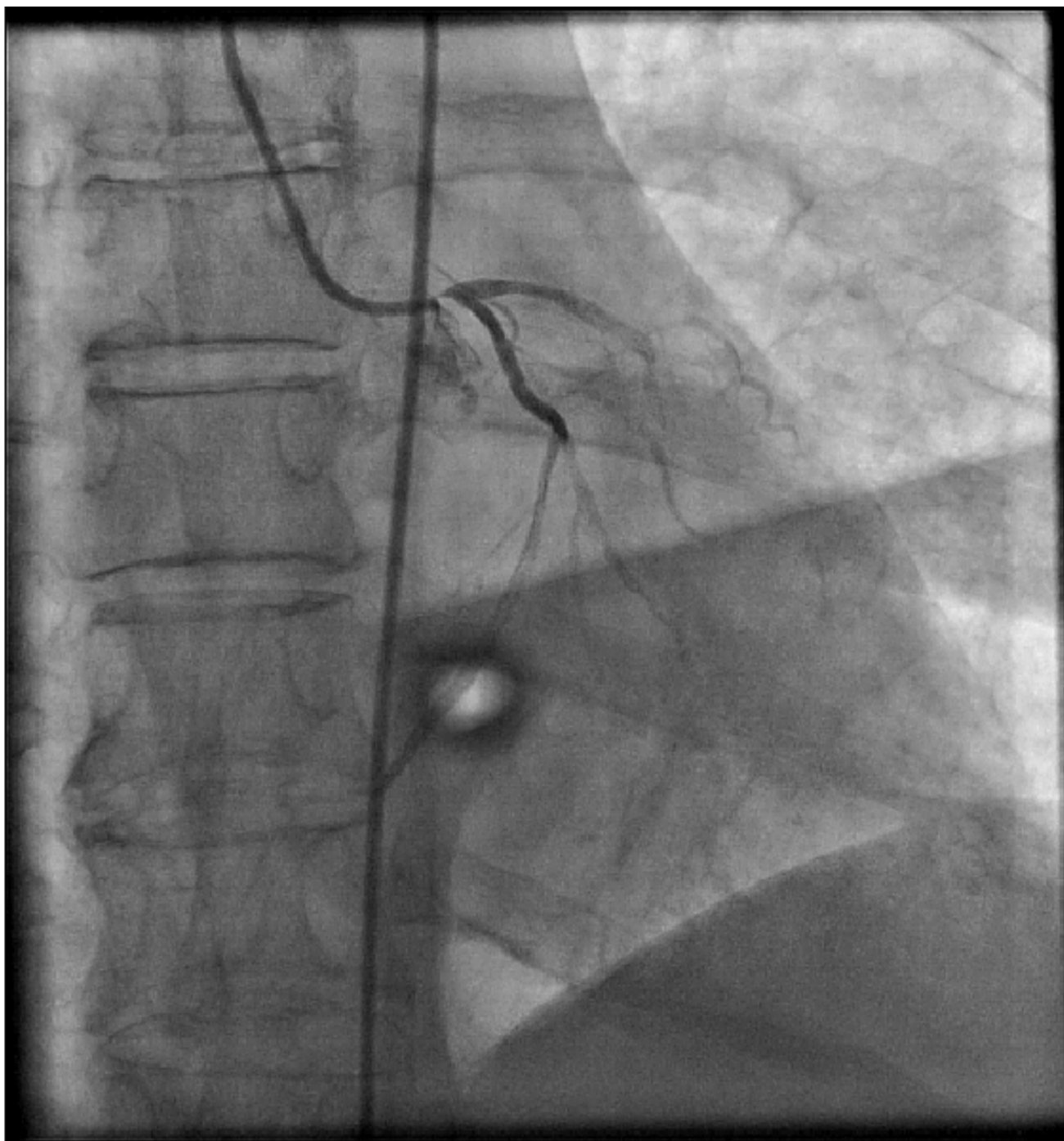
Discussion : This is the case of rare emergent intervention to the left main trunk due to the critical condition (cardiogenic shock) of the patient with acute NSTEMI. Despite the fact that in some centers elective interventions on left main coronary artery are

being performing, coronary artery bypass grafting surgery is still a method of choice in such situations, and LMCA intervention has only IIB indication (level of evidence C) and only in selected patients. So in our center we do not perform elective left main interventions, only to patients amenable to surgical treatment due to co-morbidities or surgical refusees. Numerous registries and nonrandomized comparative trials have shown feasibility, relative safety and efficacy of left main stenting using both bare metal and drug-eluting stents. Left main stem stenting is a high-risk lesion subset for several reasons. First; the left main stem supplies a very large vascular territory and there is the potential for cardiovascular collapse with ischemia; particularly if the left coronary is dominant (such in our case), the right coronary is occluded, or left ventricular function is reduced. Left main stem disease involves the bifurcation in more than half the cases, introducing additional complexity and risk. Finally, the occurrence of either restenosis or stent thrombosis may be fatal events in patients with left main stents. But in such patients with acute coronary syndrome complicated with acute heart failure and even cardiogenic shock, emergent and rapid revascularisation with percutaneous approach is life-saving and should be performed instead of time-consuming preparation of patient to the surgery which might put the patient in more risk.

Conclusion: The simple cross over approach should be chosen during intervention in left main trunk in such acutely ill patients without complicated bifurcation techniques. An intraaortic balloon pump should be used as widely as possible if there are no contraindications. "The simpler the better". The main goal is restoration of TIMI-

3 flow in all major branches. Complex
bifurcation stenting during emergency PCI

for left main occlusion is not advisable.
figure 1



XELILOVA^ZEMFIRA

12.09.13-20:33:47-STD-4.0.139454536

18.11.1858

0

13.09.2012 20:33:47

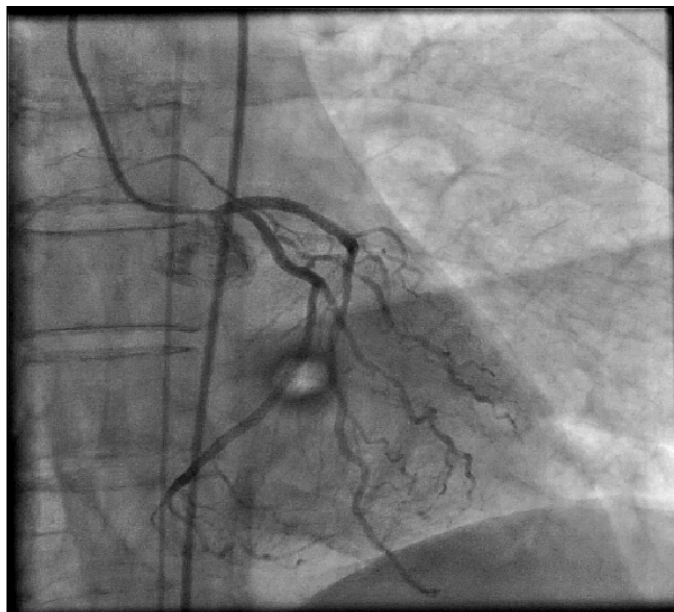
13.09.2012 20:58:47

A: RAO: 1.6, CAUD: 0.3

Scene: 1 of 14

Frame: 12 of 48

Merkezi Gomruk Hospitalı



XELILOVA ZEMFIRA
12.09.13-20:33:47-STD-4.0.139454536
18.11.1858
0
13.09.2012 20:33:47

13.09.2012 21:23:50
A: RAO: 1.2, CRAN: 2.2
Scene: 1 of 14
Frame: 27 of 44

Merkezi Gömrük Hospitalı

References.

1. Results and Long-Term Predictors of Adverse Clinical Events After Elective Percutaneous Interventions on Unprotected Left Main Coronary Artery .Takuro Takagi, G Stankovic, L Finci, K Toutouzas, A Chieffo and etc. Circulation.2002
2. Short- and Long-Term Clinical Outcome After Drug-Eluting Stent Implantation for the Percutaneous Treatment of Left Main Coronary Artery Disease Insights From the Rapamycin-Eluting and Taxus Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital Registries (RESEARCH and T-SEARCH).M Valgimigli, CAG van Mieghem, ATL Ong, J Aoki... - Circulation, 2005 - Am Heart Assoc
3. Taggart DP, Kaul S, Boden WE, Ferguson TB et al: Revascularization for unprotected left main stem coronary artery stenosis: Stenting or surgery, J Am Coll Cardiol 51:885-892, 2008.

Xülasə

Kardiogen şokla ağırlaşan ST elevasiyasız miokard infarktı keçirən xəstənin sol ana koronar arteriyasının ostiumuna təcili perkutan müdaxilə

Ülvi Mirzəyev

Mərkəzi Gömrük Hospitalı. Kardiologiya Şöbəsinin müdiri

Açar sözlər: Təcili perkutan müdaxilə, Kardiogen şokla ağırlaşan ST elevasiyasız miokard infarktı, sol ana koronar arteriya

58 yaşında qadın xəstə Şamaxı şəhərindən Mərkəzi Gömrük Hospitalına Kardiogen şok ilə fəsadlaşmış Kəskin ST elevasiyasız miokard infarktı diaqnozu ilə koronar angiografiya üçün göndərildi. İki gündür parenteral nitrat və narkotik analgetiklərə baxmayaraq davam edən anginoz ağrılar olan və EKG'də bütün prekordial aparmalarda ST depressiyası olan xəstə hospitalımıza gələndə AT 50/20 mm Hg,

nəbzi 122/dq, ətrafları nəmli və soyuq, huşu bulanıq idi, xəstə suallara cavab vermirdi, xəstə dərhal kateterizasiya laboratoriyasına götürüldü. Elə ilk koronar inyeksiya ilə birlikdə sol ana koronar arteriya ostiumunda subtotal okkluziya görüldü və bu anda xəstədə tənəffüs dayanması qeyd edildi. Kardiopulmonar resusitasiya tədbirləri başlandı, aorto-koronar şuntlama əməliyyatına hazırlanması üçün zaman olmaması səbəbi ilə xəstədə sol ana koronar arteriyasına perkutan müdaxilə aparılmasına qərar verildi. Xəstənin sol femoral arteriyasından aortasına intraaortal balon kateteri yerləşdirildi və kontrapulsasiya başlandı. 10 000 IU heparin vena daxilindən yeridildi. Sol ana koronar arteriya içində 0.014" tel və koronar balon kateteri hazır yüklənmiş şəkildə olan 6F JL4 guiding kateter ilə intubasiya edildi, sol ana koronar arteriya ostiumundakı stenoz 2.0x12 mm Sprinter Legend koronar balon ilə dilatasiya edildi, sol ana koronar ostiumundan sol ön enən arteriya proksimalına uzadılacaq şəkildə 2.5x18 mm Zotarolimus örtüklü stent 22 atmosfer təzyiqə implantasiya edildi. Darlıq tam açıldı, qan axını tam bərpa oldu. Xəstənin hemodinamikası qısa bir zamanda bərpa oldu, EKQ dəyişikliklərində 1 saat içində müsbət dinamika qeyd edildi, ertəsi gün isə tam normallaşdı. İntraaortal balon kateteri 24 saat sonra çıxarıldı, xəstə 4 gün sonra tam yaxşılaşma ilə evə yazıldı. Sol ana koronar arteriya stenozları üzərində son zamanlar elektiv perkutan müdaxilələr aparılsa da, tovsüyyələrdə sinif IIB göstərişi olsa da ənənəvi aorto-koronar şuntlama cərrahiyyəsi hələ də bu cür koronar patologiyalarda standart müalicə üsulu olmağa davam edir. Lakin bizim xəstəmizdə olduğu kimi kəskin vəziyyətlərdə, xüsusi ilə kardiogen şok ilə ağırlaşmış kəskin koronar sindrom olan vəziyyətlərdə təcili koronar

angioplastika və stent tətbiq edilməsi həyat xilasedicidir.

Bu cür vəziyyətlərdə sol ana koronar arteriya angioplastikası sadə üsulla, mürəkkəb bifurkasiya texnikalarını istifadə etmədən aparılmalıdır. Əks göstəriş yoxdursa intraaortal balon kontrapulsasiya mümkün olduğu qədər geniş istifadə edilməlidir. Əsas məqsəd bütün böyük damarlarda TIMI-3 axımının bərpasıdır.

Əlavə məlumatlar.

Müəlliflərin töhfələri.

Konsepsiya və dizayn, Məlumatların əldə edilməsi, təhlili və ya təfsir, Əlyazmanın tərtibi, Əlyazmanın mühüm intellektual məzmun üçün tənqidi təftişi, Statistik təhlil, Məlumatların idarəedilməsi, Araşdırma, Əldə edilmiş dəstək, maliyyə və nəzarət: bütün müəlliflər bərabər qaydada. Müəlliflər yekun əlyazmanı oxuyub və təsdiq edib.

Maliyyələşdirmə.

Məqalənin hazırlanması məqsədilə aparılan təhlil və araşdırmalar üçün heç bir kənar maliyyə əldə edilməmişdir. Heç bir digər qurum və ya sponsor təşkilatlar araşdırmanın və ya tədqiqatın və ya təhlilin dizaynı və aparılmasında; məlumatların toplanması, idarə edilməsi, təhlili, məlumatların təfsirində, habelə əlyazmanın hazırlanması, nəzərdən keçirilməsi və ya təsdiqində heç bir rol malik olmayıb; əlyazmanın nəşrə təqdim edilməsi haqqında qərarların verilməsində iştirak etməmişdir.

Məlumat və materialların əlçatanlığı.

Təhlil zamanı istifadə olunan və/yaxud təhlil edilən məlumatlar (datalar) müəlliflərə və ya jurnalın redaksiyasına müraciət etməklə əldə edilə bilər.

Bəyannamələr.

Etik Komitənin icazəsi və məlumatlı razılıq.

Hər bir iştirakçıdan yazılı və ya uyğun olduqda şifahi məlumatlı razılıq alınıb. Etik Komitə (AKC, Azərbaycan) bu təhlili təsdiq edib.

Maraqların toqquşması.

Müəllif(lər) hər hansı maraqların toqquşmasını bəyan etməyiblər.

Müəlliflərə dair təfərrüatlar.

1 Mərkəzi Gömrük Hospitalı. Kardiologiya Şöbəsinin
müdiri Bakı, Azərbaycan

Göndərilib: 9 yanvar 2023-cü il. **Qəbul edilib:** 9
yanvar 2023-cü il.

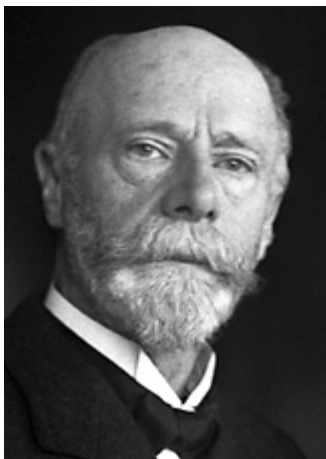
Elektron nəşr: 5 oktyabr 2023-cü il.

Willem Einthoven

Ruslan Nəcəfov¹, t.ü.f.d.

Willem Einthoven 21 may 1860-cı ildə İndoneziyanın Yava adasında Semarangda doğulmuşdur. Onun atası Jacob Einthoven Hollandiyada Groningendə doğulmuş, Hindistanda tibb xidməti zabiti olmuş və sonralar Semarangda kilsə həkimi işləmişdir.

Açar sözləri: Willem Einthoven, alət, həkim, İndoneziya



Willem Einthoven 21 may 1860-cı ildə İndoneziyanın Yava adasında Semarangda doğulmuşdur. Onun atası Jacob Einthoven Hollandiyada Groningendə doğulmuş, Hindistanda tibb

xidməti zabiti olmuş və sonralar Semarangda kilsə həkimi işləmişdir. Onun anası o vaxtkı Hindistan Maliyyə Direktorunun qızı Louise M.M.C. de Vogel olmuşdur. Willem ailənin ən böyük oğludur

və ailədə üçüncü uşaqdır. Onun ailəsində üç qız və üç oğlan olmuşdur.

Altı yaşı olarkən Einthoven atasını itirmişdir. Dörd ildən sonra onun anası altı uşağı ilə birlikdə Hollandiyaya qayıtmağı qərara almışdır. Ailə Utrecht şəhərinə yerləşmişdir. "Hogere Burgerschool" (ikinci məktəb) məktəbini bitirdikdən sonra o, 1878-ci ildə Utrecht universitetinin Tibb fakültəsinə daxil olaraq atasının yolu ilə getməyi qarşısına məqsəd qoymuşdur. Lakin onun müstəsna qabiliyyətləri kifayət qədər başqa istiqamətdə inkişaf etməyə başlamışdır. O, yeniləşdirilmiş göz xəstəxanasında Sr. H.Snellen adlı oftalmoloqun yanında asistent olmuş və hər biri gələcək üçün maraq kəsb edən iki ixtira etmişdir. Birinci ixtirasını Einthoven anatom W. Kosterin rəhbərliyi altında "namizədlik" diplomu (bakalavr dərəcəsi) alarkən etmişdir və o, "Quelques remarques sur le mécanisme de l'articulation du coude" (Dirsek oynaqına dair bəzi qeydlər) adlanmışdır. Sonralar o, böyük fizioloq F.C. Donderslə yaxın təmasda işləmişdir və onun rəhbərliyi ilə ikinci

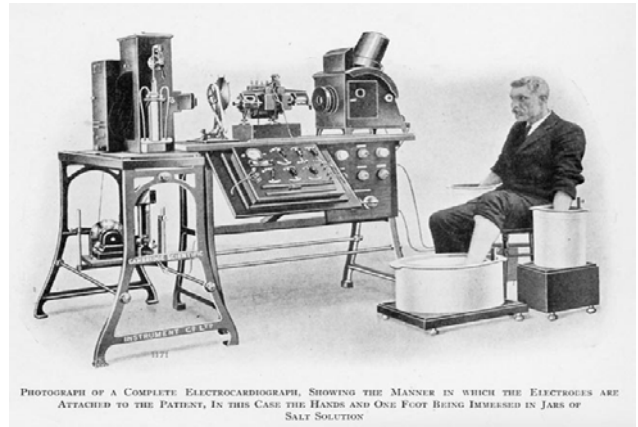
Yazışma üçün əlaqə:

Ruslan Nəcəfov¹. Tibb üzrə fəlsəfə doktoru
1 Avropa Kardiologiya Cəmiyyətinin həqiqi
üzvü (FESC)
E-mail: drruslan55@yahoo.com

tədqiqatını aparmışdır. Həmin iş 1885-ci ildə onun doktorluq tezisi kimi çap edilmişdir: "Stereoscopie door kleurverschil" (Müxtəlif rəngli variasiyalarla stereoskopiya). Einthovenin müəllimlərindən biri fizik C.H.D. Buys Ballot olmuşdur ki, o, da meteorologiya sahəsində məşhur qanun müəllifidir.

Yenə də 1885-ci ildə o, Leiden Universitetinin Fiziologiya professoru A. Heynsiusun köməkçisi təyin olunmuşdur. 1886-cı ilin yanvarında ümumi praktika həkimi ixtisası aldıqdan sonra isə həmin vəzifəni tutmuşdur. Onun inaqurasiya nitqi "De leer der specifieke energieën" (Xüsusi enerjilər nəzəriyyəsi) adlanmışdır. Leidendəki ilk mühüm tədqiqatı 1892-ci ildə dərc edilmişdir: "Über die Wirkung der Bronchialmuskeln nach einer neuen Methode untersucht, und über Asthma nervosum" (Bronx əzələlərinin funksiyasının və sinir mənşəli astmanın yeni üsulla tədqiqi). Bu tədqiqat işi böyük dəyərə malik olmaqla Nagelin "Handbuch der Physiologie" kitabında "böyük iş" adlandırılmışdır. Həmin dövrdə o, həm də optika sahəsində tədqiqatlar aparmışdır ki, onlar da onu hər zaman məşğul etmişlər. Bu sahədə bəzi tədqiqatlar bunlardır: 1898-ci ildə "Eine einfache physiologische Erklärung für verschiedene geometrisch-optische Täuschungen" (Müxtəlif həndəsi-optik illüziyaların sadə fizioloji izahı); 1902-ci ildə "Die Accommodation des menschlichen Auges" (İnsan gözünün akkomodasiyası); 1908-ci ildə W.A. Jolly ilə "Müxtəlif intensivlikli işıqla stimulyasiyaya gözün elektrik cavabının forması və məqnitudu". Bu vaxta qədər onun istedadı hələ də tam özünü göstərməmişdir. Əlverişli imkan onun kapilyar elektrometrdən istifadə etməklə ürək tonlarını dəqiq qeydə almaq işinə başladığı vaxt yaranmışdır. Bu məqsədlə o, həmin alətin nəzəri prinsiplərini tədqiq etmiş, lazımı sabitlik əldə etmək və alətin ətaləti nəticəsində fotoqrafik qeydə alınmış

nəticələrdəki səhvlərin riyazi korreksiyası üsullarını işləyib hazırlamışdır. Bu üsulları mənimsədikdən sonra o, A.D. Wallerin elektrokardioqramının hərtərəfli təhlilini aparmağa başladı ki, bu da həmin sahədə aparılmış klassik tədqiqat kimi saxlanmışdır. Həmin tədqiqat Einthovenin öz axtarışlarını



intensivləşdirməsinə səbəb oldu. Kompleks riyazi düzəlişlərdən qaçmaq üçün o, nəhayət, həmin hesablamalarla əlaqəli olmayan simli qalvanometri düşüncə tapmışdır. Prinsipin açıq-aşkar və digər sahələrdə praktik tətbiq olunmasına baxmayaraq alətin işlənilib hazırlanması və onun fizioloqların istifadəsinə verilməsi üçün təkmilləşdirilməyə ehtiyac duyulurdu. Məhz bu ağır zəhmət tələb edən işə üç il vaxt lazım gəldi. Bunun nəticəsində ortaya çıxan qalvanometr tibb sahəsində müasir texnologiya kimi istifadə edilə bilərdi; alət elastikliyinə və nizamlanma sürətinə görə əvəzolunmaz idi.

Sonra o, P. Battaerd ilə birlikdə ürəyin səslərini, daha sonra isə W.A. Jolly (əvvəllər H. K. de Haas ilə başlamışdı) ilə tor qışa cərəyanlarını öyrənməyə başladı. Çoxsaylı tələbələr və görüşə gələn alimlərlə birgə elektrokardioqramı öz üzərində tədqiq etdi. Məhz bu sonuncu tədqiqata görə Einthoven 1924-cü ilin Fiziologiya və ya Təbabət üzrə Nobel mükafatına layiq görüldü. Əlavə olaraq simli qalvanometr periferiyanı və simpatik sinirləri öyrənmək üçün də yüksək əhəmiyyət kəsb edirdi.

Həyatının qalan illərində akustika

problemləri onun üçün həyatı marağa çevrilmişdir. Simli fonografin konstruksiyası (1923) bu işlərin davamı kimi nəzərdə tutula bilər.

Einthovendə özünü bütünlüklə elmlərin konkret bir sahəsinə həsr etmək qabiliyyəti vardı. (Onun dühası həqiqətən fiziologiyadan daha çox fizikaya yönəlmişdi.) Nəticədə Einthoven onun maraq dairəsinə daxil olan, demək olar ki, istənilən fənnə nüfuz edən tədqiqatlar apara və öz işini məntiqi sonluğa çatdırana qədər yerinə yetirə bilirdi.

Einthoven fiziki təhsilə həddən çox inanırdı. Tələbəlik illərində o, həvəsli bir idmançı idi, dönə-dönə öz yoldaşlarını "bədənlərini məhv olmaqdan qorumağa" səsləyirdi. (O, Gimnastika və Qılıncoynatma Birliyinin Prezidenti idi və Utrecht Tələbə Avarçəkənlər Klubunun yaradıcılarından idi.) O, dirsek oynağına dair tədqiqatlarını öz sevimli idman növlərindən birində qırılmış biləyindən əziyyət çəkərkən aparmışdır və bəzi bir-birindən əlaqəsiz yekun nəticələr onun əlin pro- və supinasiya hərəkətləri və çiyin və dirsek oynaqlarının funksiyalarına marağını oyatmışdır.

Simli qalvanometer ürək əzələsinin funksiyalarını və xəstəliklərini öyrənmək üçün saysız-hesabsız tədqiqatlara gətirib çıxarmışdır. Leidendəki laboratoriya dünyanın müxtəlif yerlərindən gələn alimlərin ziyarət yerinə çevrilmişdir. Bu səbəbdən xəstəliklərdən əziyyət çəkən bəşəriyyət Einthovenə borcludur.

Elektrokardiografiyada simli qalvanometr çox etibarlı bir alətdir. Son illərdə onun daşına bilən və radiokommunikasiyada tətbiq edilə bilən formalarından istifadə olunmasına baxmayaraq (Einthoven həmişə ayrıların təhrifindən qorxduğu üçün kondensatorların istifadəsinə əmin deyildi), bu gün belə simli qalvanometrdən alınan kardiogramlar çoxsaylı xəstəlik hallarında müqayisə etalonu ola bilərlər.

Einthoven hər zaman iclaslarında səylə iştirak etdiyi Danimarka Kral Elmlər Akademiyasının üzvü olmuşdur. O, tez-tez debatlarda özü iştirak edirdi və əksər mühazirələrin zəif tərəfləri onun tərəfindən sərt tənqidlərə məruz qalırdı.

Einthoven 1886-cı ildə Danimarkanın Qərbi Hindistandakı İctimai Səhiyyə Xidmətinin keçmiş direktoru Dr. W.Th. de Vogelın bacısı Frédérique Jeanne Louise de Vogel ilə evlənmişdir. Onun dörd uşağı olmuşdur: Augusta (1887-ci il təvəllüd), mühəndis R. Cleveringə erə getmişdir; Louise (1889-cu il təvəllüd), keşiş J.A.R. Terletə erə getmişdir; Willem (1893-1945) – parlaq elektrotexnika mühəndisi olmuşdur, o, simli qalvanometrin vakuum modelinin inkişafına və onun naqilsiz rabitədə istifadəsinə məsul şəxs olmuş və Yavada, Bandungda Radiolaboratoriyanın Direktoru vəzifəsində çalışmışdır və Johanna (1897-ci il təvəllüd), həkim olmuşdur. Einthoven 29 sentyabr 1927-ci ildə uzun sürən xəstəlikdən sonra vəfat etmişdir.

From Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1922-1941, Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1965

This review devoted to William Einthoven who discovered the primary tools for observation of the electrophysiology state of heart.

Əlavə məlumatlar.

Müəlliflərin töhfələri.

Konsepsiya və dizayn, Məlumatların əldə edilməsi, təhlili və ya təfsir, Əlyazmanın tərtibi, Əlyazmanın mühüm intellektual məzmun üçün tənqidi təftişi, Statistik təhlil, Məlumatların idarəedilməsi, Araşdırma, Əldə edilmiş dəstək, maliyyə və nəzarət: bütün müəlliflər bərabər qaydada. Müəlliflər yekun əlyazmanı oxuyub və təsdiq edib.

Maliyyələşdirmə.

Məqalənin hazırlanması məqsədilə aparılan təhlil və araşdırmalar üçün heç bir kənar maliyyə əldə edilməmişdir. Heç bir digər qurum və ya sponsor

təşkilatlar araşdırmanın və ya tədqiqatın və ya təhlilin dizaynı və aparılmasında; məlumatların toplanması, idarə edilməsi, təhlili, məlumatların təfsirində, habelə əlyazmanın hazırlanması, nəzərdən keçirilməsi və ya təsdiqində heç bir rola malik olmayıb; əlyazmanın nəşrə təqdim edilməsi haqqında qərarların verilməsində iştirak etməmişdir.

Məlumat və materialların əlçatanlığı.

Təhlil zamanı istifadə olunan və/yaxud təhlil edilən məlumatlar (datalar) müəlliflərə və ya jurnalın redaksiyasına müraciət etməklə əldə edilə bilər.

Bəyannamələr.

Etik Komitənin icazəsi və məlumatlı razılıq.

Hər bir iştirakçıdan yazılı və ya uyğun olduqda şifahi məlumatlı razılıq alınıb. Etik Komitə (AKC,

Azərbaycan) bu təhlili təsdiq edib.

Maraqların toqquşması.

Müəllif(lər) hər hansı maraqların toqquşmasını bəyan etməyiblər.

Müəlliflərə dair təfərrüatlar.

1 Avropa Kardiologiya Cəmiyyətinin həqiqi üzvü (FESC)

Göndərilib: 9 yanvar 2023-cü il. **Qəbul edilib:** 9 yanvar 2023-cü il. **Elektron nəşr:** 5 oktyabr 2023-cü il.