

Przecewnikowe zwężenie zatoki wieńcowej – nowa opcja terapeutyczna dla chorych z oporną na leczenie dławicą piersiową

Transcatheter narrowing of the coronary sinus: a new therapeutic option for patients with refractory angina

STRESZCZENIE

Pojęcie „dławica piersiowa oporna na leczenie” dotyczy pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i ciężkimi dolegliwościami dławicowymi, których nie udaje się opanować poprzez intensyfikację farmakoterapii ani procedury rewaskularyzacji naczyń wieńcowych. W ostatnich lat podejmowane były liczne farmakologiczne oraz nefarmakologiczne próby terapii tej grupy pacjentów jednakże poziom wiarygodności danych potwierdzających ich bezpieczeństwo i skuteczność jest bardzo różny. Przecewnikowe zwężenie zatoki wieńcowej wydaje się interesującą opcją dla chorych z ciężką, oporną na leczenie dławicą piersiową, u których możliwości farmakoterapii oraz leczenia interwencyjnego, zarówno przezskórnego jaki i kardiochirurgicznego, zostały wyczerpane. W artykule przedstawiono podstawy teoretyczne oraz wyniki pierwszych badań klinicznych dotyczących tej nowej metody terapii.

Słowa kluczowe: dławica oporna na leczenie, zatoka wieńcowa
Kardiol. Inwazyjna 2020, 15 (4), 188–191

ABSTRACT

The term “refractory angina” concerns patients with ischemic heart disease and severe angina pectoris resistant to optimal pharmacotherapy and coronary revascularization. Recently, numerous pharmacological and non-pharmacological methods have been applied to treat this group of patients, however the evidence for their safety and effectiveness are inconsistent. Transcatheter narrowing of the coronary sinus seems to be an interesting therapeutic option for patients with severe, refractory angina pectoris where pharmacotherapy and percutaneous or cardiac surgery procedures have become ineffective. The article presents the theoretical background and the results of the first clinical trials on this new method of therapy.

Key words: refractory angina, coronary sinus
Kardiol. Inwazyjna 2020, 15 (4), 188–191

Jedną ze szczególnych postaci przewlekłych zespołów wieńcowych, wyodrębnionych w ostatnich standardach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących „Rozpoznawiania i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych” opublikowanych w 2019 roku, jest „dławica oporna” [1]. Pojęcie „dławicy odpornej na leczenie” odnosi się do pacjentów z istotnymi zwężeniami tętnic wieńcowych [w tym także o charakterze przewlekłej niedrożności (CTO, *chronic total occlusion*)], z ciężkimi objawami dławicowymi [III/IV wg *Canadian Cardiovascular Society* (CCS)] utrzymującymi się o ponad 3 miesiące i wynikającymi z potwierdzonego i odwracalnego niedokrwienia. Objawów w tej grupie chorych nie udaje się opanować poprzez intensyfikację leczenia wykorzystując pełne spektrum leków przeciwdławicowych ani procedurami rewaskularyzacji czy to poprzez zabiegi wielonaczyniowej angioplastyki naczyń wieńcowych (w tym zmian o charakterze CTO) czy poprzez ich chirurgiczne pomostowanie. Takich chorych spotykamy coraz częściej w naszej praktyce w związku ze starzeniem się populacji, z większym

Marek Grygier, Maciej Lesiak

I Klinika Kardiologii, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

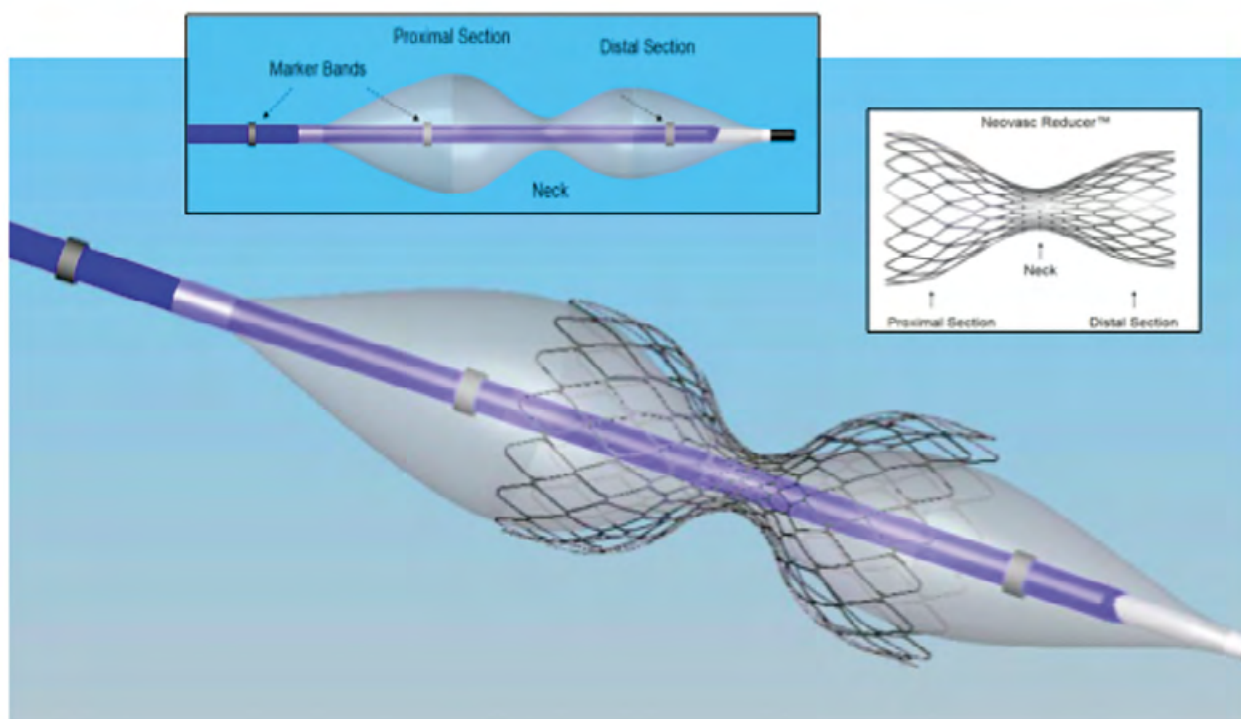
zaawansowaniem choroby niedokrwiennej serca i licznymi chorobami współistniejącymi w tym głównie nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą i otyłością. Jakość życia chorych z dławicą oporną na leczenie jest zła i wiąże się z wielokrotnymi hospitalizacjami i będącymi ich następstwem wysokimi kosztami dla systemu opieki zdrowotnej.

W ciągu ostatnich lat podejmowano liczne próby terapii tej grupy pacjentów, jednak poziom wiarygodności danych potwierdzających ich bezpieczeństwo i skuteczność był bardzo różny — od obiecujących do złych. Większość z tych prób klinicznych nie była badaniami z randomizacją i grupą kontrolną, w których przeprowadzano leczenie pozorowane (*sham procedure*), a ocena efektu placebo wydaje się tu szczególnie uzasadniona. Na podstawie wspomnianych wcześniej standardów u pacjentów z „dławicą oporną” w celu złagodzenia objawów można rozważyć zastosowanie wzmocnionej zewnętrznej kontrapulsacji [2] czy stymulację rdzenia kręgowego [3], jednak powyższe opcje terapeutyczne, według wiedzy autorów, nie są dostępne w Polsce. Obiecujące wyniki wydaje się mieć także aktywne leczenie autologicznymi komórkami hematopoetycznymi CD34+, na co wskazuje wynik metaanalizy 3 badań z randomizacją obejmującej 304 chorych, w której taki sposób terapii miał istotny wpływ na wydłużenie czasu trwania wysiłku oraz zmniejszenie częstości występowania dławicy [4]. Laserowa przemięśniowa rewaskularyzacja jest natomiast obecnie uważana za procedurę nieskuteczną i niezalecaną [5].

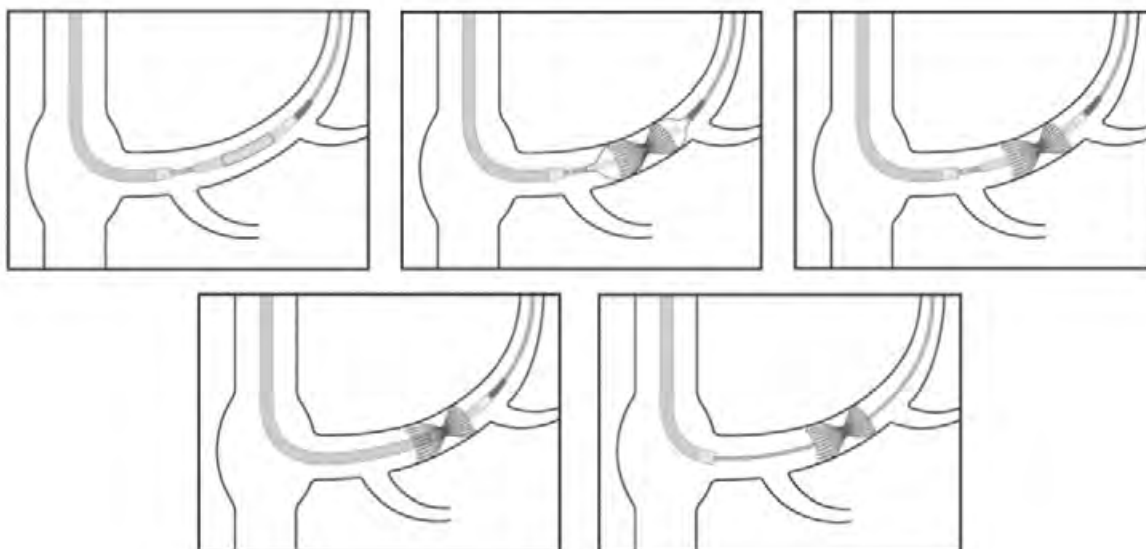
Przecewnikowe zwężenie zatoki wieńcowej wydaje się interesującą i już dostępną w Polsce opcją dla

chorych z ciężką, oporną na leczenie dławicą piersiową, u których możliwości farmakoterapii oraz leczenia interwencyjnego, zarówno przezskórnego, jak i kardiochirurgicznego, zostały wyczerpane. Zabieg opiera się na koncepcji amerykańskiego kardiochirurga Claudia Becka (zdoławcy nagrody Nobla w dziedzinie medycyny w 1952 roku), który w latach 1950–1960 poprzez chirurgiczne zwężenie zatoki wieńcowej (o 60–70% do światła około 3 mm) uzyskiwał redystrybucję przepływu krwi w miocardium u chorych z ciężką dławicą piersiową. Zabieg był związany ze zmniejszeniem objawów dławicy, poprawą wydolności, a także zmniejszał pięcioletnią śmiertelność [6]. W zdrowym sercu, przepływ krwi w warstwie endokardialnej miocardium jest większy niż w epikardialnej. W przypadku występowania istotnego zwężenia naczynia wieńcowego, któremu dodatkowo towarzyszy podwyższenie ciśnienia końcowo-rozkurczowego w lewej komorze (jak u chorych z lewokomorową niewydolnością serca) perfuzja miocardium jest przesunięta w stronę warstw epikardialnych. Podwyższone ciśnienie w układzie żylnym zatoki wieńcowej (poprzez jej zwężenie związane z procedurą przecewnikową czy wcześniej kardiochirurgiczną jak u chorych C. Becka) powoduje zwiększenie wymiarów arterioli, co prowadzi do znaczącej redukcji oporu naczyniowego w warstwach endokardialnych i przywraca perfuzję w sercu do zbliżonej do prawidłowej.

Procedurę kardiochirurgiczną sprzed ponad pół wieku odzwierciedla zabieg przecewnikowej implantacji urządzenia o nazwie *Neovasc Coronary Sinus Reducer System* (w skrócie Reducer) (NeoVasc,



Rycina 1. Neovasc Coronary Sinus Reducer System (rycina pochodząca z materiałów szkoleniowych wytwórcy urządzenia firmy NeoVasc, (Richmond, Kanada) — za zgodą firmy Polimed — dystrybutora Reducera w Polsce)



Rycina 2. Poszczególne etapy zabiegu implantacji Reducera (rycina pochodząca z materiałów szkoleniowych wytwórcy urządzenia firmy NeoVasc, (Richmond, Kanada) — za zgodą firmy Polimed — dystrybutora Reducera w Polsce)

Richmond, Kanada) do zatoki wieńcowej. Zabieg implantacji Reducera przeprowadza się z dostępu przez żyłę szyjną, poprzez którą do zatoki wieńcowej wprowadza się specjalny stent stalowy, który po rozprężeniu przybiera kształt klepsydry, a po wygojeniu i pokryciu śródbłonkiem zwęża średnicę naczynia do około 3 mm, podnosząc ciśnienie w układzie żylnym serca (ryc. 1, 2). Zmiana taka powoduje zwiększenie wymiarów drobnych naczyń (arterioli) w krążeniu wieńcowym, co prowadzi do znaczącej redukcji oporu naczyniowego i poprawia u chorego ze zwężeniami w naczyniach wieńcowych zaburzoną perfuzję mięśnia sercowego, przekierunkowując ją z warstw epikardialnych w stronę endokardialnych. Taka redystrybucja przepływu zmniejsza objawy dławicy, poprawia wydolność, a także, co wykazano w niektórych badaniach, poprawia rokowanie chorego.

Teoretyczna koncepcja działania Reducera została potwierdzona w kilku badaniach klinicznych. W badaniu COSIRA [6], przeprowadzonym w 11 ośrodkach, 104 chorych z dławicą piersiową CCS III/IV bez dalszych możliwości rewaskularyzacji, ale z potwierdzonym niedokrwieniem w badaniach obrazowych, leczonych optymalnie farmakologicznie poddano randomizacji do implantacji Reducera lub placebo (*sham procedure*). Po 6-miesięcznej obserwacji odsetek chorych, u których uzyskano zmniejszenie dolegliwości dławicowych o co najmniej 2 klasy (pierwszorzędowy punkt końcowy badania) wyniósł w grupie badanej 35%, a w grupie placebo 15% ($p = 0,02$), a o co najmniej 1 klasę 71% w grupie badanej w porównaniu z 42% w grupie przyjmującej placebo ($p = 0,003$). Średnia klasa CCS zmniejszyła się z $3,2 \pm 0,4$ do $2,1 \pm 1,0$ po 6 miesiącach w grupie

Reducera z $3,1 \pm 0,3$ do $2,6 \pm 0,9$ w grupie placebo ($p = 0,001$).

W wieloośrodkowym rejestrze REDUCE [7] obejmującym 141 chorych z dławicą piersiową oporną na leczenie, u których implantowano Reducer, obserwowano istotne zmniejszenie klasy CCS z obserwowanej przed zabiegiem $3,05 \pm 0,53$ do $1,63 \pm 0,98$ ($p < 0,001$) po 6 miesiącach od zabiegu, istotne zmniejszenie liczby stosowanych leków przeciwdławicowych z $2,37 \pm 0,97$ do $2,17 \pm 0,95$ ($p = 0,003$), znaczące wydłużenie dystansu w teście 6-minutowego marszu z $307,5 \pm 129,0$ do $386,9 \pm 99,9$ metrów ($p < 0,001$), a także istotną poprawę jakości życia.

Interesujące i ważne z punktu widzenia praktyki klinicznej są również doświadczenia ośrodka w Mediolanie kierowanego przez Antonio Colombo zaprezentowane w 2018 przez Francesco Gianniniego i wsp. [8]. W grupie 76 chorych skierowanych na implantację Reducera u 4 odstąpiono od zabiegu, gdyż niedokrwienie było związane wyłącznie ze zmianami w prawej tętnicy wieńcowej. U 18 chorych podjęto najpierw próbę dodatkowej rewaskularyzacji, dotyczącej u połowy chorych zmiany o charakterze CTO — dzięki tym zabiegom uzyskano istotne zmniejszenie dolegliwości u 10 chorych, a pozostałych 8 skierowano na zabieg. Również optymalizacja terapii farmakologicznej istotnie zmniejszyła dolegliwości dławicowe u aż 21 spośród 28 chorych, pozostałych 7 skierowano na implantację Reducera. Zabieg zwężenia zatoki wieńcowej wykonano także u 36 chorych *no-option*, u których możliwości farmakoterapii oraz zabiegów rewaskularyzacyjnych zostały już wyczerpane. Podobnie jak w poprzednio cytowanych badaniach w tak dobranej grupie chorych zabieg przezcewnikowego zwężenia za-

toki wieńcowej zmniejszył istotnie występowanie dolegliwości dławicowych po 4 i 12 miesiącach ($p < 0,001$), wydłużył dystans 6-minutowego marszu ($p = 0,004$), zmniejszył liczbę stosowanych leków przeciwdławicowych ($p = 0,05$), a także poprawił jakość życia.

W I Klinice Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu wykonaliśmy zabieg implantacji Reducera na początku listopada 2020 roku. Naszym pierwszym pacjentem był 69-letni mężczyzna, po przebytym zawale serca i wielokrotnych zabiegach angioplastyki naczyń wieńcowych, u którego mimo pełnej farmakoterapii nadal występowały objawy ciężkiej dławicy piersiowej, zarówno spoczynkowej, jak i wysiłkowej, uniemożliwiające normalne funkcjonowanie. Z informacjami dotyczącymi szczegółów zabiegu będzie można się zapoznać w publikacji w Kardiologii Polskiej. Film dokumentujący aspekty techniczne pierwszego zabiegu zostanie udostępniony na stronie Akademii Kardiologii Interwencyjnej (www.e-aki.pl).

Piśmiennictwo:

1. Knuuti J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020(3): 407–477.
2. Arora RR, Chou TM, Jain D, et al. Effects of enhanced external counterpulsation on Health-Related Quality of Life continue 12 months after treatment: a sub-study of the Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation. *J Investig Med.* 2002; 50(1): 25–32, doi: 10.2310/6650.2002.33514, indexed in Pubmed: 11813825.

3. Zipes DP, Svorkdal N, Berman D, et al. Spinal cord stimulation therapy for patients with refractory angina who are not candidates for revascularization. *Neuro-modulation.* 2012; 15(6): 550–558, doi: 10.1111/j.1525-1403.2012.00452.x, indexed in Pubmed: 22494013.
4. Henry TD, Losordo DW, Traverse JH, et al. Autologous CD34+ cell therapy improves exercise capacity, angina frequency and reduces mortality in no-option refractory angina: a patient-level pooled analysis of randomized double-blinded trials. *Eur Heart J.* 2018; 39(23): 2208–2216, doi: 10.1093/eurheartj/ehx764, indexed in Pubmed: 29315376.
5. Briones E, Lacalle JR, Marin-Leon I, et al. Transmyocardial laser revascularization versus medical therapy for refractory angina. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(2): CD003 712.
6. Beck CS, Leighninger DS. Scientific basis for the surgical treatment of coronary artery disease. *J Am Med Assoc.* 1955; 159(13): 1264–1271, doi: 10.1001/jama.1955.02960300008003, indexed in Pubmed: 13271060.
7. Verheye S, Jolicœur EM, Behan MW, et al. Efficacy of a device to narrow the coronary sinus in refractory angina. *N Engl J Med.* 2015; 372(6): 519–527, doi: 10.1056/NEJMoa1402556, indexed in Pubmed: 25651246.
8. Giannini F, Baldetti L, Konigstein M, et al. Safety and efficacy of the reducer: A multi-center clinical registry - REDUCE study. *Int J Cardiol.* 2018; 269: 40–44, doi: 10.1016/j.ijcard.2018.06.116, indexed in Pubmed: 29983248.

Adres do korespondencji:

Marek Grygier
I Klinika Kardiologii
Katedra Kardiologii
UM im. K. Marcinkowskiego
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
e-mail: mgrygier@wp.pl