

# Wpływ przezskórnej laserowej rewaskularyzacji mięśnia sercowego na dolegliwości dławicowe i tolerancję wysiłku pacjentów z oporną na leczenie dławicą piersiową — wyniki obserwacji odległej

## Influence of percutaneous myocardial laser revascularisation on severity of angina and exercise tolerance in patients with refractory angina pectoris — long-term follow-up results

Jarosław Trębacz<sup>1</sup>, Magdalena Kostkiewicz<sup>2</sup>, Piotr Podolec<sup>2</sup>, Mieczysław Pasowicz<sup>2</sup>,  
Paweł Rudziński<sup>3</sup>, Jerzy Sadowski<sup>3</sup>, Wiesława Tracz<sup>2</sup>, Jacek Dubiel<sup>4</sup>,  
Dariusz Dudek<sup>4</sup> i Krzysztof Żmudka<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zakład Hemodynamiki i Angiokardiografii; <sup>2</sup>Klinika Chorób Serca i Naczyń;

<sup>3</sup>Klinika Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii; <sup>4</sup>II Klinika Kardiologii Collegium Medicum  
Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

### Abstract

**Background:** *Percutaneous myocardial laser revascularisation (PMLR) has been developed for treatment of patients with refractory angina pectoris. This study was designed to evaluate long-term impact of PMLR on anginal symptoms and exercise tolerance.*

**Material and methods:** *Canadian Cardiovascular Society angina scoring and modified Bruce treadmill test have been used to follow 25 patients treated with PMLR after 1, 3, 6, 12 and 24 months after procedure.*

**Results:** *Significant decrease of mean CCS score from  $3.52 \pm 0.51$  before procedure to  $2.54 \pm 0.78$  ( $p < 0.0001$ ) after 1 month was observed. After 24 month mean CCS score was  $2.78 \pm 0.65$  and was still significantly lower than at baseline. Mean duration of treadmill test increased significantly from  $343 \pm 78$  s at baseline to  $511 \pm 131$  s after 1 month ( $p = 0.003$ ). In long-term follow-up significant decrease in mean duration of exercise test to  $408 \pm 194$  s was sustained (this value was still significantly higher than before procedure).*

**Conclusions:** *Patients with refractory angina pectoris treated with PMLR demonstrate significant long-term angina relief and improved exercise tolerance. (Folia Cardiol. 2004; 11: 91–100)*

**refractory angina pectoris, percutaneous myocardial laser revascularisation, long-term follow-up**

Adres do korespondencji: Dr hab. med. Krzysztof Żmudka

Zakład Hemodynamiki i Angiokardiografii CMUJ

Szpital im. Jana Pawła II

ul. Prądnicka 80, 30–202 Kraków

tel. (0 12) 614 35 01, faks (0 12) 614 30 47

e-mail: mczmudka@cyf-kr.edu.pl

Nadesłano: 30.12.2003 r. Przyjęto do druku: 8.01.2004 r.

Badanie finansowane ze środków Komitetu Badań Naukowych,  
nr projektu 4 P05B 099 19.

## Wstęp

Choroba niedokrwienna serca jest w krajach uprzemysłowionych najczęstszą przyczyną zgonów i inwalidztwa oraz strat ekonomicznych (większych niż spowodowane przez jakiegokolwiek inne schorzenie). Konieczne jest więc doskonalenie sposobów jej profilaktyki, rozpoznawania i leczenia [1]. Ograniczenia dostępnych metod leczniczych powodują, że istnieje wciąż grupa chorych z tzw. oporną na leczenie dławicą piersiową. Stanowią oni 2,3–5% pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, co w samych Stanach Zjednoczonych oznacza grupę 100–200 tysięcy chorych rocznie [2].

Duża liczba pacjentów z oporną dławicą piersiową oraz rosnące koszty ich leczenia są powodem poszukiwania możliwości bezpośredniej rewaskularyzacji niedokrwionego mięśnia sercowego [3]. W 1965 r. Sen i wsp. podjęli próbę nakłuwania mięśnia sercowego igłą, założywszy, że powstałe kanały staną się źródłem dodatkowego unaczynienia dla obszarów objętych niedokrwieniem [4]. Przezskłatkowa laserowa rewaskularyzacja mięśnia sercowego (TMLR, *transthoracal myocardial laser revascularisation*) po raz pierwszy opisali w 1982 roku Mirhoseini i wsp. [5]. W metodzie tej do wytworzenia pełnościennego kanału od powierzchni nasierdza do jamy lewej komory wykorzystywano energię lasera CO<sub>2</sub>. Wstępne oczekiwania, że kanały te będą bezpośrednim źródłem ukrwienia mięśnia sercowego również i w tym wypadku uległy zweryfikowaniu wobec doniesień o ich wczesnym zamykaniu się [6–8]. Obecnie pod uwagę brane są inne mechanizmy, takie jak odnerwienie [9], które hamowałoby tworzenie impulsów bólowych w obrębie mięśnia sercowego, angiogeneza [10], która na drodze tworzenia nowych naczyń poprawiałaby jego ukrwienie oraz efekt placebo. Wśród mechanizmów działania TMLR powszechnie uwzględnia się możliwość występowania efektu placebo. Poważną wadą TMLR jest konieczność otwarcia klatki piersiowej w celu uzyskania dostępu do powierzchni nasierdza.

Przezskórna laserowa rewaskularyzacja mięśnia sercowego (PMLR, *percutaneous myocardial laser revascularisation*) wykorzystuje laser *holmium/yttrium aluminium garnet* (Ho:YAG), którego energia może być przesyłana poprzez włókno światłowodowe do powierzchni wsierdza, aby na drodze fotoakustycznej doprowadzić do wytworzenia niepełnościennych kanałów w obrębie mięśnia sercowego [11–16]. Do zalet PMLR należą: mniejszy niż w metodzie chirurgicznej uraz okołozabiegowy, dotarcie do ściany tylnej oraz możliwość powtórzenia [17, 18].

Skuteczna i bezpieczna laserowa rewaskularyzacja wykonana drogą przezskórną została opisana po raz pierwszy przez Kima i wsp. w 1997 roku [12]. W ciągu kolejnych lat stwierdzono, że metodą tą uzyskuje się podobną poprawę tolerancji wysiłku jak dzięki TMLR [13, 16, 19]. Ważnym krokiem w pracach nad PMLR były badania z zastosowaniem ślepej próby przeprowadzone przez Leona i wsp., Stonea i wsp. oraz Salema i wsp. [20–22]. Wziąwszy pod uwagę sprzeczność ich wyników oraz okres obserwacji pozabiegowej ograniczony do 6 lub 12 miesięcy, uznano, że w celu ustalenia znaczenia PMLR w leczeniu pacjentów z oporną dławicą piersiową konieczne jest prowadzenie dalszych prac badawczych [23].

Celem pracy było określenie długoterminowego wpływu PMLR na dolegliwości dławicowe i tolerancję wysiłku pacjentów z oporną na leczenie dławicą piersiową.

## Material i metody

### Grupa badana

Kryteria kwalifikujące do zabiegu PMLR i kryteria dyskwalifikujące były zgodne ze stosowanymi w poprzednich próbach klinicznych [11–14, 19–22] (tab. 1). Chorzy poddani PMLR zgłaszali objawy stabilnej dławicy piersiowej III lub IV stopnia według klasyfikacji Kanadyjskiego Towarzystwa Chorób Serca i Naczyń (CCS, *Canadian Cardiovascular Society*) [24], pomimo stosowania co najmniej dwóch leków przeciwdławicowych w maksymalnych tolerowanych dawkach [25]. Chorzy nie zostali zakwalifikowani do pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG, *coronary artery bypass grafting*) i angioplastyki wieńcowej (PTCA, *percutaneous transluminal coronary angioplasty*), stwierdzono u nich frakcję wyrzutową lewej komory większą niż 30% oraz grubość mięśnia sercowego w rozkurczu w miejscach planowanej rewaskularyzacji równą co najmniej 8 mm. Miejsce planowej rewaskularyzacji zdefiniowano jako region ze stwierdzonym w scyntygrafii perfuzyjnej przejściowym wysiłkowym ubytkiem gromadzenia technetu 99m sestamibi, który nie mógł być zrewaskularyzowany poprzez CABG lub PTCA. Kryteriami dyskwalifikacji było zwężenie zastawki aortalnej z powierzchnią światła poniżej 1,5 cm<sup>2</sup>, brak możliwości uzyskania dostępu tętniczego poprzez nakłucie tętnicy udowej, obecność skrzepliny w świetle lewej komory oraz zawał serca w okresie ostatnich 3 miesięcy. Pacjentów diagnozowano w okresie przedzabiegowym oraz w trakcie kontroli po 1, 3, 6, 12 i 24 miesiącach od zabiegu. Na ocenę kliniczną składał się wywiad, badanie przedmiotowe i elektrokardiograficzna pró-

**Tabela 1.** Kryteria kwalifikacji do zabiegu przezskórnej laserowej rewaskularyzacji (PMLR)**Table 1.** Percutaneous myocardial laser revascularisation (PMLR) inclusion and exclusion criteria

Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Stabilne dolegliwości dławicowe III lub IV klasy wg CCS	Zwężenie zastawki aortalnej z powierzchnią światła poniżej 1,5 cm <sup>2</sup>
Wielolekowa terapia przeciwdławicowa w maksymalnych tolerowanych dawkach	Skrzeplina w świetle lewej komory
Niekwalifikowanie do PTCA i CABG	Brak dostępu tętniczego poprzez tętnicę udową
Potwierdzona żywotność mięśnia sercowego w obszarach docelowych dla PMLR	Zmiana leczenia przeciwdławicowego w okresie ostatnich 3 tygodni
Frakcja wyrzutowa lewej komory powyżej 30%	Zawał serca w czasie ostatnich 3 miesięcy
Grubość mięśnia sercowego w obszarach docelowych dla PMLR powyżej 8 mm	Niestabilna dławica piersiowa wymagająca podawania nitrogliceryny <i>i.v.</i>
Wyrażona świadoma zgoda na udział w badaniu	Groźne komorowe zaburzenia rytmu serca w wywiadzie

ba wysiłkowa. Podstawowym elementem wywiadu było określenie stopnia nasilenia dolegliwości dławicowych w skali CCS. Zwrócono szczególną uwagę na czynniki ryzyka choroby wieńcowej, przebyte zawały serca i zabiegi rewaskularyzacji oraz stosowane leki przeciwdławicowe.

Elektrokardiograficzną próbę wysiłkową według zmodyfikowanego protokołu Bruce'a [26] przeprowadzono w okresie przedzabiegowym oraz w trakcie kontroli po 1, 3, 6, 12 i 24 miesiącach od zabiegu. Oceniano czas trwania testu wysiłkowego, wyrażony w sekundach, oraz obciążenie, przy którym test przerywano, wyrażone w MET. Próba wysiłkowa przerywana była po wystąpieniu typowego bólu dławicowego lub wystąpieniu istotnych obniżek odcinka ST [26].

### Analiza statystyczna

Ze względu na liczebność grupy badanej do analizy wykorzystano testy nieparametryczne. W analizie wpływu PMLR na długość trwania testu wysiłkowego użyto testu Wilcoxon dla prób powiązanych. Do porównania wykorzystano parametry sprzed zabiegu jako dane wyjściowe oraz dane z poszczególnych testów po zabiegu. Porównywano również dane wyjściowe i średni czas trwania testu po zabiegu. W celu sprawdzenia całościowego wpływu na wydolność wysiłkową pacjenta użyto nieparametrycznej analizy wariancji jako odpowiednika parametrycznych testów: testu t-Studenta oraz ANOVA. Testem Wilcoxon porównywano istotność różnicy między dwoma próbkami, natomiast za pomocą analizy wariancji określono istotność różnicy pomiędzy kilkoma próbkami. Do analizy dolegliwości dławicowych, określanych według klasyfikacji CCS, użyto testu  $\chi^2$  zarówno dla

porównań między poszczególnymi próbami, jak i analizy wszystkich prób. Jako poziom istotności przyjęto 95%.

### Protokół zabiegu PMLR

Zabieg PMLR przeprowadzono po podpisaniu przez pacjenta formularza świadomej zgody, którego treść zaaprobowala Komisja Bioetyczna Uniwersytetu Jagiellońskiego. Źródłem energii laserowej był laser Holmium: YAG Eclipse 2000, przedstawiony na rycinie 1. Dostęp tętniczy uzyskiwano poprzez

**Rycina 1.** Źródło światła laserowego Eclipse 2000**Figure 1.** Source of laser beam — Eclipse 2000

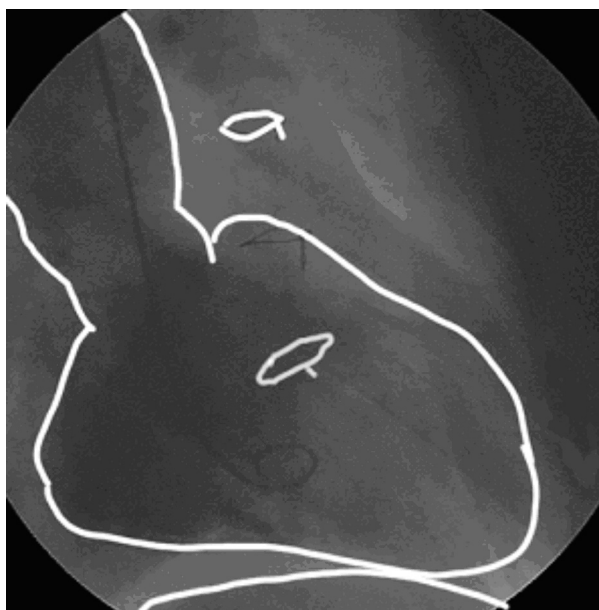
nakłucie tętnicy udowej techniką Seldingera w znieczuleniu miejscowym, po podaniu pacjentowi diazepamowi *i.v.* w dawce 5 mg. Dostęp do światła lewej komory uzyskiwano, przechodząc wstecznie przez zastawkę aortalną cewnikiem diagnostycznym typu pig-tail 6F. Następnie wykonywano wentrykulografię lewostronną w dwóch przeciwstawnych projekcjach. Obrys światła lewej komory w rozkurczu oraz charakterystyczne punkty orientacyjne, takie jak brzegi kostne i metalowe szwy mostka, zaznaczano na przezroczystej folii umieszczonej na ekranach systemu rentgenowskiego. Uzyskany obraz wykorzystywano jako podstawę do kontrolowania położenia końcówki cewnika prowadzącego oraz w celu dokumentacji miejsc wykonywania kanałów. Sposób oznaczania anatomicznych elementów orientacyjnych oraz obrysu światła lewej komory przedstawiono na rycinie 2. Położenie końcówki włókna laserowego zaznaczano przy każdym wytworzeniu kanału w dwóch przeciwstawnych projekcjach, co pozwalało na uniknięcie powtarzania działania lasera w tym samym punkcie oraz rozmieszczanie kanałów laserowych z gęstością 1 kanału na 1 cm<sup>2</sup>. Każdy kanał wytwarzano serią 3 impulsów o energii 0,7 J, w trakcie której ręcznie wysuwano włókna laserowe o 3 mm, co ilustruje rycina 3. Po zakończeniu zabiegu wykonywano kontrolną wentrykulografię w dwóch projekcjach. Bezpośrednio po przewiezieniu na oddział intensywnej opieki kardiologicznej przeprowadzano badanie echokardiograficzne

w celu wykluczenia perforacji ściany lewej komory. Przy niepowikłanym przebiegu zabiegu pacjentów wypisywano do domu po dwóch dobach obserwacji.

## Wyniki

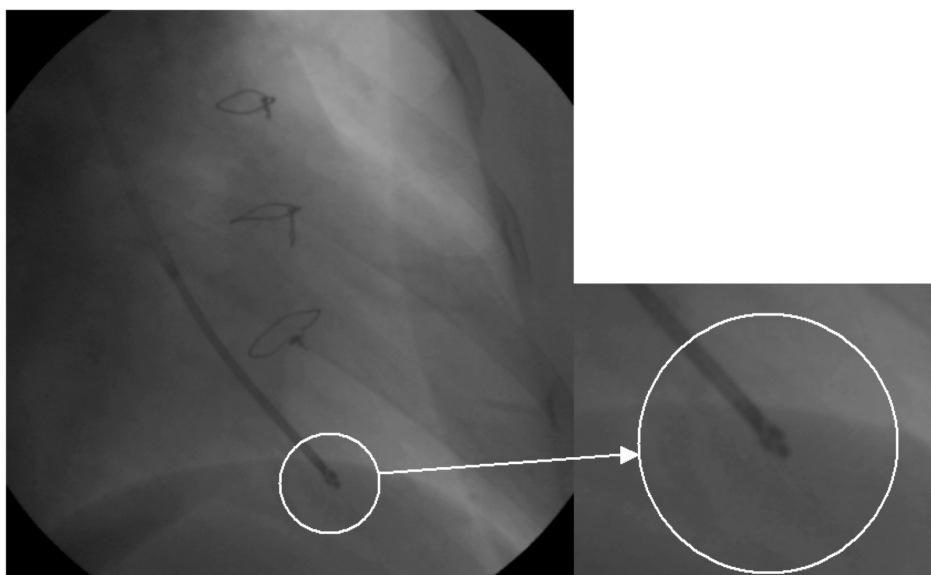
W okresie od listopada 1999 r. do czerwca 2003 r. zabieg przezskórnej laserowej rewaskularyzacji wykonano u 25 pacjentów. Klinikzną i demograficzną charakterystykę tej grupy chorych przedstawiono w tabeli 2.

Skuteczność bezpośrednią zabiegu określono jako wykonanie zamierzonej liczby kanałów w wyznaczonym rejonie mięśnia sercowego i osiągnięto ją u 24 pacjentów (96%) grupy badanej. U 1 chorego zabieg przerwano przed wykonaniem zaplanowanej liczby kanałów laserowych ze względu na wystąpienie objawów perforacji mięśnia lewej komory. U 11 pacjentów (44%) rewaskularyzacji poddano pojedynczy segment lewej komory. U 10 osób (40%) była to ściana dolna, u 1 pacjenta (4%) — ściana przednia. U pozostałych chorych rejonem docelowym była ściana przednio-boczna oraz dolno-boczna w odpowiednio 2 (8%) i 12 (48%) przypadkach. W obrębie rejonu docelowego wykonano średnio  $12,8 \pm 4,6$  kanałów laserowych (8–22 kanałów, śr. 14). Średni czas trwania zabiegu wyniósł  $46 \pm 25$  minut (30–96 min, śr. 51 min). Czas trwania hospitalizacji pozabiegowej wyniósł  $6 \pm 5,8$  dni (2–25 dni, śr. 6,4).



**Rycina 2.** Wentrykulografia lewostronna w projekcji RAO i LAO wraz z zaznaczonymi elementami anatomicznej orientacji

**Figure 2.** RAO and LAO left-ventricular study with anatomical landmarks



**Rycina 3.** Cewnik prowadzący zestawu laserowego w świetle lewej komory, widoczne wysunięcie włókna laserowego w trakcie tworzenia kanału w zakresie ściany dolnej

**Figure 3.** Guiding catheter of PMLR device positioned in left ventricle with optical fibre pushed-out during creation of laser channel in the region of interior wall

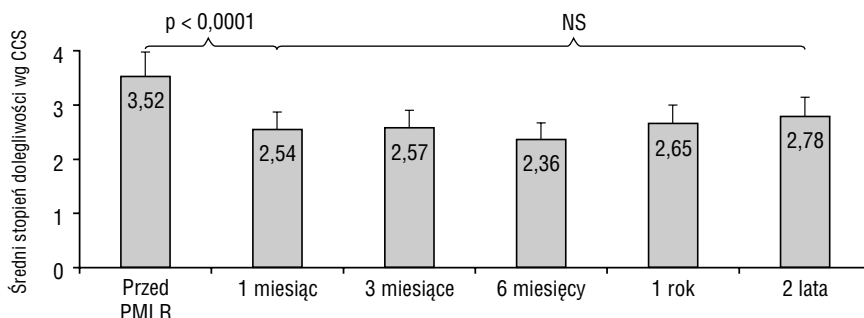
**Tabela 2.** Kliniczna i demograficzna charakterystyka badanej grupy pacjentów

**Table 2.** Baseline clinical and demographic characteristics of patients enrolled

Wiek	46–74 lat (śr. 62 lata)
Płeć	19 mężczyzn i 6 kobiet
Klasa III wg CCS	12 (48%)
Klasa IV wg CCS	13 (52%)
Zawał serca w wywiadzie	22 (88%)
Przebyte zabiegi revascularizacji:	
pomostowanie aortalno-wieńcowe	23 (92%)
przełskórna angioplastyka wieńcowa	16 (64%)
Czynniki ryzyka choroby wieńcowej:	
nadciśnienie tętnicze	19 (76%)
cukrzyca typu 2	11 (44%)
palenie tytoniu w przeszłości	14 (56%)
zaburzenia lipidowe	21 (84%)
Stosowanie leków przeciwdławicowych:	
nitrat o przedłużonym działaniu	25 (100%)
nitrat krótkodziałający doraźnie	25 (100%)
lek $\beta$ -adrenolityczy	24 (96%)
antagonista wapnia	23 (92%)

Do grudnia 2003 roku kontrola pozabiegowa po 1, 3, 6, 12 i 24 miesiącach objęła odpowiednio 24, 23, 22, 20 i 18 pacjentów. W okresie 30-dniowej obserwacji zmarł 74-letni mężczyzna. Wyjściową przyczyną śmierci było zapalenie płuc. W 3-letniej obserwacji zmarło 5 pacjentów, czyli 20% badanej grupy. Udar mózgu był przyczyną śmierci 67-letniego mężczyzny 6 miesięcy po zabiegu. Rok po zabiegu zmarł 75-letni mężczyzna, u którego rozpoznano rozwarstwienie aorty wstępującej. Kolejny zgon zanotowano u 64-letniego mężczyzny 2 lata po zabiegu, w kilka miesięcy od rozpoznania raka drobnokomórkowego płuc. Jedyny zgon z przyczyn sercowych zanotowano u 74-letniej kobiety, która przeżyła zawał serca 2 lata po PMLR. Narastanie dolegliwości dławicowych było powodem wykonania kontrolnego badania koronarograficznego u 3 pacjentów. U 2 z nich nie zaobserwowano postępu miażdżycy w tętnicach wieńcowych, natomiast u jednego wykonano zabieg terapeutycznej angiogenezy. U trzeciej pacjentki po 2 latach od PMLR stwierdzono zamknięcie pomostu żylnego do prawej tętnicy wieńcowej oraz zwężenie *de novo* w zakresie gałęzi okalającej lewą tętnicę wieńcową, które poddano skutecznemu zabiegowi angioplastyki z wszczepieniem stentu.

Poziom dolegliwości dławicowych obniżył się znacząco z  $3,52 \pm 0,51$  do  $2,54 \pm 0,78$  według CCS ( $p < 0,0001$ ) po 1 miesiącu od PMLR. Wartość średnia natężenia dolegliwości dławicowych



Rycina 4. Średnie wartości natężenia dolegliwości dławicowych według CCS w obserwacji odległej

Figure 4. Mean CCS angina scores at baseline and during follow-up

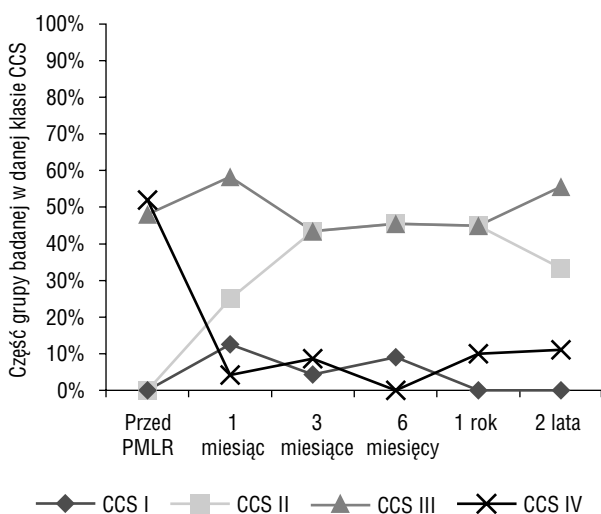
nie ulegała następnie istotnej zmianie w 3 i 6 miesiącu i wyniosła odpowiednio  $2,57 \pm 0,73$  i  $2,36 \pm 0,66$ . Po 1 roku i 2 latach dolegliwości dławicowe były nadal istotnie mniejsze niż przed zabiegiem, a oceniane w skali CCS wyniosły odpowiednio  $2,65 \pm 0,67$  i  $2,78 \pm 0,65$  ( $p = 0,001$ ) (ryc. 4). Pacjenci z dolegliwościami III i IV stopnia według CCS stanowili przed zabiegiem odpowiednio 48% i 52% badanej grupy. Po 1 miesiącu już tylko 1 chory, czyli 4% grupy, zgłaszał dolegliwości IV stopnia, pozostali informowali o dolegliwościach III, II i I stopnia (odpowiednio 58%, 25% i 13% chorych). Po 2 latach obserwacji pacjenci z bólami IV, III i II stopnia według CCS stanowili odpowiednio 11%, 56% i 33% grupy. Powyższe obserwacje, jak również odpowiednie dane dotyczące kontroli po 3, 6 i 12 miesiącach, przedstawiono na rycinie 5. Wyniki analizy istotności obserwowanych różnic w rozkładzie

dolegliwości dławicowych, ocenianych w skali CCS, umieszczono w tabeli 3.

Średni czas trwania testu wysiłkowego według zmodyfikowanego protokołu Bruce'a wydłużył się istotnie z  $343 \pm 115$  s przed zabiegiem do  $511 \pm 172$  s ( $p = 0,0003$ ) podczas kontroli po 1 miesiącu od PMLR. Mimo że ulegał on następnie istotnemu skróceniu w obserwacji rocznej i 2-letniej, kiedy to wyniósł odpowiednio  $495 \pm 95$  s i  $480 \pm 194$  s, to nadal był istotnie dłuższy niż przed zabiegiem (ryc. 6). Wyniki analizy istotności obserwowanych różnic w czasie trwania testu wysiłkowego przedstawiono w tabeli 4.

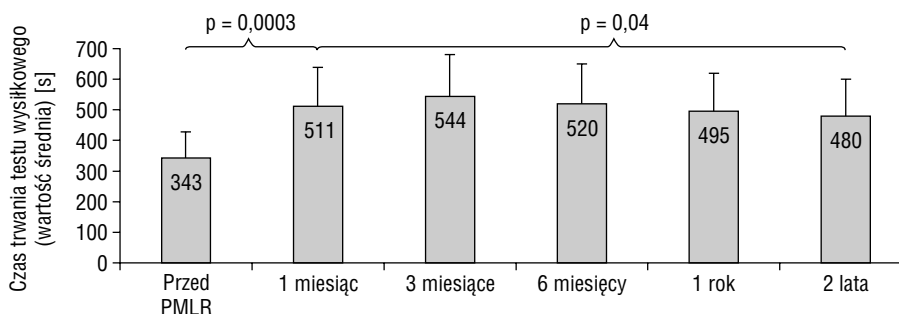
## Dyskusja

Złożoność i znaczenie problemu klinicznego, jakim jest oporna na leczenie choroba niedokrwien-na serca, uzasadnia potrzebę poszukiwania nowych metod rewaskularyzacji mięśnia sercowego. Stawiając sobie za cel ocenę długoterminowych efektów PMLR, autorzy postanowili zanalizować jej wpływ na nasilenie dolegliwości dławicowych i tolerancję wysiłku. Podstawowym warunkiem przy kwalifikacji pacjentów do zabiegu PMLR było występowanie opornych na leczenie farmakologiczne dolegliwości dławicowych przy małym wysiłku lub w spoczynku (stopień III lub IV wg CCS). W badanej grupie zaobserwowano istotne zmniejszenie poziomu dolegliwości dławicowych, ocenianych w skali CCS. Efekt zabiegu utrzymywał się podczas 24-miesięcznej obserwacji, z tendencją do nasilania się dolegliwości pod koniec obserwacji. Rezultaty te, zgodne z danymi z piśmiennictwa [12, 15–19, 21, 27], są cenne, ponieważ wskazują na odległe utrzymywanie się wyniku PMLR, a także ze względu na brak podobnej analizy w piśmiennictwie. Najdłuższy okres obserwacji poziomu dolegliwości dławicowych u pacjentów poddanych PMLR wyniósł 12 miesięcy [19]. Wyniki obserwacji wieloletnich do-



Rycina 5. Procentowy rozkład dolegliwości dławicowych ocenianych w skali CCS w obserwacji odległej

Figure 5. Percentage distribution of CCS angina scores, follow-up results



**Rycina 6.** Średni czas trwania testu wysiłkowego według zmodyfikowanego protokołu Bruce'a w obserwacji odległej  
**Figure 6.** Mean duration of exercise test, long-term follow-up results

**Tabela 3.** Wartości „p” dla porównania istotności obserwowanych różnic w rozkładzie klas dolegliwości dławicowych według CCS

**Table 3.** P values for statistical significance of changes in mean CCS score

Porównywane okresy obserwacji	Przed PMLR	1 miesiąc	3 miesiące	6 miesięcy	1 rok	2 lata
<b>Przed PMLR</b>	X	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,001
<b>1 miesiąc</b>	< 0,0001	X	0,395	0,426	0,196	0,361
<b>3 miesiące</b>	< 0,0001	0,395	X	0,51	0,825	0,703
<b>6 miesięcy</b>	< 0,0001	0,426	0,51	X	0,259	0,2
<b>1 rok</b>	< 0,0001	0,196	0,825	0,259	X	0,76
<b>2 lata</b>	0,001	0,361	0,703	0,2	0,76	X

PMLR (*percutaneous myocardial laser revascularisation*) — przezskórna laserowa rewaskularyzacja mięśnia sercowego

**Tabela 4.** Wartości „p” dla porównania istotności obserwowanych różnic w czasie trwania testu wysiłkowego

**Table 4.** P values for statistical significance of changes in duration of exercise test

Porównywany okres obserwacji	Przed PMLR	1 miesiąc	3 miesiące	6 miesięcy	1 rok	2 lata
<b>Przed PMLR</b>	X	0,0003	0,0002	0,0003	0,0006	0,0023
<b>1 miesiąc</b>	0,0003	X	0,0111	0,2861	0,1913	0,0418
<b>3 miesiące</b>	0,0002	0,0111	X	0,1030	0,0139	0,0070
<b>6 miesięcy</b>	0,0003	0,2861	0,1030	X	0,0009	0,0016
<b>1 rok</b>	0,0006	0,1913	0,0139	0,0009	X	0,0328
<b>2 lata</b>	0,0023	0,0418	0,0070	0,0016	0,0328	X

PMLR (*percutaneous myocardial laser revascularisation*) — przezskórna laserowa rewaskularyzacja mięśnia sercowego

stępne są jedynie dla chirurgicznej rewaskularyzacji mięśnia sercowego z zastosowaniem lasera CO<sub>2</sub> i nie są jednoznaczne. Horwath i wsp. [28] opisali utrzymywanie się istotnego zmniejszenia poziomu dolegliwości dławicowych po zabiegu w obserwacji 5-letniej. W analizie tej średni poziom dolegliwości dławicowych zmniejszył się z  $3,7 \pm 0,4$  przed zabiegiem do  $1,5 \pm 1,1$  po 1 roku i utrzymał się na poziomie  $1,6 \pm 1,1$  w obserwacji 5-letniej. Nägele

i wsp. [29] przeprowadzili analizę wyników obserwacji 3-letniej i tak jak Horwath i wsp. stwierdzili istotne zmniejszenie średnich dolegliwości w obserwacji od 3 miesięcy do 3 lat. Wartość średnia ocenianego w skali CCS poziomu dolegliwości dławicowych zmniejszyła się z  $3,31 \pm 0,51$  przed zabiegiem do  $1,84 \pm 0,77$  po 3 miesiącach. Odmienną obserwacją było późniejsze istotne nasilenie się dolegliwości dławicowych w obserwacji rocznej oraz

2- i 3-letniej do odpowiednio  $2,26 \pm 0,99$ ,  $2,47 \pm 1,11$  i  $2,58 \pm 0,9$ . Warto podkreślić, że dolegliwości dławicowe po 3 latach były nadal istotnie mniej nasilone niż przed zabiegiem. Za jedną z przyczyn stopniowego narastania dławicy uznaje się postęp miażdżycy. W badanej przez autorów grupie pacjentów potwierdza to przypadek chorej, u której w badaniu angiograficznym po 2 latach od PMLR stwierdzono zamknięcie pomostu żylnego do prawej tętnicy wieńcowej oraz zwężenie *de novo* w zakresie gałęzi okalającej lewej tętnicy wieńcowej. Kolejnym dowodem na istnienie tego zjawiska jest zgon 74-letniej pacjentki po 24 miesiącach od PMLR, spowodowany zawałem serca. Wobec braku grupy kontrolnej w niniejszym badaniu nie można wykluczyć, że za stopniowe narastanie dolegliwości dławicowych po PMLR odpowiedzialne jest zanikanie efektu placebo. Wpływ efektu placebo na obserwowane po PMLR zmniejszanie się dolegliwości dławicowych starano się ocenić w badaniu z zastosowaniem ślepej próby. Osiągnęli to Stone i wsp. [21] poprzez zakładanie pacjentom nieprzejrzytych gogli, stosowanie silnej sedacji i wykonywanie u każdego z nich próby przezskórno-udrożnienia zamkniętej tętnicy wieńcowej. Leon i wsp. [20] uzyskali skuteczne zaślepienie próby poprzez wykonywanie przed PMLR mapowania elektromechanicznego lewej komory serca i zastosowanie urządzenia imitującego dźwięki, powstające w trakcie pracy lasera. W obydwu badaniach istotne zmniejszenie dolegliwości dławicowych zanotowano zarówno w grupie PMLR, jak i w grupie placebo, bez istotnych różnic pomiędzy grupami. Natomiast Salem i wsp. [22] przeciwnie — w randomizowanym, przeprowadzonym metodą ślepej próby badaniu BELIEF wykazali istotne zmniejszenie dolegliwości dławicowych w grupie PMLR w porównaniu z obserwowanym w grupie placebo.

Podstawowym parametrem, którym posłużyli autorzy niniejszego badania w celu oceny wpływu PMLR na tolerancję wysiłku, był czas trwania testu wysiłkowego. Obserwowano jego istotne wydłużenie z  $343 \pm 78$  s przed zabiegiem do  $511 \pm 131$  s

po 1 miesiącu. W dalszej obserwacji średni czas trwania testu wysiłkowego pozostawał istotnie dłuższy niż przed zabiegiem, z tendencją do stopniowego skracania, co jest zgodne z wynikami randomizowanego badania PACIFIC [19], w którym potwierdzono utrzymywanie się istotnego wydłużenia czasu trwania testu wysiłkowego do 1 roku od PMLR. Próbie odpowiedzi na pytanie, czy poprawa tolerancji wysiłku nie jest wynikiem działania efektu placebo, podjęto w trzech randomizowanych badaniach z zastosowaniem ślepej próby. W badaniach prowadzonych przez Stone'a i wsp. [21] oraz Leona i wsp. [20] czas trwania testu wysiłkowego wydłużył się istotnie zarówno w grupie PMLR, jak i w grupie placebo, bez istotnych różnic między grupami. W badaniu Salema i wsp. [23] zarówno w grupie PMLR, jak i w grupie placebo nie obserwowano istotnego wydłużenia czasu trwania testu wysiłkowego po PMLR.

Ograniczeniem niniejszego badania jest liczebność grupy, która była powodem braku istotności różnic w zakresie części badanych parametrów. Brak randomizacji, grupy kontrolnej oraz ślepej próby nie pozwolił na wyeliminowanie wpływu efektu placebo oraz wywołał subiektywności oceny takich zmiennych, jak dolegliwości dławicowe, czas trwania testu wysiłkowego oraz parametry oceny psychologicznej. Niniejsze badanie nie dostarczyło nowych informacji na temat mechanizmów działania laserowej rewaskularyzacji.

## Wnioski

1. U pacjentów z oporną postacią dławicy piersiowej poddanych zabiegowi przezskórnej laserowej rewaskularyzacji mięśnia sercowego obserwuje się długoterminowe złagodzenie dolegliwości dławicowych oraz poprawę tolerancji wysiłku.
2. Ostateczne potwierdzenie roli przezskórnej laserowej rewaskularyzacji w leczeniu chorych z oporną dławicą piersiową wymaga przeprowadzenia prospektywnego, kontrolowanego badania klinicznego, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, obejmującego dużą grupę pacjentów.

## Streszczenie

**Wstęp:** Jedną z metod leczniczych pacjentów z oporną postacią dławicy piersiowej jest przezskórna laserowa rewaskularyzacja mięśnia sercowego (PMLR). Celem pracy była ocena odległego wpływu tego zabiegu na dolegliwości dławicowe i tolerancję wysiłku.

**Materiał i metody:** U 25 pacjentów poddanych PMLR oceniono dolegliwości dławicowe według skali CCS oraz mierzono czas trwania próby wysiłkowej według zmodyfikowanego protokołu Bruce'a. Oceny dokonywano po 1, 3, 6, 12 i 24 miesiącach od zabiegu.



**Wyniki:** Obserwowano znamienne obniżenie średniego poziomu dolegliwości dławicowych z  $3,52 \pm 0,51$  do  $2,54 \pm 0,78$  według klasyfikacji CCS ( $p < 0,0001$ ) po 1 miesiącu od PMLR. Po 2 latach wartość ta wyniosła  $2,78 \pm 0,65$  i była nadal znamienne mniejsza niż przed zabiegiem. Czas trwania testu wysiłkowego wydłużył się znamienne z  $343 \pm 78$  s do  $511 \pm 131$  s po 1 miesiącu ( $p = 0,003$ ). W dalszej obserwacji zanotowano istotne skracanie się czasu trwania testu wysiłkowego. Po 2 latach wartość ta była jednak nadal znamienne większa niż przed zabiegiem i wynosiła  $408 \pm 194$  s.

**Wnioski:** U pacjentów z oporną postacią dławicy piersiowej, poddanych zabiegowi PMLR, obserwuje się długoterminowe zmniejszenie poziomu dolegliwości dławicowych oraz poprawę tolerancji wysiłku. (Folia Cardiol. 2004; 11: 91–100)

**oporna na leczenie dławica piersiowa, przezskórna laserowa rewaskularyzacja mięśnia sercowego, wyniki odległe**

### Piśmiennictwo

- Gersh B.J., Braunwald E., Rutherford J.D. Chronic coronary artery disease. W: Braunwald E. red. Heart disease. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1997; 1289–1290.
- Mukherjee D., Bhatt D.L., Roe M.T., Patel V., Ellis S.G. Direct myocardial revascularisation and angiogenesis — how many patients might be eligible? Am. J. Cardiol. 1999; 84: 598–600.
- Mirhoseini M., Shelgikar S., Cayton M.M. New concepts in revascularisation of the myocardium. Ann. Thorac. Surg. 1988; 45: 415–420.
- Sen P.K., Daulatram J., Kinare S.G., Udwardia T.E., Parulkar G.B. Further studies in multiple transmyocardial acupuncture as a method of myocardial revascularization. Surgery 1968; 64: 861–870.
- Mirhoseini M., Cayton M. Revascularisation of the heart by laser. J. Microsurg. 1981; 2: 253–260.
- Burkhoff D., Fisher P.E., Apfelbaum M., Kohmoto T., DeRosa C.M., Smith C.R. Histologic appearance of transmyocardial laser channels after 4<sup>1/2</sup> weeks. Ann. Thorac. Surg. 1996; 61: 1532–1534.
- Gassler N., Wintzer H.O., Stubbe H.M., Wullbrand A., Helmchen U. Transmyocardial laser revascularisation. Histological features in human nonresponder myocardium. Circulation 1997; 95: 371–375.
- Kohmoto T., Fisher P.E., Gu A. i wsp. Physiology, histology and 2-week morphology of acute transmyocardial channels made with a CO<sub>2</sub> laser. Ann. Thorac. Surg. 1997; 63: 1275–1283.
- Kwong K.F., Kanellopoulos G.K., Nickols J.C. i wsp. Transmyocardial laser treatment denervates canine myocardium. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1997; 114: 883–889.
- Yamamoto N., Kohmoto T., Gu A., DeRosa C., Smith C.R., Burkhoff D. Angiogenesis is enhanced in ischaemic canine myocardium by transmyocardial laser revascularisation. J. Am. Coll. Cardiol. 1998; 31: 1426–1433.
- Kim C.B., Kesten R., Javier M. i wsp. Percutaneous method of laser transmyocardial revascularisation. Cathet. Cardiovasc. Diagn. 1997; 40: 223–228.
- Oesterle S.N., Reifart N.J., Meier B., Lauer B., Schuler G.C. Initial results of laser-based percutaneous myocardial revascularization for angina pectoris. Am. J. Cardiol. 1998; 82: 659–662.
- Diegeler A., Schneider J., Lauer B., Mohr F.W., Kluge R. Transmyocardial laser revascularisation using the holmium: YAG laser for treatment of end-stage coronary artery disease. Eur. J. Cardiovasc. Surg. 1998; 13: 392–397.
- Mirhoseini M., Cayton M.M., Shelgikar S., Fisher J.C. Laser myocardial revascularisation. Lasers Surg. Med. 1986; 6: 459–461.
- Lauer B., Junghans U., Stahl F., Kluge R., Oesterle S.N., Schuler G. Catheter based percutaneous myocardial laser revascularisation in patients with end-stage coronary artery disease. J. Am. Coll. Cardiol. 1999; 34: 1663–1670.
- Shaw F.A., Domanski M.J., Kaul U. i wsp. Procedural results and early clinical outcome of percutaneous transluminal myocardial revascularisation. Am. J. Cardiol. 1999; 83: 498–501.
- Kornowski R., Hong M.K., Leon M.B. Current perspectives on direct myocardial revascularisation. Am. J. Cardiol. 1998; 81: 44E–48E.
- Kornowski R., Bhargava B., Leon M.B. Percutaneous transmyocardial laser revascularisation: an overview. Cathet. Cardiovasc. Intervent. 1999; 47: 354–359.
- Oesterle S.N., Sanborn T.A., Ali N. i wsp. Percutaneous transmyocardial laser revascularisation for se-

- vere angina: the PACIFIC randomized trial: Potential Class Improvement From Intramyocardial Channels. *Lancet* 2000; 356: 1705–1710.
20. Leon M.B. DIRECT, DMR In Regeneration of Endomyocardial Channels Trial. Late-Breaking Trials, Transcatheter Cardiovascular Therapeutics, 19.10.2000, Washington D.C.
  21. Stone G.W., Teirstein P.S., Rubenstein R. i wsp. A prospective, multicenter, randomized trial of percutaneous transmyocardial laser revascularisation in patients with nonrecanalizable chronic total occlusions. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 1581–1587.
  22. Salem M., Rotevatn S., Stavnes S. i wsp. Blinded evaluation of laser intervention electively for angina pectoris. *Circulation* 2001; 104 (supl. II): II-144.
  23. Saririan M., Eisenberg M.J. Myocardial laser revascularisation for the treatment of end-stage coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 173–183.
  24. Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976; 54: 522–523.
  25. Sadowski Z., Budaj A., Dłużniewski M. i wsp. Choroba niedokrwienne serca. Standardy Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiolog. Pol.* 1997; 46: 5–18.
  26. Fletcher G.F., Balady G., Froelicher V.F., Hartley L.H., Haskell W.L., Pollock M.L. Exercise standards. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association Writing Group. *Circulation* 1995; 91: 580–615.
  27. Kornowski R., Hong M.K., Haudenschild C., Kim W.H., Leon M.B. Feasibility and safety of percutaneous direct myocardial revascularisation using Biosense system in porcine hearts. *Coron. Art. Dis.* 1998; 9: 535–540.
  28. Horvath K.A., Aranki S.F., Cohn L.H. i wsp. Sustained angina relief 5 years after transmyocardial laser revascularisation with a CO<sub>2</sub> laser. *Circulation* 2001; 104: 81–84.
  29. Nägele H., Stubbe H.M., Nienaber C., Rödiger W. Results of transmyocardial laser revascularisation in non-revascularizable coronary artery disease after 3 years follow-up. *Eur. Heart. J.* 1998; 19: 1525–1530.