

Črt Langel¹, Miha Mrak², Matjaž Bunc³

Perkutana vstavitev zmanjševalca pretoka skozi koronarni sinus: nova metoda zdravljenja odporne angine pectoris

Percutaneous Coronary Sinus Reducer Implantation: a New Refractory Angina Pectoris Treatment Method

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: koronarna bolezen, odporna angina pectoris, zmanjševalec pretoka skozi koronarni sinus, interventna kardiologija, ishemijska srčne mišice, subendokard

Odporna angina pectoris pomeni prisotnost prsne bolečine, kljub optimalnem zdravljenju z zdravili, ustrezni sekundarni preventivi in ob izčrpanih možnostih revaskularizacijskih posegov. Odporna angina pectoris je posledica ishemijske srčne mišice. Nastanek ishemijske je kompleksen in še ne dokončno raziskan patofiziološki proces, ki najprej in najbolj prizadene notranji, torej subendokardni del srčne mišice. Večino bolnikov s kronično koronarno boleznijo uspešno zdravimo z zdravili in/ali revaskularizacijo. Približno 10 % pa je bolnikov, pri katerih so uveljavljene metode zdravljenja neučinkovite ali kontraindicirane. Navkljub razmeroma nizki smrtnosti je kakovost življenja teh bolnikov slaba, zato je pomemben razvoj novih metod zdravljenja odporne angine pectoris. Perkutana vstavitev zmanjševalca pretoka skozi koronarni sinus je nova metoda interventne kardiologije, ki z zmanjšanjem prečnega preseka koronarnega sinusa poveča upor proti toku krvi. Posledično se zviša tlak v koronarnem sinusu, čemur sledijo prerazporeditev pretoka krvi v korist ishemičnih predelov srčne mišice, odprtje kolateralnih žil med ishemičnimi in neishemičnimi predeli srčne mišice, sčasoma pa tudi neovaskularizacija. Zmanjševalec pretoka skozi koronarni sinus je žilna opornica v obliki peščene ure, ki jo v približno šestih tednih po vstavitvi prekrije endotel in šele tedaj popolnoma prevzame svojo hemodinamsko vlogo. Vstavitev zmanjševalca pretoka se izvede s pristopom skozi desno notranjo jugularno veno, ki omogoča lažji vstop v koronarni sinus. Metoda je še v fazi kliničnega preizkušanja. Dosedanje raziskave so pokazale tako subjektivno izboljšanje simptomov angine pectoris kot objektivno izboljšanje zmogljivosti bolnika. Število operativnih in perioperativnih zapletov je majhno.

¹ Črt Langel, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; crt.langel@gmail.com

² Miha Mrak, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

³ Prof. dr. Matjaž Bunc, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: coronary artery disease, refractory angina pectoris, coronary sinus reducer, interventional cardiology, myocardial ischemia, subendocardium

Refractory angina pectoris is defined as the persistence of angina symptoms despite optimal pharmacological therapy and secondary prevention measures, with revascularization options exhausted. Refractory angina pectoris is caused by myocardial ischemia. The occurrence of myocardial ischemia is a complex and not yet fully understood pathophysiological process that first and foremost affects the subendocardial region. The vast majority of patients suffering from chronic coronary artery disease are successfully treated with optimal pharmacological therapy and/or revascularization. However, in about 10% of the patients, classic angina pectoris treatment methods are either ineffective or contraindicated. Despite having a relatively low mortality rate, these patients tend to suffer from poor quality of life. Therefore, developing new refractory angina pectoris treatment methods is of considerable importance. Percutaneous coronary sinus reducer stent implantation is the latest promising method to tackle the challenges of refractory angina pectoris. By decreasing the coronary sinus lumen, it increases resistance, therefore elevating coronary sinus blood pressure. This, in turn, causes blood flow redistribution (preferentially to myocardial ischemic regions), increases collateral blood flow and, in the long term, induces neovascularization. Percutaneous coronary sinus reducer is an intricately engineered stainless steel mesh that is endothelialized in roughly six weeks after implantation. Only with the majority of endothelialization complete is it able to assume its intended hemodynamic function. In case of complications, it can be fully dilated, annulling its hemodynamic effect. Percutaneous coronary sinus reducer implantation is still in its clinical trial phase. The results thus far indicate both subjective improvement of angina symptoms and objective improvement of exercise time. Additionally, there have not been any device-related adverse effects reported.

UVOD

Naraščajoče število koronarnih revaskularizacijskih posegov, tako perkutanih kot kirurških, razvoj novih materialov in uvajanje novih zdravil, so v zadnjih desetletjih znatno izboljšali preživetje in kakovost življenja bolnikov s koronarno boleznijo (1). Kljub temu je koronarna bolezen v svetovnem merilu vodilni vzrok umrljivosti (2). Z izboljšanim preživetjem se je povečalo tudi število bolnikov s t. i. odporno angino pectoris (OAP) (3).

OAP je opredeljena kot kronična, vsaj tri mesece trajajoča angina pectoris (AP), ki jo povzroča reverzibilna ishemija srčne mišice

in je ni mogoče zdraviti s kombinacijo optimalne terapije z zdravili, ukrepi sekundarne preventive in perkutano (angl. *percutaneous coronary intervention*, PCI) ali kirurško (angl. *coronary artery bypass graft surgery*, CABG) revaskularizacijo (3). Revaskularizacija najpogosteje ni mogoča zaradi neprijerne anatomije koronarnih arterij, pridruženih boleznih ali visoke starosti (4–6).

Bolnikom z OAP je namenjena nova metoda interventne kardiologije, ki težišče zdravljenja prestavlja z arterij na koronarni sinus, funkcijo žilnih opornic kot sredstev za širjenje žilne svetline pa dopolnjuje z nasprotno nalogo: zoževanjem.

PATOFIZIOLOGIJA ISHEMIJE SRČNE MIŠICE

Ishemija srčne mišice je posledica neskladja med dostavo kisika srčni mišici in potrebami srčne mišice po kisiku. Najpogostejši vzrok za takšno neskladje je obstruktivna koronarna bolezen, ki jo povzroči zožitev epikardne koronarne arterije (7). Zožitev je posledica aterosklerotičnega plaka, ki nastane tako, da dejavniki tveganja, kot so dislipidemija, arterijska hipertenzija hiperglikemija in zvišan indeks telesne mase, v endoteliju koronarnih žil aktivirajo vnetno kaskado. Posledično pride do kopičenja holesterola in penastih makrofagov ter migracije in razmnoževanja vezivnih celic (8, 9). Ishemija srčne mišice je lahko, sploh pri ženskah, tudi posledica mikrovaskularne bolezni z okvarjeno vazodilatacijo (7, 10). Do zmanjšanja oskrbe s kisikom pride tudi pri diastolični disfunkciji levega prekata zaradi zvišanega končnega diastoličnega tlaka (11). Po drugi strani pa ishemijo zaradi zvišanih potreb po kisiku srečamo pri hipertrofiji srčne mišice zaradi hipertrofične kardiomiopatije ali dolgotrajno povišane tlačne obremenitve (angl. *afterload*), npr. zaradi aortne stenoze ali neurejene arterijske hipertenzije (12).

Ishemija srčne mišice se širi od subendokardnega proti subepikardnemu delu (13). Vzrokov za takšen potek ishemije je več, najpomembnejši dejavniki pa so naslednji (14–22):

- Višji intramiokardni tlak v subendokardu. Tlak, ki ga ustvarjata mišičnina in kri znotraj srčne votline, je v subendokardu višji kot v subepikardu. Pri enakem znotrajžilnem tlaku je presek žil, ki ležijo bližje subendokardu, manjši, posledično je manjši tudi pretok krvi.
- Višja podajnost subendokardnih arteriol. Subendokardne arteriole imajo tanjšo steno in zato višjo podajnost od subepikardnih. Ob enakem zmanjšanju prekrvavitvenega tlaka v subendokardnih arteriolah pride do večjega zvišanja upora in posledično večjega znižanja pretoka kot v subepikardnih.

- Manjša vazodilatacija in vazodilatorna rezerva v subendokardu. Arteriole padcu prekrvavitvenega tlaka zaradi zožitve epikardne arterije nasprotujejo z vazodilatacijo. Arteriole subendokarda se razširijo manj kot arteriole subepikarda. To bi lahko razložili z nižjo pulzatilnostjo toka krvi v primerjavi s subepikardom. Posledica so manjše strižne sile in s tem manjše sproščanje vazodilatatornega dušikovega oksida (NO). Razmerje med pretokom krvi, doseženim z maksimalno farmakološko vazodilatacijo, in pretokom krvi v mirovanju se imenuje vazodilatatorna rezerva. V razmerah hipoperfuzije subendokardne arteriole prej dosežejo svojo vazodilatatorno rezervo kot subepikardne.
- Večje presnovne potrebe subendokarda. Presnovne potrebe subendokarda so večje od potreb subepikarda, zato subendokard ob enakem zmanjšanju prekrvavitvenega tlaka prej doseže prag za ishemijo kot subepikard. To tudi pomeni, da je vazodilatatorna rezerva subendokarda že v fizioloških razmerah deloma izčrpana.
- Večji delež retrogradnega toka krvi v subendokardu med sistolo. Prekrvavitev srčne mišice poteka predvsem med diastolo. Meritve *in vivo* na pasjem modelu kažejo, da se v subendokardu med sistolo pojavi znaten retrogradni tok krvi (celo 84 % anterogradnega), ki ga mora izpodriniti anterogradni tok naslednje diastole, kar zmanjšuje neto prekrvavitev. Delež sistoličnega retrogradnega toka krvi v subepikardu je manjši in znaša 25 % anterogradnega.
- Okvara simpatično posredovanega mehanizma za zvišanje perfuzije subendokarda ob naporu. Stimulacija adrenergičnih receptorjev β_2 , ki so v subendokardnih arteriolah, povzroči razširitev uporovnih žil in povečanje pretoka. Stimulacija adrenergičnih receptorjev α , ki so v subepikardnih uporovnih žilah, pa povzroči skrčenje subepikardnih arteriol in zmanjšanje pretoka. Napor oz. povečane potrebe srčne

mišice po kisiku prek zvišanja tonusa simpatičnega živčevja zvišajo prekrvavitve subendokardnega predela srčne mišice, deloma tudi na račun prekrvavitve subepikarda. Zožitev epikardne koronarne arterije lahko povzroči okvaro opisanega mehanizma.

Zgoraj opisane mehanizme lahko strnemo v ugotovitev, da zožitev epikardne koronarne arterije prek znižanja prekrvavitvenega tlaka in drugih mehanizmov povzroči preazporeditev toka krvi od subendokarda proti subepikardu, zato ishemija subendokard prizadene prej in močneje (16). Po drugi strani pa so ugotovili, da zvišanje poprej znižanega prekrvavitvenega tlaka, npr. z zmanjšanjem pretoka skozi koronarni sinus, povzroči pomembno povečanje pretoka krvi v subendokardu, medtem ko nima vpliva na tok krvi v subepikardu (23).

KLINIČNA SLIKA IN KLASIFIKACIJA

Ishemija srčne mišice se klinično najpogosteje izrazi kot AP, pri čemer med stopnjo ishemije in jakostjo bolečine ni neposredne povezave (24). Kljub temu je približno 25 % bolnikov s pomembno ishemijo srčne mišice asimptomatskih. Večina simptomatskih bolnikov pa doživi tudi več asimptomatskih epizod ishemije (25). Zaradi avtonomne

nevropatije so asimptomatski bolniki pogosto tisti z dolgoletno sladkorno boleznijo. Asimptomatski so tudi bolniki, ki zaradi pridruženih bolezni (npr. bolezni gibalnega aparata) kljub pomembni koronarni bolezni ne dosežejo praga za ishemijo (26).

Glede na hitrost, dinamiko in okoliščine nastanka bolečine ter odziv na zdravljenje AP v grobem delimo na akutno, kronično, postinfarktno in odporno (angl. *refractory angina pectoris*) (25). Glede na stopnjo bolečine ob naporu pa jo na podlagi lestvice CCS (Canadian Cardiovascular Society) razdelimo v štiri razrede (tabela 1) (27).

Obstajajo tudi podrobnejše klasifikacije prsne bolečine, ki pa presega okvir tega članka (28, 29).

Poleg AP se lahko ishemija srčne mišice kaže tudi s simptomi in znaki srčnega popuščanja ter motnjami srčnega ritma (30).

KLASIČNE METODE ZDRAVLJENJA KRONIČNE ANGINE PEKTORIS

Bolnike s kronično AP zdravimo na dva načina: z zdravili in revaskularizacijskimi posegi.

Zdravljenje z zdravili

Zdravila delimo na tista, ki znižujejo umrljivost, in tista, ki lajšajo simptome. V prvo skupino spadajo acetilsalicilna kislina in

Tabela 1. Razredi prsne bolečine ob naporu, opredeljeni z lestvico CCS (Canadian Cardiovascular Society) (27).

Razred	Okoliščine nastanka prsne bolečine
I	Prsna bolečina ne omejuje vsakdanjih dejavnosti. Ne pojavi se med hojo ali vzpenjanjem po stopnicah. Pojavi se le pri intenzivnem ali hitrem ali dolgotrajnem naporu na delovnem mestu ali pri rekreaciji.
II	Prsna bolečina blago omejuje vsakdanje dejavnosti. Pojavi se pri hoji po ravnem, daljši od 200 m, pri vzponu po stopnicah za več kot eno nadstropje, pri hitri hoji ali hitrem vzpenjanju po stopnicah, pri hoji ali vzpenjanju po stopnicah po obroku, v hladnem ali vetrovnem okolju, med čustveno obremenitvijo, v prvih urah po prebujanju.
III	Prsna bolečina znatno omejuje vsakdanje dejavnosti. Pojavi se pri hoji po ravnem, krajši od 200 m, pri vzponu po stopnicah za manj kot eno nadstropje.
IV	Prsna bolečina povzroča nezmožnost opravljanja kakršnekoli telesne dejavnosti brez občutka nelagodja. Lahko je prisotna v mirovanju.

statini. Pogojno sem spadajo tudi zaviralci adrenergičnih receptorjev β , saj znižujejo umrljivost bolnikov z miokardnim infarktom (MI) in kroničnim srčnim popuščanjem. V drugo skupino uvrščamo antagoniste kalcijevih kanalčkov, ivabradin, nitrate, nikorandil, ranolazin, trimetazidin, zaviralce angiotenzinske konvertaze in sartane (31).

Omenjena zdravila imajo različne mehanizme delovanja. Acetilsalicilna kislina preprečuje agregacijo trombocitov in povzroča vazodilatacijo (32). Statini znižujejo serumsko koncentracijo lipoproteinov majhne gostote, imajo pa tudi druge kardioprotektivne učinke, npr. izboljšanje delovanja endotelija (33). Zaviralci adrenergičnih receptorjev β in kalcijevi antagonisti (verapamil in diltiazem) imajo negativne kronotropne in inotropne učinke. Ivabradin znižuje srčno frekvenco, a ga lahko uporabljamo le pri bolnikih v sinusnem ritmu. S kratko- in dolgodelujočimi nitraty v obliki pršila, tablet ali obliža dosežemo vazodilatacijo koronarnih arterij, zaradi venodilatacije pa se pomembno zmanjša predobremenitev srca. Vazodilatatorni učinek ima tudi nikorandil, ki pa pri nas ni registriran. Simptomatskemu bolniku lahko med zdravljenja dodamo ranolazin, ki zmanjša znotrajcelično koncentracijo kalcija in s tem zniža napetost v srčni steni. Primeren je tudi zaradi sočasnega antiaritmičnega delovanja. Popolnoma presnovni učinek ima trimetazidin, ki preusmeri presnovni proces iz oksidacije maščobnih kislin v energijsko učinkovitejšo glikolizo. Tlačno obremenitev srca zmanjšamo z zdravljenjem arterijske hipertenzije. Tu zaradi dodatnega kardioprotektivnega učinka najpogosteje posežemo po zdravilu iz skupine zaviralcev angiotenzinske konvertaze ali sartanu (5, 6, 34).

Izbor zdravila ali kombinacije zdravil upošteva pridružene bolezni, kontraindikacije, učinkovitost pri določenem bolniku in bolnikove želje (35).

Revaskularizacijski posegi

Revaskularizacijske posege delimo na PCI in CABG (36).

Pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom PCI v primerjavi s farmakološkim zdravljenjem zniža pojavnost ponovnega MI in smrti (37, 38). Presenetljivo pa je raziskava COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) pokazala, da PCI v kombinaciji z optimalnim farmakološkim zdravljenjem in sekundarno preventivo pri bolnikih s kronično koronarno boleznijo ne zniža smrtnosti in pojavnosti MI bolj kot optimalno farmakološko zdravljenje ter sekundarna preventiva sama (39). Vendar je potrebno poudariti, da je približno 40 % bolnikov, vključenih v raziskavo COURAGE, pred začetkom zdravljenja le blago ishemijsko srčne mišice (tj. ishemijsko, ki obsega manj kot 10 % srčne mišice), zgolj okoli 33 % bolnikov pa zmerno (10–20 % srčne mišice) ali hudo ishemijsko (več kot 20 % srčne mišice) (40, 41). Kasnejše raziskave so pokazale, da PCI v primerjavi s farmakološkim zdravljenjem izboljšuje preživetje bolnikov z zmerno in hudo ishemijsko srčne mišice (42, 43). Pri kronični koronarni bolezni z blago ishemijsko srčne mišice je zato metoda izbora zdravljenja z zdravili, ki ga spremlja ustrezna sekundarna preventiva. Pri zmerni in hudi ishemijski srčne mišice ter v primerih, ko bolniki z blago ishemijsko kljub farmakološkemu zdravljenju ostanejo simptomatski, pa posežemo po revaskularizacijskih metodah.

Med kirurškim in perkutanim pristopom zdravljenja koronarne bolezni se odločamo s pomočjo lestvice SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery; Taxus označuje paklitaksel, protitumorsko učinkovino, s katero je prevlečena žilna opornica, ki s preprečevanjem endotelizacije ohranja prehodnost svetline opornice). Lestvica temelji na angiografski morfološki oceni pomembnosti žilnih lezij oz. kompleksnosti

koronarne bolezni (44). Še boljše oceno omogoča t. i. funkcionalna lestvica SYNTAX, ki upošteva zgolj tiste lezije, ki povzročajo objektivno izmerljivo ishemijo srčne mišice (45). CABG dajemo prednost pred PCI pri večžilni in difuzni koronarni bolezni, prizadetosti debela leve koronarne arterije, izrazitih kalcinacijah, sladkornih bolnikih, starostnikih in pri vseh, ki potrebujejo srčno operacijo zaradi pridružene bolezni, najpogosteje bolezni srčnih zaklopk (46).

Farmakološko zdravljenje, sekundarna preventiva in/ali revaskularizacija je uspešna pri približno 90 % simptomatskih bolnikov s kronično koronarno boleznijo, pri okoli 10 % obolenih pa so te metode neučinkovite ali kontraindicirane (1). Gre za bolnike s težko difuzno aterosklerozo, slabimi tarčnimi žilami za CABG, hudim levostranskim srčnim popuščanjem, periferno arterijsko boleznijo, kronično ledvično boleznijo ali gre za zelo stare bolnike (5). Pri teh bolnikih govorimo o OAP. Umrljivost bolnikov z OAP je primerljiva z umrljivostjo ostalih bolnikov s koronarno boleznijo; enoletna umrljivost je 3,9 %, v desetih letih pa jih umre približno ena tretjina (47). Ker je kakovost življenja teh bolnikov slaba, je zelo pomemben razvoj novih metod zdravljenja (5).

ZDRAVLJENJE ODPORNE ANGINE PEKTORIS Z ZMANJŠEVALCEM PRETOKA SKOZI KORONARNI SINUS

Koronarni sinus (lat. *sinus coronarius*) je kratka, široka vena, v katero se iz večjih srčnih ven izliva približno 60 % venske krvi srčne mišice. Poteka v koronarnem žlebu (lat. *sulcus coronarius*) med levim preddvorom in levim prekatom. Z ustjem (lat. *ostium sinus coronarii*) se odpira v desni preddvor, in sicer njegov posteromedialni del med desnim preddvorno-prekatnim ustjem (lat. *ostium atrioventriculare*) in spodnjo votlo veno (lat. *vena cava inferior*). Ustje pri 70–80 % populacije zastira zaklopka koronarnega sinusa (lat. *valvula sinus coro-*

narii (*Thebesii*)), ki jo oblikuje duplikatura endokarda (48, 49).

Metoda zdravljenja z zmanjševalcem pretoka skozi koronarni sinus temelji na zmanjšanju žilne svetline koronarnega sinusa, kar povzroči povečanje upora, zmanjšanje pretoka in zvišanje tlaka v koronarnem sinusu, temu pa retrogradno – prek venul in mikrocirkulacije – sledi zvišanje tlaka v koronarnih arterijah (1). To ima za posledico naslednje spremembe, ki vodijo do zmanjšanja ishemije (50–54):

- Dilatacija subendokardnih žil s posledično prerazporeditvijo toka krvi v korist subendokarda.
- Zaradi nastalih tlačnih razlik odprtje že obstoječih kolateralnih žil med normalno prekrvavljenimi in ishemičnimi predeli srčne mišice.
- Nastanek novih kolateralnih žil v procesu neoangiogeneze. Na pasjem modelu do tega pride v 8–12 tednih po zvišanju tlaka v koronarnem sinusu.

Ideja o zoževanju koronarnega sinusa za blažjenje AP ni nova, saj je v praksi prvič zaživela v 50. letih prejšnjega stoletja, ko sta Beck in Leighninger opisala metodo, kasneje imenovano Beck I (55). Gre za kirurško zoženje koronarnega sinusa za 60–70 %, pri čemer pooperativni premer svetline sinusa znaša 3 mm. Klinični izid operacije po Becku I so odlikovali izboljšanje prsne bolečine, izboljšanje funkcijske sposobnosti bolnikov in zmanjšanje petletne umrljivosti (56). Slabosti metode so bile krvavitve, edem srčne mišice in poškodba ter brazgotinjenje koronarnih ven. Ob uvedbi CABG je metoda zamrla, z razmahom interventne kardiologije in vse višjo pojavnostjo OAP pa doživlja preporod v obliki perkutane vstavitve zmanjševalca pretoka skozi koronarni sinus (57).

Perkutana vstavitve zmanjševalca pretoka skozi koronarni sinus

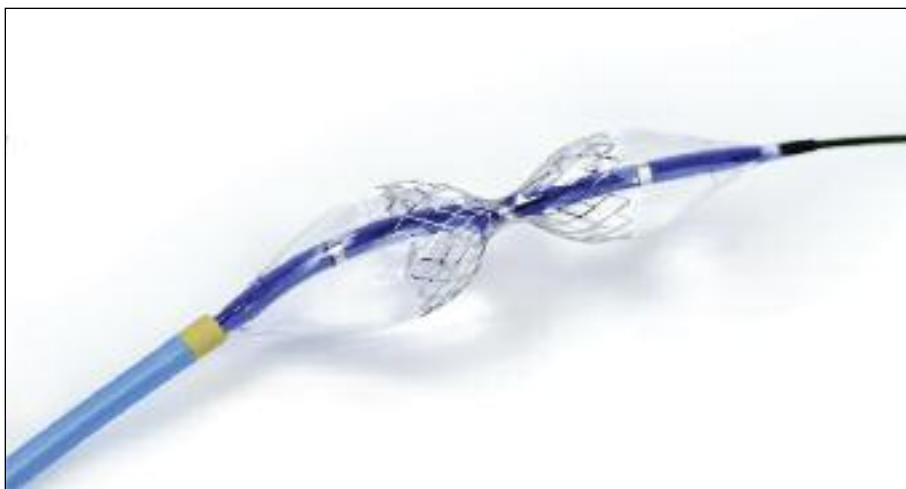
Zmanjševalec pretoka skozi koronarni sinus je naprava iz nerjavečega jekla, ki ima v raz-

prtem položaju obliko peščene ure. Skrajna konca sta lijakasto razširljiva – proksimalni do preseka 13 mm, distalni pa do preseka 7 mm – in sta namenjena učvrstitvi. Srednji del ima presek 3 mm in je namenjen zmanjšanju pretoka krvi. Skrajna konca se s pomočjo balona razširita tako, da ustrezata anatomiji koronarnega sinusa posameznega bolnika, presek srednjega dela pa je načeloma stalen. Srednji del je v primeru zapletov sicer z napihnitvijo balona mogoče razširiti do preseka, podobnega preseku skrajnih koncev, in s tem izničiti hemodinamski učinek že učvrščenega zmanjševalca pretoka (58).

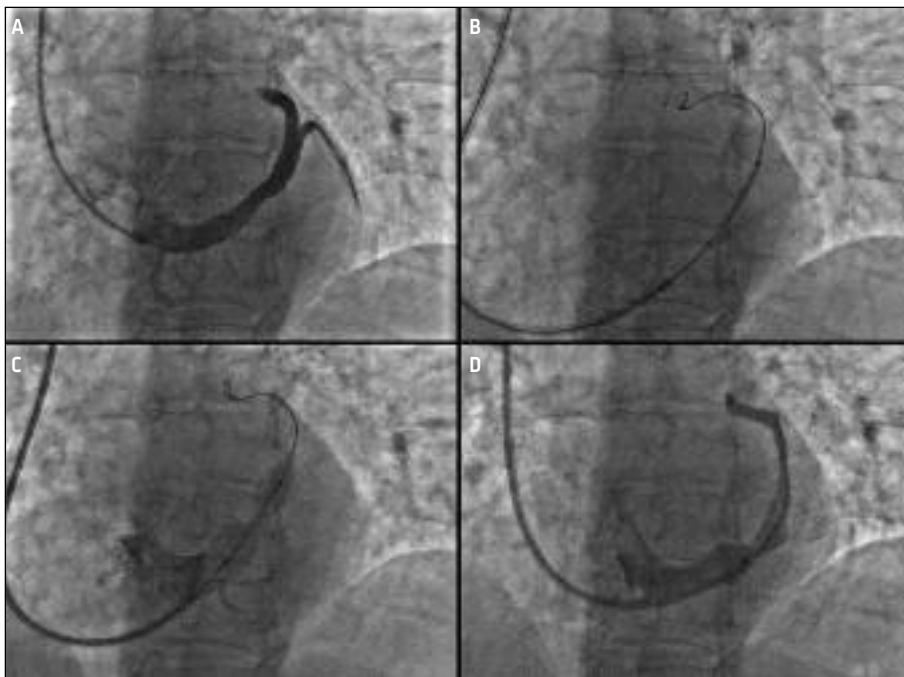
Bolnik teden dni pred posegom prejema acetilsalicilno kislino v odmerku 100 mg/dan in klopidogrel 75 mg/dan. Na začetku posega bolnik prejme lokalno anestezijo vstopnega mesta. Skozi desno notranjo jugularno veno (lat. *vena jugularis interna dextra*) vstavimo vodilo. Tak pristop namesto običajnega femoralnega pristopa se uporablja zaradi lažje kanulacije koronarnega sinusa. Preko jugularne vene in zgornje votle vene vpeljemo kateter in izmerimo tlak v desnem preddvoru: če presega 15 mmHg, postopek prekinemo, saj pri visokem tlaku v desnem preddvoru ni pričakovati ugodnega učinka

zvišanja tlaka v koronarnem sinusu (58). Bolnik prejme bolus nefrakcioniranega heparina v odmerku 70 E/kg telesne mase. S katetrom vstopimo v ustje koronarnega sinusa ter opravimo venografijo, pri tem izmerimo velikost koronarnega sinusa in določimo položaje stranskih vej. Glede na anatomijo koronarnega sinusa izberemo primerno mesto za vstavitev zmanjševalca pretoka (slika 1, slika 2). Najprimernejše mesto je 1,3–3 cm distalno od ustja koronarnega sinusa, pri čemer mora izbrani odsek koronarnega sinusa zaradi omejitev razpona zmanjševalca pretoka v premeru meriti 9,5–13 mm, zaradi morebitnih neželenih hemodinamskih posledic pa ne sme vsebovati vtočišč večjih stranskih vej (22). Skozi kateter nato vpeljemo žico in preko nje vodilni kateter z zmanjševalcem pretoka. Proksimalni in distalni skrajni konec zmanjševalca razpremo s pomočjo posebnega balona, ki ima v napihnjem stanju obliko zašiljenega keglja. Balon se polni s polnitvijo na 4–6 atm v trajanju najmanj 60 sekund.

Pomembno je, da največji premer skrajnih koncev zmanjševalca za 10–20 % presega premer odseka koronarnega sinusa, izbranega za vstavitev. To zagotavlja varno mehansko zagozdenje zmanjševalca, obenem



Slika 1. Kateter, napihljiv balon in zmanjševalec pretoka skozi koronarni sinus.



Slika 2. RTG diaskopija postopka vstavitve zmanjševalca pretoka skozi koronarni sinus. A - prikaz koronarnega sinusa s kontrastnim sredstvom (venografija). B - vstavitve vodilnega katetra z balonom in zmanjševalcem pretoka v nerazširjenem stanju. C - napihnjenje balona s posledično razširitvijo obeh skrajnih koncev zmanjševalca pretoka in zagozdenjem v steno koronarnega sinusa. Proksimalno je viden kontrast, katerega nezatekanje v distalno smer pomeni, da se stena balona - s tem pa tudi nanjo nasajeni zmanjševalec pretoka - dobro prilega steni koronarnega sinusa. Za varno zagozdenje in uspešno spodbudo endotelizacije mora največji premer skrajnih koncev zmanjševalca za 10–20 % presegati premer koronarnega sinusa. D - prikaz koronarnega sinusa s kontrastnim sredstvom po vstavitvi zmanjševalca pretoka (venografija).

pa s poškodbo žilne stene spodbuja sproščanje vnetnih posrednikov, ki pospešujejo endotelizacijo mrežaste strukture opornice (1, 58). Endotelizacija je nujni pogoj za hemodinamsko učinkovanje opornice, saj jekleni pletež sam po sebi ni neprepusten za kri, zato ne zagotavlja povečanja upora, zadostnega za retrogradni dvig tlaka (57). Zaradi tega se klinični učinek vstavljenih opornic ne pokaže takoj, temveč šele po približno šestih tednih (1). Za dinamiko endotelizacije opornice je pomembno, da se srednji, uporovni del ne dotika stene koronarnega sinusa in tako za razliko od distalnih koncev ne poškoduje endotelija, s tem pa tudi ne sproža signalnih kaskad za endotelizacijo. Posledično je spodbuda za rast

endotela v srednjem delu opornice zelo majhna, kar svetlino zmanjševalca pretoka varuje pred zaprtjem (57). Na koncu postopka vstavitve se ponovno opravi venografijo, s katero se izključi perforacijo, disekcijo in trombozo koronarnega sinusa. Bolnik bolnišnico zapusti v enem do dveh dneh (1). Še šest mesecev po posegu prejema dvotirno antiagregacijsko zaščito z acetylsalicilno kislino in s klopidogrelom nato pa je potrebno doživljenjsko jemanje acetylsalicilne kisline.

Možni zapleti postopka vstavitve opornice za zmanjševanje pretoka v koronarnem sinusu so: disekcija koronarnega sinusa zaradi premikov katetra ali žice (še posebej pri kanulaciji koronarnega sinusa), migra-

cija opornice z mesta vstavitve, tromboza koronarnega sinusa, MI zaradi poškodbe bližnje cirkumfleksne koronarne arterije ter klasični zapleti pri kanulaciji jugularne vene (58).

Dosedanje klinične raziskave vstavitve zmanjševalca pretoka skozi koronarni sinus

Prva raziskava vstavitve zmanjševalca pretoka skozi koronarni sinus je bila opravljena leta 2007 na vzorcu 15 bolnikov, ki so jih spremljali najprej šest mesecev in nato še tri leta po posegu (1). Ker je šlo za predklinično raziskavo faze I, je bil njen primarni cilj ugotovitev varnosti. V opazovanem obdobju noben od bolnikov ni doživel t. i. neugodnega srčnega dogodka, tj. smrti, MI, perforacije koronarnega sinusa, okluzije koronarnega sinusa ali drugih dogodkov, ki bi narekovali urgentno razširitev zmanjševalca pretoka skozi koronarni sinus. Poleg varnosti so preverjali tudi učinkovitost zdravljenja. Ugotovili so izboljšanje na lestvici CCS z začetne povprečne vrednosti 3,07 na končno 1,64 ($p < 0,0001$).

Podobne rezultate glede varnosti in subjektivno ocenjene učinkovitosti zmanjševalca pretoka so dale tudi nekatere druge raziskave na majhnih vzorcih bolnikov, opravljene v sklopu enega ali nekaj medicinskih centrov (59–61). Prednost raziskav, ki so sledile prvi, je pretežno poenotenje meril za oceno objektivne zmogljivosti bolnika ter objektivnega zmanjšanja obsega in/ali stopnje ishemije. Tako je raziskava Königsteina in sodelavcev na vzorcu 21 bolnikov ugotovila, da vstavitev zmanjševalca pretoka skozi koronarni sinus podaljša povprečno trajanje obremenitvenega testiranja za 120 sekund ($p = 0,05$) in izboljša indeks gibanja srčne stene, merjen med obremenitvijo (angl. *wall-motion index*), za 26,3% ($p = 0,046$).

Največja težava zgoraj omenjenih raziskav je subjektivnost ocene izboljšanja simptomov pri lestvici CCS, saj se učinek

placeba pojavlja pri številnih raziskavah OAP (1). Težava je tudi majhno število bolnikov. Učinku placeba pa so se poskušali izogniti v obsežnejši raziskavi COSIRA (Coronary Sinus Reducer for Treatment of Refractory Angina). Gre za randomizirano, dvojno slepo raziskavo, ki je zajemala bolnike z OAP, ki na lestvici CCS dosega stopnjo III ali IV. Pri 52 bolnikih opazovane skupine so vstavili zmanjševalec pretoka, 52 bolnikom kontrolne skupine pa so izvedli lažni poseg, natančno posnemajoč resničnega, a brez dejanske vstavitve zmanjševalca pretoka. Vstavitev je bila uspešna pri 50 od 52 bolnikov (96%), razlog neuspeha pri preostalih dveh bolnikih je bila za kateter neprehodna anatomija zaklopke koronarnega sinusa. Z raziskavo so ugotovili, da je po šestih mesecih od posega o izboljšanju za en ali več razredov na lestvici CCS poročalo 71% bolnikov opazovane in 42% kontrolne skupine ($p = 0,003$). O izboljšanju za dva ali več razredov pa 35% opazovane in 15% kontrolne skupine ($p = 0,02$). V obdobju šestih mesecev po posegu je v opazovani skupini en bolnik doživel MI. V kontrolni skupini so MI doživeli trije bolniki, eden pa je umrl zaradi večorganske odpovedi. Nezanemarljiv odstotek izboljšanja na lestvici CCS pri kontrolni skupini kaže na učinek placeba, razmeroma velika razlika med izboljšanjem stanja v opazovani in kontrolni skupini pa na dejstvo, da vstavitev opornice tudi objektivno učinkovito izboljša simptome AP (59).

Trenutno v Evropi poteka opazovalna raziskava, ki bo zajela do 400 bolnikov in namerava proučevati tudi njihovo petletno preživetje. V ZDA in Kanadi pa se pripravlja randomizirana, dvojno slepa raziskava COSIRA-II (22).

ZAKLJUČEK

Perkutana vstavitev zmanjševalca pretoka skozi koronarni sinus predstavlja eno izmed najnovejših tehnik interventne kardiologije. Epidemiološko neugodni trendi naraščanja

incidence OAP ter hudo okrnjena kakovost življenja, ki pesti bolnike s to boleznijo, kažejo na pomen iskanja dodatnih, uspešnejših metod zdravljenja. Upošteva var-

nost in objektivno dokazano učinkovitost nove perkutane metode, se zdi njena prihodnost svetla.

LITERATURA

- Banai S, Muvhar SB, Parikh KH, et al. Coronary sinus reducer stent for the treatment of chronic refractory angina pectoris. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49 (17): 1783-9.
- Jolicoeur EM, Cartier R, Henry TD, et al. Patients with coronary artery disease unsuitable for revascularization: definition, general principles and a classification. *Can J Cardiol.* 2012; 28 (Suppl 2): S50-S9.
- Mannheimer C, Camici P, Chester MR, et al. The problem of chronic refractory angina. *Eur Heart J.* 2002; 23 (5): 355-70.
- Yang EH, Barsness GW, Gersh BJ, et al. Current and future treatment strategies for refractory angina. *Mayo Clin Proc.* 2004; 79 (10): 1284-92.
- Henry TD, Satran D, Jolicoeur EM. Treatment of refractory angina in patients not suitable for revascularization. *Nat Rev Cardiol.* 2014; 11 (2): 78-95.
- Kim MC, Kini A, Sharma SK. Refractory angina pectoris: mechanism and therapeutic options. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39 (6): 923-34.
- Jacobshagen C, Maier LS. Pathophysiologie der chronischen Myokardischämie. *Herz.* 2013; 38 (4): 329-33.
- Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation.* 2005; 111 (25): 3481-8.
- DeJongste MJL, Tio RA, Foreman RD. Chronic therapeutically refractory angina pectoris. *Heart.* 2004; 90 (2): 225-30.
- Zuchi C, Tritto I, Ambrosio G. Angina pectoris in women: focus on microvascular disease. *Int J Cardiol.* 2013; 163 (2): 132-40.
- Khattari HN, Raphael MJ, Sharma B, et al. Left ventricular function in ischaemic heart disease: a review. *Postgrad Med J.* 1987; 54 (627): 16-25.
- Cokkinos DV, Krajcer Z, Leachman RD. Hypertrophic cardiomyopathy and associated coronary artery disease. *Tex Heart Inst J.* 1985; 12 (2): 147-51.
- Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, et al. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs. duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation.* 1977; 65 (5): 786-94.
- Stein PD, Sabbah HN, Marzilli M. Intramyocardial pressure and coronary extravascular resistance. *J Biomech Eng.* 1985; 107 (1): 46-50.
- Bunc M, Žižek B. Arterijska hipertenzija in koronarna bolezen. In: Matjaž Bunc, Iztok Gradecki, eds. 8. posvet o kronični bolezni srca z mednarodno udeležbo; 2013 Apr 20. Novo mesto, Slovenija: Društvo za izobraževanje in raziskovanje v medicini; 2013. p. 32-6.
- Algranati D, Kassab GS, Lanir Y. Why is subendocardium more vulnerable to ischemia? A new paradigm. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011; 300 (3): H1090-H1100.
- Merkus D, Vergoesen I, Hiramatsu O. Stenosis differentially affects subendocardial and subepicardial arterioles in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001; 280 (4): H1674-H82.
- Hoffman JL. Transmural myocardial perfusion. *Prog Cardiovasc Dis.* 1987; 29 (6): 429-64.
- Heusch G. Heart rate in the pathophysiology of coronary blood flow and myocardial ischaemia: benefit from selective bradycardic agents. *Br J Pharmacol.* 2008; 153 (8): 1589-601.
- Toyota E, Ogasawara Y, Hiramatsu O, et al. Dynamics of flow velocities in endocardial and epicardial coronary arterioles. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 288 (4): H1598-H603.

21. Kaufmann PA, Camici PG. Myocardial blood flow by PET: technical aspects and clinical applications. *J Nucl Med.* 2005; 46 (1): 75-88.
22. Konigstein M, Giannini F, Banai S. The reducer device in patients with angina pectoris: mechanisms, indications, and perspectives. *Eur Heart J.* 2017; 39 (11): 925-33.
23. Akira I, Hasebe N, Matsuhashi H, et al. Coronary sinus occlusion enhances coronary collateral flow and reduces subendocardial ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280 (3): H1361-H7.
24. Klein J, Chao S, Berman D, et al. Is 'silent' myocardial ischemia really as severe as symptomatic ischemia? The analytical effect of patient selection biases. *Circulation.* 1994; 89: 1958-66.
25. Conti CR. Re-thinking angina. *Clin Cardiol.* 2007; 30 (2 Suppl 1): 11-13.
26. Cohn PF, Fox KM. Silent myocardial ischemia. *Circulation.* 2003; 108 (10): 1263-77.
27. Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation.* 1976; 54 (3): 522-3.
28. Kones R. Recent advances in the management of chronic stable angina I: approach to the patient, diagnosis, pathophysiology, risk stratification, and gender disparities. *Vasc Health Risk Manag.* 2010; 6: 635-56.
29. Dagenais GR, Armstrong PW, Thérioux P, et al. Revisiting the Canadian Cardiovascular Society grading of stable angina pectoris after a quarter of a century of use. *Can J Cardiol.* 2002; 18 (9): 941-4.
30. Nesto RW, Kowalchuk GJ. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am J Cardiol.* 1987; 59 (7): 23C-30C.
31. Grise MA, Verma A. Treatment of refractory angina. *Ochsner J.* 2009; 9 (4): 220-6.
32. Mehta P. Aspirin in the prophylaxis of coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol.* 2002; 17 (5): 552-8.
33. Lim SY. Role of statins in coronary artery disease. *Chonnam Med J.* 2013; 49 (1): 1-6.
34. Strauss MH, Hall AS. Angiotensin receptor blockers do not reduce risk of myocardial infarction, cardiovascular death, or total mortality: further evidence for the ARB-MI paradox. *Circulation.* 2017; 135 (22): 2088-90.
35. Camm AJ, Manolis A, Ambrosio G, et al. Unresolved issues in the management of chronic stable angina. *Int J Cardiol.* 2015; 201: 200-7.
36. Sipahi I, Akay MH, Dagdelen S, et al. Coronary artery bypass grafting vs percutaneous coronary intervention on long-term mortality and morbidity in multivessel disease: meta-analysis of randomized clinical trials of the arterial grafting and stenting era. *JAMA Intern Med.* 2014; 174 (2): 223-30.
37. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet.* 2003; 361 (9351): 13-20.
38. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2005; 293 (23): 2908-17.
39. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007; 356 (15): 1503-16.
40. Shaw LJ, Berman DS, Maron J, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation.* 2008; 117 (10): 1283-91.
41. Iwasaki K. Myocardial ischemia is a key factor in the management of stable coronary artery disease. *World J Cardiol.* 2014; 6 (4): 130-9.
42. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, et al. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation.* 2003; 107 (23): 2900-7.
43. Moroi M, Yamashina A, Tsukamoto K, et al. Coronary revascularization does not decrease cardiac events in patients with stable ischemic heart disease but might do in those who showed moderate to severe ischemia. *Int J Cardiol.* 2012; 158 (2): 246-52.
44. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et al. The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention.* 2005; 1 (2): 219-27.
45. Nam CW, Mangiacapra F, Entjes R, et al. Functional SYNTAX score for risk assessment in multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58 (12): 1211-8.
46. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization. The task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2010; 31 (20): 2501-55.
47. Henry TD, Satran D, Hodges JS, et al. Long-term survival in patients with refractory angina. *Eur Heart J.* 2013; 34 (34): 2683-8.

48. Kobe V, Dekleva A, Lenart IF, et al. Anatomija: skripta za študente medicine. Obtočila, žleze z notranjim izločanjem. Ljubljana: Medicinska fakulteta v Ljubljani; 2009. p. 43.
49. Singh JP, Houser S, Heist EK, et al. The coronary venous anatomy: a segmental approach to aid cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46 (1): 68–74.
50. Ido A, Hasebe N, Matsuhashi H, et al. Coronary sinus occlusion enhances coronary collateral flow and reduces subendocardial ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001; 280: H1361–H67.
51. Sato M, Saito T, Mitsugi M, et al. Effects of cardiac contraction and coronary sinus pressure elevation on collateral flow. *Am J Physiol.* 1996; 271 (4 Pt 2): H1433–H40.
52. Rouleau JR, White M. Effects of coronary sinus pressure elevation on coronary blood flow distribution in dogs with normal preload. *Can J Physiol Pharmacol.* 1985; 63 (7): 787–97.
53. Mohl W, Glogar H, Mayr H, et al. Reduction of infarct size induced by pressure-controlled intermittent coronary sinus occlusion. *Am J Cardiol.* 1984; 53: 923–8.
54. Mohl W, Mina S, Milansinovic D, et al. Coronary sinus reducer stent. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008; 136 (5): 1390.
55. Beck CS, Leighninger DS. Scientific basis for the surgical treatment of coronary artery disease. *J Am Med Assoc.* 1955; 159 (13): 1264–71.
56. Matsuhashi H, Hasebe N, Kawamura Y. The effect of intermittent coronary sinus occlusion on coronary sinus pressure dynamics and coronary arterial flow. *Japanese Circulation Journal.* 1992; 56 (3): 272–85.
57. Königstein M, Verheye S, Jolicoeur EM, et al. Narrowing of the coronary sinus: a device-based therapy for persistent angina pectoris. *Cardiol Rev.* 2016; 24 (5): 238–43.
58. Giannini F, Aurelio A, Jabbour RJ, et al. The coronary sinus reducer: clinical evidence and technical aspects. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2017; 15 (1): 47–58.
59. Verheye S, Jolicœur M, Behan MW, et al. Efficacy of a device to narrow the coronary sinus in refractory angina. *N Engl J Med.* 2015; 372 (6): 519–27.
60. Abawi M, Nijhoff F, Stella PR, et al. Safety and efficacy of a device to narrow the coronary sinus for the treatment of refractory angina: a single-centre real-world experience. *Neth Heart J.* 2016; 24 (9): 544–51.
61. Königstein M, Meyten N, Verheye S, et al. Transcatheter treatment for refractory angina with the coronary sinus reducer. *EuroIntervention.* 2014; 9 (10): 1158–64.