

## REFRAKTER ANJİNA TEDAVİSİ (NÖROSTİMÜLASYON VE ENHANCED EXTERNAL COUNTER PULSATION (EECP))

\*Dr. Talantbek Batyrallyev, \*\*Dr. Özgür Avşar, \*\*\*Dr. D.V. Preobrazhenskii, \*Dr. F. Besnili, \*Dr. Zarema Karben

\*Sani Konukoglu Medical Center, Gaziantep, \*\*İbn-i Sina Hospital, Osmaniye, \*\*\*Prezidental Hospital, Moscow, Russia

Primer koroner olgu geçiren hastaların sağ kalımları artmakta, bu hastalara giderek daha fazla kompleks hale gelen koroner arter hastalıkları nedeniyle daha fazla revaskülarizasyon uygulanmakta ve böylece tıbbi tedaviye yanıt vermeyen inatçı semptomları gelişen hasta sayısı giderek artmaktadır. Bu derlemenin amacı inatçı anjinayı tanımlamak, inatçı anjinası olan popülasyonu ortaya koymak, yeni tedavi seçeneklerini gözden geçirmektir. İnatçı anjina tanımlanmış ve yeni tedavi metodlarını içeren makaleler geniş olarak, çoklu sayıda incelenmiş ve tartışılmıştır. Rando-mize çalışmalarda, nörostimülasyonun anjinal

semptomları azaltmada etkin olduğu gösterilmiştir. Enhanced external counterpulsation (EECP) inatçı anjinası olan belli özelliklerde bir hasta popülasyonu için geçerli bir seçenektir. Bu tedavi biçimlerinde plasebo etkisinin anlamlı olabileceği nedeniyle, yeni araştırma teknikleri, randomize, çift körlü, plasebo kontrollü çalışmaların gerekliliği vurgulanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Kronik, İnatçı, Anjina, Nörostimülasyon, EECP

*(Türk Girişimsel Kard. Der. 2008;12:37-44)*

### GİRİŞ

Anjina pektoris koroner arter hastasını doktora getiren ve en sık görülen yakınma olup miyokardial oksijen sunumu ile istemi arasındaki dengesizliği yansıtır. Bu durumun en sık görülen nedeni aterosklerotik koroner arter hastalığı sonucu damarların kritik derecede daralmasıdır. Geleneksel yaklaşımlar oksijen sunumu ve istemi arasındaki bu dengesizliği ortadan kaldırmak amacıyla yaşam biçimini değiştirmek, altta yatan hastalığın gidişatını durdurmak-yavaşlatmak için ilaç kullanmak ve bypass cerrahisi ile perkütan koroner girişim gibi revaskülarizasyon uygulamalarıdır.

Günümüzde uygulanan bu iyileştirme yaklaşımlarına karşın giderek artan sayıda koroner arter hastası tedaviye veya revaskülarizasyona yanıt vermeyen iskemik semptom geliştirmektedir. Ortalama ömrün uzaması, çok ileri derecede hastaların etkin ilaç tedavisiyle hayatta tutulabilmeleri, perkütan koroner girişimlerin etkinlikle aynı hastaya çoklu sayıda uygulanabilmeleri, bypass cerrahisi ve perkütan koroner girişimin hibrid olarak kullanılması ve ko-morbid nedenlerle bu tip girişimlere uygun olmayan hastaların yarat-

tığı çok sayıda hastada inatçı anjinal semptomlar ortaya çıkmaktadır<sup>1</sup>.

### İNATÇI ANJİNASI OLAN HASTALARI TANIMLAMA

İnatçı anjina terimini kullanmak için iki önemli kriterin varlığı gerekir: Objektif iskemi ciddi derecede semptom oluşturmali, bilinen tüm geleneksel tedavi metodları tüketilmiş olmalıdır. İnatçı anjinalı hastalar ya fiziksel aktivitelerinde ileri derece kısıtlanmışlardır ya da sıradan fiziksel aktiviteleri semptomsuz yapamaz durumdadırlar (Kanada Kardiyovasküler Derneği fonksiyon sınıf III veya IV). Eforlu elektrokardiyografi, miyokard perfüzyon sintigrafisi veya koroner fizyolojik çalışmalarla ortaya konabilen iskeminin somut kanıtları bulunmalıdır.

Medikal tedavinin tolere edilebildiği maksimum sınırlara ulaşılmış olmalı, perkütan koroner anjiyografi veya bypass cerrahisi uygun vakalara yapılmış olmalı ve bunlara karşın semptomlar devam etmelidir. Birçok hastanın yan etkiler nedeniyle geleneksel ilaç tedavisinden tam olarak yararlanamadığı akılda tutulmalıdır. Medikal tedaviyi maksimize etmek, yaşam biçimini değiştirmek, yararlı ilaç kombinasyonlarını kullanmak, nitrat toleransı oluşumunu engellemek, sigara içimini sonlandırmak ve eksersiz programı

Yazışma Adresi: Dr. Özgür AVŞAR  
İbni Sina Hastanesi, Osmaniye  
Tel. No: +90 328 813 50 10  
GSM: +90 505 671 58 45  
e-mail: drozguravsar@yahoo.com

Tablo 1: Hasta karakteristikleri

Hasta No	Cins	Yaş	Diagnoz	Rezidüel Damar Hastalığı	Geçirilmiş MI, PTCA, CABG	Koroner Risk Faktör	İlaç Tedavisi
1	K	67	SMI	1 DH (Cx)	MI, PTCA	HL,HT,DM	N,CA,BB,ACEI,ASA
2	M	51	EA	1 DH (LAD)	MI	HL;HT,HSİ	N,CA,BB,ACEI,ASA
3	K	68	EA	1 DH (LAD)	PTCA	HL,HT,DM	N,BB,ACEI,ASA
4	K	62	EA	2 DH (LAD,Cx)	PTCA	HL,HT,DM	N,CA,BB,ASA
5	E	61	EA	2 DH (LAD,Cx)	PTCA,CABG	HL,DM	N,CA,BB,ASA
6	E	74	SMI	2DH(LAD,RCA)	MI,PTCA		N,CA,ACEI,ASA
7	E	72	EA	1 DH (RCA)		HT	N,CA,ASA
8	E	70	SMI	1 DH (LAD)		HL,HT,DM	CA,BB,ASA
9	E	78	SMI	2 DH (LAD,Cx)	MI,PTCA	HSİ	N,BB,ACEI,ASA
10	E	70	EA	3DH(LAD,Cx,RCA)		HL,HT	N,BB,ASA
11	E	59	EA	2DH(LAD,RCA)	MI	HL,HT,HSİ	N,BB,ACEI,ASA
12	E	71	EA	3DH(LAD,Cx,RCA)	MI,PTCA,CABG	HT	N,CA,BB,ACEI,ASA
Mean		67					
SD		7					

ACEI=anjyotensin-konverting enzim inhibitör; ASA=aspirin; BB=beta-bloker; CA=calcium antagonist; CABG=coronary artery bypass grafting; Cx= circumflex; DH=damar hastalığı; DM=diabetes mellitus; E=erkek; EA=eforlu anjina; HL=hiperlipidemi; HSİ=halen sigara içiyor; HT=hipertansiyon; K=kadın; LAD=left anterior descending; MI=miyokardial infarktüs; N=nitrat; PTCA=perkütan translüminal koroner anjiyoplasti; RCA=right descending artery; SD=Standart deviyasyon; SMI=sessiz miyokard iskemi;

başlatmak için her türlü çaba sarfedilmiş olmalıdır. Anemi, kontrolsüz hipertansiyon gibi anjina oluşumunun sekonder nedenleri ekarte edilmiş olmalıdır.

Bundan başka, hastanın revaskülarizasyondan yarar görmeyeceği üzerine uzlaşma oluşmuş olmalıdır. Bir grup doktor tarafından perkütan koroner girişime veya bypass cerrahisine uygun bulunmayan bir koroner arter hastası diğer bir grup girişimsel kardiyolog veya kalp-damar cerrahı tarafından bu girişimler için uygun bulunabilir. Hastaya inatçı anjina tanımını koymadan önce mutlaka revaskülarizasyon için ikinci ve gerekirse üçüncü görüş alınmış olmalıdır.

## NÖROSTİMÜLASYON

Ağrıyı ileten afferent sinirlerin sinyallerini keserek veya modifiye ederek anjina algısını ortadan kaldırarak için çeşitli metotlar tanımlanmıştır. Kalbin inervasyonunu kesintiye uğratmak için ototransplantasyon, sempatektomi ve pleksektomi gibi değişik cerrahi teknikler mevcuttur. Daha güncel çalışmalarda transkütan elektriksel sinir stimülasyonu (TESS) ve spinal kord stimülasyonu (SKS) kullanıldı.

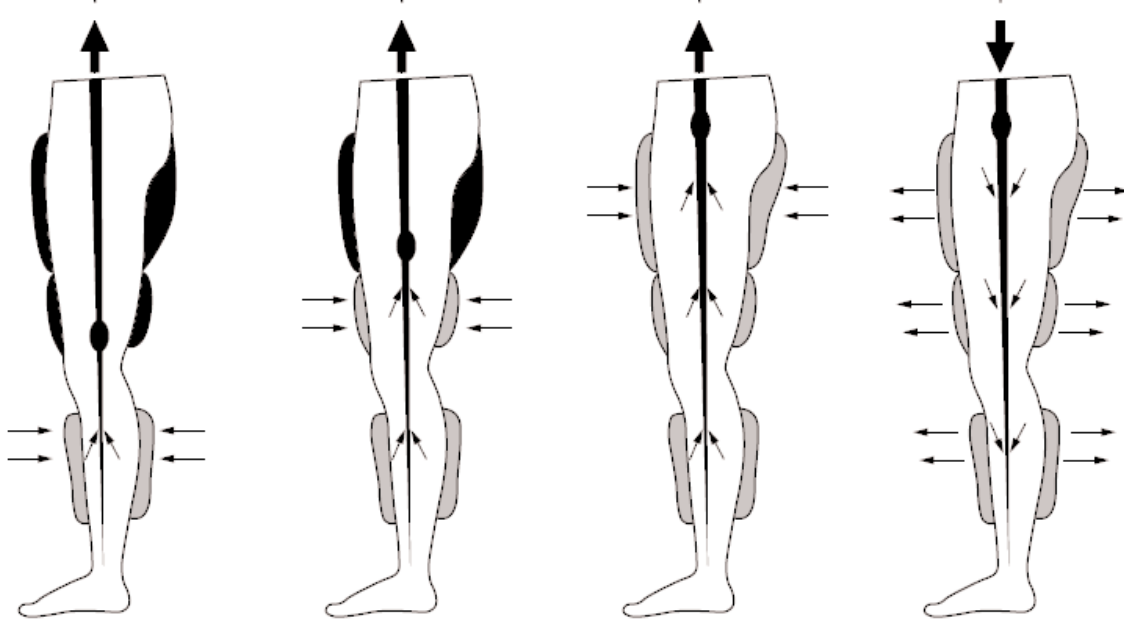
Mannheimer ve ark.<sup>2</sup> TESS'in yararlı etkilerini 1980'lerde ilk tanımlayan çalışmaları yaptı. "Gate-kontrol" teorisine göre, büyük - ağrı algılamayan miyelinli tip A fiberlerin yüksek frekanslı stimülasyonu, küçük - miyelinsiz tip C fiberlerinde iletimi inhibe eder; böylece, merkezi ağrı reseptörlerinin aktivasyonunu azaltır. Ek olarak, sempatik deşarjda azalma görülür ve bunun sonucu olarak kardiyak iş yükü ve miyokard oksijen istemi azalır.

TESS tekniğinde, biri yansıyan ağrının maksimum algılandığı dermatomada, diğeri kontralateral dermatomda olmak üzere iki elektrot göğse yerleştirilir. Stimulus yoğunluğu bireyin ağrı eşliğinin biraz alt düzeyinde tutulur. Daha önceki çalışmalar eforlu elektrokardiyografi yöntemi ile ekzersiz kapasitesinin arttığını ve iskeminin azaldığını (ST segment çökmesi azalması) ortaya koymuştur<sup>3</sup>. Anjinal semptomlarda azalma ve nitrat kullanımında azalma ortaya çıkmıştır. Yüksek frekanslı doğru akım uygulanması nedeniyle deri tahrişi, tedavi sırasında hareketin kısıtlanması gibi yan etkileri mevcuttur. Etkin tedavi ile parestezi ortaya çıktığından bu çalışmalar non-randome olup, plasebo kontrolü mümkün kılmamıştır.

SKS inatçı anjinada oldukça yararlı olan bir nörostimülasyon tekniği olarak gözükmektedir. SKS'de dördüncü veya altıncı torasik vertebra hizasında epidural boşluk ponksiyonu yapılır ve buradan birinci veya ikinci torasik vertebra hizasına kadar bir elektrod sokulur. Abdomen sol üst tarafına, subkütan olarak bir elektrod stimülatörü yerleştirilir. TESS'ye benzer bir mekanizma ile bu elektrotların stimülasyonu ağrı algısının ve sempatik çıkışın azalmasına ve miyokardiyal kan akımının iskemik alanlara redistribüsyonuna neden olur<sup>4</sup>. Ayrıca endojen opioid ve beta endorfin düzeylerinde artış izlenmektedir<sup>5</sup>.

Mannheimer ve ark.<sup>6</sup> SKS uygulanan hastalarda, kontrol grubuna karşı, anjinal semptomlarda azalma, ekzersiz kapasitede artma, ST segment çökmesinde azalma tanımlamıştır. Hautvast ve ark.<sup>7</sup> inatçı anjinası olan hastalarda bu yöntemin uygulan-

**Şekil 1:** EECP tekniği; Ekstremitelere 3 parçalı pnömötik balonlar sarılmaktadır, diastolde bunlar distalden başlayarak sırayla şimekte ve sistolde inmektedir.



masıyla ambulator 48 saatlik EKG monitöründe iskemik EKG değişikliklerinde azalma göstermişlerdir.

SKS'yi değerlendiren iki büyük yeni çalışma daha ikna edici kanıt sağlamıştır. Elektrik Stimülasyonuna karşı Bypass Cerrahisi çalışması (ESBY), bilinen koroner arter hastalığı olan ancak bypass cerrahisi için yüksek riskli olarak değerlendirilen veya bypass'tan yarar sağlamayan 104 hastada SKS ile bypass cerrahisini karşılaştıran randomize ve prospektif bir çalışmadır<sup>8</sup>. Altı aylık izlemeden sonra, semptom azalması dereceleri karşılaştırıldığında bypass ve SKS'nin eşit olduğu ortaya çıkmış ve her iki grupta semptom azalması önemli oranda olmuştur. Bypass grubu eksersiz kapasitesinde anlamlı artış ve ST segment çökmesinde anlamlı azalma göstermiştir. Ancak, bypass grubundaki 51 hastanın 7'si bu izleme sürecinde ölmüştür; SKS grubunda ise sadece 1 ölüm mevcuttu.

Greco ve ark.<sup>9</sup> SKS ile tedavi edilen hastaları içeren çok merkezli, retrospektif bir çalışmayı yakın zamanda yayınlamıştır. 23 aylık bir süre sonrası 517 hastadan 103'ünün ölmüş olduğu görülmüştür. SKS hastalarının New York Heart Association fonksiyon sınıf derecelerinde anlamlı bir sağaltmaya yol açmıştır. Bu çalışma, kronik SKS'nin inatçı anjinası olan hastalarda mortaliteyi olumsuz etkilemediğini, fakat semptomları sağalttığını gösterilmiştir.

Eddicks ve ark.<sup>10</sup> 2007'de yapmış oldukları ilk randomize plesebo kontrollü çalışmada SKS'nin anji-

na kontrolü araştırılmıştır. 12 refrakter anjinalı hasta SKS ile 4 hafta boyunca tedavi edilmiştir. Hastalar 4 tedavi koluna randomize şekilde alınmıştır. Faz A, 3 x 2 saat/gün ve Faz B, 24 saat/gün konvansiyonel çıkışla (output); Faz C, 3 x 2 saat/gün eşik değer altı çıkışla; Faz D ise 24 saat/gün 0.1 V çıkışla kontrol grubu olarak düzenlenmiştir. Faz D hastalarının yürüme zamanları Faz A ve C'ye göre anlamlı oranda daha düşük ve anjina sınıfı (CCS) anlamlı olarak daha kötüdür. Bu çalışmada çok az hasta sayısına ulaşılabilmektedir.

Özetle, nörostimülasyon inatçı anjinada giderek gelişen bir teknoloji olarak ortaya çıkmaktadır. TSS veya SKS ile semptomlar sağalmaktaysa da veriler SKS için daha ikna edicidir. Her iki teknikle iskeminin azaldığının gösteren somut kanıtlar mevcuttur. SKS'nin invazif olması ve TESS'in deri irritasyonu yaratması gibi durumlar dikkate alınmalıdır. Ayrıca, kuvvetli bir plasebo payı mevcut olabilir. Hâlihazırda, nörostimülasyon tekniği en çok Avrupa'da yaygındır.

### ENHANCED EXTERNAL COUNTER-PULSATION (EECP)

Koroner arter hastalarında uygulanan ilaç, anjiyoplasti (PTCA) ve cerrahiye karşın, bazı hastalarda yeterli yanıt alınamamakta ve semptomlar sürmektedir. Tedavinin maksimize edildiği durumlarda, birkaç tedavi yönteminin ardışık olarak kullanıldığı hallerde de bir miktar hasta yeterince sağalamamaktadır. Ayrıca, ko-morbid koşullar nedeniyle veya diğer

**Tablo 2:** Enhanced external counterpulsation (EECP) kontrendikasyonları

- \*Kardiyak kataterizasyon sonrası ilk 2 hafta
- \*Aritmilerde (atrial fibrilasyon, flutter, ve sık premature ventriküler atım)
- \*Dekompanse konjestif kalp yetmezliği Sınıf III - IV
- \*Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%30 hastalar,
- \*Orta ve ileri aort yetmezliği
- \*İleri periferik arter hastalığı
- \*Ciddi hipertansiyon >180/110 mmHg
- \*Aort anevrizma veya diseksiyonu
- \*Hamilelik veya şüphesi
- \*Venöz hastalıklar (flebit, yoğun variköz venler, derin ven trombozu ...)
- \*Ciddi KOAH
- \*Koagülopatiler

medikal faktörler nedeniyle ilaç tedavisinin, PTCA veya cerrahinin uygulanmasının olanaklı olmadığı hastalar mevcuttur<sup>11-15</sup>.

Enhanced External Counter Pulsation (EECP) bu gibi durumlarda yararlı bir tedavi yöntemi olarak belirir. EECP alt ekstremitelere sarılan manşetlerin ardışık olarak şişmesi ve sönmesi metoduna dayanır<sup>16,17</sup>. Manşetler, sırasıyla ayaklardan başlayarak, yukarı doğru, baldırı ve kalçaları içine alacak şekilde, diastoli sırasında şişer ve sistol başlangıcında hızlı bir şekilde tam olarak söner (Şekil 1). Bu ardışık şişip sönmeler teorik olarak, aorta içi diastolik basınç artışına, kardiyak output artışına ve kardiyak afterload azalmasına neden olur<sup>18,19</sup>. Böylece diastolik venöz geri-dönüş artmakta ve diastolik arteryel basınç yükselmektedir. Sistolik sönmelerin tetiklenmesi EKG'deki R dalgasına göre ayarlanabilmektedir.

Yakın zamanda, EECP'nin anjinal ağrıları azaltmada etkin olduğu ve kronik anjina pektoriste ekzersiz toleransını artırdığı gösterilmiştir<sup>20-22</sup>. Uzun süreli yapılan egzersiz gibi periferik vasküler direnci azalttığı ve egresize kalbin hız yanıtını düzelttiği de belirlenmiştir<sup>21</sup>. Ayrıca sol ventrikül disfoksyonunda ve konjestif kalp yetmezliğinde güvenli ve efektiftir<sup>23</sup>. Bundan öte, EECP'nin yararlı etkilerinin uzun zaman için kalıcılığını sürdürdükleri gösterilmiştir<sup>24,25</sup>. EECP ile iskemide iyileşme nesnel olarak gösterilmişse de<sup>20-22</sup>, bu bulguların diğer çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir. Örneğin Garlichs ve ark.<sup>26</sup> serum endothelin-1 (potent vazokonstriktör) düzeyinin EECP uygulanan hastalarda azaldığını saptamıştır, bu koroner perfüzyon artışını ve vazodilatasyonu açıklamaktadır. Masuda ve ark.'nın miyokardiyal iskemideki azalmanın nesnel kanıtlarını thallium sintigrafisi ve pozitron emisyon tomografisi ile ortaya çıkarmak ve detaylı hemodinamik ve humoral bilgi elde etmek amacıyla yaptığı çalışmalarda, koroner arter

hastalarında EECP'nin miyokardiyal iskemiyi azalttığı ve diastolik doluşu sağalttığı gösterildi<sup>27</sup>. Ayrıca aynı araştırmacının bir diğer çalışmasında EECP'nin anjiojenik faktörlerden, insan büyüme (growth) faktöründe ve beta fibroblast büyüme faktör düzeylerinde %66'lık azalma saptamıştır<sup>28</sup>.

EECP'nin anjinal semptomları hangi mekanizma ile sağalttığı tartışmalıdır. Diastolik katkının ve artan koroner perfüzyon basıncının hayvan modelindeki etkileri kollateral dolaşımın artışına karşılık gelmektedir<sup>29</sup>.

1999'da Arora ve ark.<sup>30</sup> Multicenter Study of Enhanced Counter Pulsation (MUST-EECP) çalışmasının sonuçlarını yayınladı. Bu çalışma EECP'nin etkinliğini değerlendiren, randomize, plasebo kontrolü, çok merkezli ilk çalışmadır. Bu çalışma terminal koroner arter hastalığı ve inatçı semptomları olan 139 hastayı içerdi. Hastalar ya aktif EECP (300 mmHg manşet basıncı) grubuna veya inaktif EECP (75 mmHg manşet basıncı) grubuna randomize edildi. Tüm hastalara 35 adet birer saatlik tedavi uygulandı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama ekzersiz süreleri, 1 mm ST segment çökme zamanları, günlük anjinal atakları ve nitrogliserin kullanımları kaydedildi. Tedaviden sonra aktif EECP grubu 1mm ST segment çökme zamanında anlamlı iyileşme ve anjinal semptomlarda azalma gösterdi. Aktif EECP grubunda daha az nitrogliserin kullanımına doğru bir eğilim mevcuttu. Ekzersiz süresi her iki grupta arttı, gruplar arası fark anlamlı değildi. Sırtta ve bacaklarda deri tahrişi tedavinin istenmeyen etkileri arasındaydı. Bypass, yakın tarihli kardiyak kateterizasyon, unstable anjina, aşikar konjestif kalp yetmezliği, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun %30'dan az olması, önemli kapak hastalığı, önemli periferik damar hastalığı, ciddi hipertansiyon, EKG'ye göre tetikleme engelleyecek aritmi varlığı ve kanama diatezleri olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Urano ve ark.<sup>31</sup> tarafından yapılan yeni çalışma MUST-EECP çalışmasını desteklemektedir. Bu çalışmada, stabil anjina pektoris olan ve dökümanente iskemisi bulunan hastalar çalışmaya dahil edildi. (MUST-EECP çalışmadan hariç tutuldu) konjestif kalp yetmezliği olan hastalar, kalp kapak hastalığı bulunanlar, 3 ay öncesinde miyokardiyal infarktüs geçirmiş olanlar, Unstable anjinası olanlar, sol ana koronerinde %50'den fazla darlık olanlar, sistemik hipertansiyonlular (>180/100), kalıcı pacemakeri olanlar, EECP'nin doğru tetiklenmesini engelleyebilecek atrial fibrilasyonu veya sık premature ventriküler kompleksleri olanlar, periferik arter hastalığı olanlar, derin ven trombozu, kanama diatezi olanlar ve çalışma için kabul yazısı vermeyen hastalar. Sonuç olarak 12 hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta karakteristikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastalar 51-78 yaş arasındaydılar, 8 hastada efor anjinası mevcuttu, 4 hastada sessiz iskemisi vardı. Koroner anjiyografilerinde en az 1 majör koroner arterde, %75'ten fazla darlık vardı. Hastalardan 7'sine daha önce anjiyoplasti ve hastalardan 2'sine bypass cerrahisi uygulanmıştı. Anji-yoplasti ve bypass uygulanan hastalarda rezidüel darlıklar mevcuttu. Hastalar uzun etkili nitratlar, kalsiyum kanal blokerleri, beta-adrenerjik blokerler, anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri, aspirin gibi standart tedaviyi alı-yordu.

Tedavi gurubundaki 12 hastaya toplam 35 saat EECP tedavisi uygulandı. Tedavi öncesi ölçümlerle karşılaştırıldığında, tedavi sonrasında, eksersiz süresi, 1 mm ST segment çökme zamanı, double product dahil tüm parametrelerde iyileşme gösterildi. Reversible perfüzyon defektleri %35'ten %21'e düştü. Hemodinamik iyileşme gösterildi (diastolik doluş, sol ventrikül pik doluş oranı, saniyelik diyastol sonu volümü ve pik doluş oranı zamanı). EECP tedavisinden sonra brain natriuretic peptide (BNP)düzeyinde düşüş gösterildi.

Yeni tutulan EECP hasta kayıtlarına göre, CCS sınıf III veya IV'te olan ve inatçı anjinası bulunan hastaların %81'inde (n=978) en az bir anjina sınıflık iyileşme gösterildi<sup>32</sup>. Hastaların sadece %1,1'i tedaviyi terk etti. Yaşam kalitesi ölçümleri EECP'den sonra anlamlı şekilde sağaldı. Bu çalışmaların majör kısıtlayıcı unsurları kontrol grup içermemeleridir.

Suresh ve ark.<sup>33</sup> EECP'nin optimal basıncı ve maksimum hemodinamik yararlanma araştırmışlardır. EECP etkinliğine oranı tanımlamışlar (parmak pletismografisi ile ölçülen sistolik yük azalmasının, diastolik şimeye oranı) ve bunun 1.5-2.0 olmasının optimal fayda sağladığını bulmuşlardır.

Başka bir EECP verileri analizinde, diastolik şişmenin (agumentasyon), etkinliğine etkisi araştırılmıştır. Çalışmaya genç, erkek, sigara içmeyen ve çok damar koroner hastalığı olmayan, non-kordiyak vasküler hastalığı olmayanlar alınmıştır. Daha yüksek diastolik şişme uygulanmış ve 6 aylık izlemde daha düşük şişme uygulananlarda göre daha fazla anjina sınıfında (CCS) azalma saptanmıştır. Klinik yararların diastolik şişmenin miktarı ile ilişkili olduğu gözlenmiştir<sup>34</sup>.

Soran ve ark.<sup>35</sup> 2006'da yapmış olduğu çalışmada, sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda EECP kullanımının güvenilirliği, anjina pektoris sıklığını azaltma, olaysız yaşam süresini uzatma araştırılmıştır. Çalışmaya 363 sol ventrikül disfonksiyonu (EF <35) olan hasta alınmış ve 2 yıl izlenmiştir. Tedavi bitiminde angina sınıfında %72 gerileme sağlanmıştır (p<0,01). %52'sinde nitrogliserin kullanımı azalmıştır. 2 yıllık sağ kalım %83'tür, majör kardiyovasküler olaysız yaşam %70 tespit edilmiştir. Bu çalışmadan da anlaşılacağı gibi yüksek riskli sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda EECP kullanımı efektif ve terapotik olarak refrakter anjina tedavisinde bir seçenektir.

Peterson ve ark.<sup>36</sup> 2006'da yapmış olduğu benzer çalışmada inatçı anjinalı 55 hastaya 12 ay boyunca EECP tedavisi uygulanmış ve 0. - 6. ve 12. aylarda klinik bulgular ve semptomlar kaydedilmiştir. Anjina semptomlarında %79±6 azalma saptanmıştır (p<0,01). %22,8 hastada ise anjina semptomu iki sınıf (CCS göre) birden azalmıştır. Bu çalışmanın sonucunda da EECP'nin inatçı anjina tedavisinde etkili ve güvenli bir tedavi olduğu saptanmıştır ve ayrıca bu etkinin 12 aylık izlem periyodu boyunca devam ettiği gösterilmiştir.

Hâlihazırda, EECP inatçı anjinası olan tüm hastalara uygulanamaz. Ciddi pulmoner vasküler hastalığı, dekompanse konjestif kalp yetmezliği gibi yukarıda sayılan birçok durumu içeren çok sayıda hasta tedavi için aday değildir. Kardiyak kataterizasyon sonrası ilk 2 haftada uygulamaya kanama riski açısından dikkate edilmelidir. Aritmilerde (atrial fibrilasyon, flutter, ve sık premature ventriküler atım) EECP sistem sistolik uyarımı problemlidir. Orta ve ileri aort yetmezliği diastolik geri dönüş ve kaçak hacminin artması açısından risklidir. İleri periferik arter hastalığı, ciddi hipertansiyon >180/110 mmHg, hamilelik, venöz hastalıklar (flebit, yoğun variköz venler, derin ven trombozu ve pulmoner embolizm), koagulopatiler diğer kontrendikasyon durumlarıdır (Tablo 2).

EECP uygulamaları zaman alıcı, tuhaf ve rahat

değildir. Anjina sağaltıcı mekanizmasının tam belirlenmemiş olmasına karşın EECPP tedavisi, ciddi ve kontrol edilemeyen anjinası olan bir grup hasta için önemli bir seçenek oluşturmaktadır.

İnatçı anjina tedavisinde uygulanabilecek transmiyokardiyal lazer revaskülarizasyon ve perkütan transmiyokardiyal lazer revaskülarizasyon TMLR/PTMLR<sup>37-40</sup>, gen tedavisi<sup>41-49</sup>, perkütan koroner in-situ venöz arteriyalizasyon PICVA<sup>50-52</sup> gibi diğer yeni tedaviler de mevcuttur.

### KAYNAKLAR

1. Mukherjee D, Bhatt D, Roe MT, et al. Direct myocardial revascularization and angiogenesis: how many patients might be eligible. *Am J Cardiol* 1999; 84:598-600.
2. Mannheimer C, Carlsson CA, Emanuelson H, et al. The effects of transcutaneous electrical stimulation in patients with severe angina pectoris. *Circulation* 1985; 71:308-16.
3. Hautvast RWM, Brouwer J, DeJonste MJL, Lie KI. Effect of spinal cord stimulation on heart rate variability and myocardial ischemia in patients with chronic intractable angina pectoris: a prospective ambulatory electrocardiographic study. *Clin Cardiol* 1998; 21:33-38.
4. Latif OA, Nedeljkovic SS, Stevenson LW. Spinal cord stimulation for chronic intractable angina pectoris: a unified theory on its mechanism. *Clin Cardiol* 2001;24:533-41.
5. Eliasson T, Mannheimer C, Waagstein F, et al. Myocardial turnover of endogenous opioids and calcitonin-gene related peptide in the human heart and the effects of spinal cord stimulation on pacing induced angina pectoris. *Cardiology* 1998;89:170-77.
6. Mannheimer C, Augustinsson LE, Carlsson CA, et al. Epidural spinal electrical stimulation in severe angina pectoris. *Br Heart J* 1988;49: 46-61.
7. Hautvast RW, DeJongste MJ, Staal MJ, et al. Spinal cord stimulation in chronic intractable angina pectoris: a randomized, controlled efficacy study. *Am Heart J* 1998; 137:1114-20.
8. Mannheimer C, Eliasson T, Augustinsson LE, et al. Electrical stimulation versus coronary artery bypass surgery in severe angina pectoris: the ESBY study. *Circulation* 1998; 37:1157-63.
9. Greco S, Auriti A, Fiume D, et al. Spinal cord stimulation for the treatment of refractory angina pectoris: a two-year follow up. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22:26-32.
10. Eddicks S, Maier-Hauff K, Schenk M, Müller A, Baumann G, Theres H. Thoracic spinal cord stimulation improves functional status and relieves symptoms in patients with refractory angina pectoris: the first placebo-controlled randomised study. *Heart*. 2007 May;93(5):585-90. Epub 2007 Jan 19.
11. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P, for the Veterans Affairs ACME Investigators. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. *N Engl J Med* 1992; 326:10-16.
12. Bourassa MG, Pepine CJ, Forman SA, et al., for the ACIP Investigators. Asymptomatic cardiac ischemia pilot (ACIP) study: effects of coronary angioplasty and coronary artery bypass graft surgery on recurrent angina and ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:606-614.
13. Rita-2 Trial Participants. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second randomized intervention treatment of angina (RITA-2) trial. *Lancet* 1997; 350:461-68.
14. Chaitman BR, Rosen AD, Williams DO, et al. Myocardial infarction and cardiac mortality in the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI) randomized trial. *Circulation* 1997;96:2162-70.
15. Thadani U. Treatment of stable angina. *Curr Opin Cardiol* 1999; 14: 349-58.
16. Taguchi I, Ogawa K, Oida A, Abe S, Kaneko N, Sakio H. Comparison of hemodynamic effects of enhanced external counterpulsation and intra-aortic balloon pumping in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1139 -41.
17. Michaels AD, Accad M, Ports TA, Grossman W. Left ventricular systolic unloading and augmentation of intracoronary pressure and Doppler flow during enhanced external counterpulsation. *Circulation* 2002;106:1237-42.
18. Zheng ZS, Yu LQ, Cai SR, et al. New sequential external counterpulsation for the treatment of acute myocardial infarction. *Artif Organs* 1984; 8:470 -77.
19. Soroff HS, Hui J, Giron F. Current status of external counterpulsation. *Crit Care Clin* 1986; 2:277-95.
20. Lawson WE, Hui JCK, Soroff HS, et al. Efficacy of enhanced external counterpulsation in the treatment of angina pectoris. *Am J Cardiol* 1992; 70:859-62.
21. Lawson WE, Hui JCK, Zheng ZS, et al. Improved

- exercise tolerance following enhanced external counterpulsation: cardiac or peripheral effect? *Cardiology* 1996; 87:271-75.
22. Arora RR, Chou TM, Jain D, et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1833-40.
  23. Soran OZ, Fleishman B, Demarco T, Grossman W, Schneider VM, Manzo K, Lame PA, Feldman AM. Enhanced external counterpulsation in patients with heart failure: a multicenter feasibility study. *Congest Heart Fail* 2002;8:204 -209.
  24. Lawson WE, Hui JCK, Zheng ZS, et al. Three-year sustained benefit from enhanced external counterpulsation in chronic angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995; 75:840-41.
  25. Arora RR, Chou TM, Jain D, et al. Results of the multicenter enhanced external counterpulsation (MUST-EECP) outcomes study: quality of life benefits sustained twelve months after treatment (abstr). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:339A.
  26. Garlichs CD, Zhang H, Werner D. Reduction in serum endothelin-1 levels by pneumatic external compression. *Can J Cardiol* 1998;14:87F.
  27. Masuda D, Nohara R, Hirai T, et al. EECP improved myocardial perfusion and coronary flow reserve in patients with chronic stable angina; evaluation by <sup>13</sup>N-ammonia positron emission tomography. *Eur Heart J* 2001;22:16:1451-58.
  28. Masuda D, Nohara R, Kataoka K, et al. Enhanced external counterpulsation promotes angiogenesis factors in patients with chronic stable angina. *Circulation* 2001;104(suppl II):445.
  29. Soran O, Crawford LE, Schneider VM, et al. Enhanced external counterpulsation in the management of patients with cardiovascular disease. *Clin Cardiol* 1999; 22:173-78.
  30. Arora R, Chou T, Jain D, et al. The Multicenter Study of Enhanced External CounterPulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1833-40.
  31. Urano H, Ikeda H, Ueno T, et al. Enhanced external counterpulsation improves exercise tolerance, reduces exercise-induced myocardial ischemia and improves left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:93-99.
  32. Barsness G, Feldman AM, Holmes DR, et al. The International EECP Patient Registry (IEPR): design, methods, baseline characteristics, and acute results. *Clin Cardiol* 2001; 24:435-42.
  33. Suresh K, Simandl S, Lawson WE, et al. Maximizing the hemodynamic benefits of EECP. *Clin Cardiol* 1998;21:649-53.
  34. Michaels AD, Kennard ED, Kelsey SE, et al. Does higher diastolic augmentation predict clinical benefit from enhanced external counterpulsation? Data from the International EECP Patient Registry (IEPR). *Clin Cardiol* 2001;24:453-58.
  35. Soran et al. Two-Year Clinical Outcomes After Enhanced External Counterpulsation (EECP) Therapy in Patients With Refractory Angina Pectoris and Left Ventricular Dysfunction (Report from the International EECP Patient Registry). *Am J Cardiol* 2006;97:17-20.
  36. Pettersson T, Bondesson S, Cojocaru D, Ohlsson O, Wackenfors A, Edvinsson L. One year follow-up of patients with refractory angina pectoris treated with enhanced external counterpulsation. *BMC Cardiovasc Disord.* 2006 Jun 15;6:28.
  37. Lauer B, Junghans U, Stahl F, et al. Catheter-based percutaneous myocardial revascularization in patients with end-stage coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:1663-70.
  38. Oesterle SN, Sanborn TA, Ali N, et al. Percutaneous transmural laser revascularisation for severe angina: the Potential Class Improvement from Intramyocardial Channels (PACIFIC) randomized trial. *Lancet* 2000; 356:1705-10.
  39. Perin E. Eclipse PTMR system study: late breaking trials. Presented at: ACC, March 20, 2000, Anaheim, CA.
  40. Leon M. DIRECT trial: late breaking trials. Presented at: Transcatheter Therapeutics, October 20, 2000, Washington, DC.
  41. Takeshita S, Zheng LP, Brogi E, et al. Therapeutic angiogenesis. *J Clin Invest* 1994; 93:662-70.
  42. Isner JM, Pieczek A, Schainfeld R, et al. Clinical evidence of angiogenesis after arterial gene transfer of ph VEGF 165 in patient with ischaemic limb. *Lancet* 1996; 348:370-74.
  43. Baumgartner I, Pieczek A, Manor O, et al. Constitutive expression of ph VEGF 165 after intramuscular gene transfer promotes collateral vessel development in patients with critical limb ischemia. *Circulation* 1998;97:1114-23.
  44. Losordo DW, Vale PR, Symes JF, et al. Gene therapy for myocardial angiogenesis: initial clinical results with direct myocardial injection of ph VEGF 165 as sole therapy for myocardial ischemia. *Circulation* 1998; 98:2800-2804.
  45. Rosengart TK, Lee LY, Patel SR, et al. Angio-

- genesis gene therapy: phase I assessment of direct intramyocardial administration of an adenovirus vector expressing VEGF121 cDNA to individuals with clinically significant severe coronary artery disease. *Circulation* 1999; 100:468-74.
46. Laham RJ, Sellke FW, Edelman ER, et al. Local perivascular delivery of basic fibroblast growth factor in patients undergoing coronary bypass surgery: results of a phase I randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Circulation* 1999; 100:1865-71.
47. Udelson JE, Dilsizian J, Laham RJ, et al. Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 improves stress and rest myocardial perfusion abnormalities in patients with severe symptomatic chronic coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102:1605-10.
48. Vale PR, Losordo DW, Milliken CE, et al. Left ventricular electromechanical mapping to assess efficacy of phVEGF(165) gene transfer for therapeutic angiogenesis in chronic myocardial ischemia. *Circulation* 2000;102:965-74.
49. Grines C. Late breaking trial results: the AGENT trial. Presented at: American College of Cardiology, 50th Annual Scientific Sessions, March 2001, Orlando, FL.
50. Kay EB, Suzuki A. Coronary venous retroperfusion for myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 1975;69:63-72.
51. Oesterle SN, Reifart N, Hauptmann E, et al. Percutaneous in situ coronary venous arterialization: report of the first human catheterbased coronary artery bypass. *Circulation* 2001; 103:2539-43.
52. Fitzgerald PJ, Hayase M, Yeung AC, et al. New approaches and conduits: in situ venous arterialization and coronary artery bypass. *Curr Interv Cardiol Rep* 1999; 1:127-37.