

# Güçlendirilmiş Eksternal Kontrpulsasyon (EECP)

## ENHANCED EXTERNAL COUNTERPULSATION (EECP): REVIEW

Dr. Soner YAVAŞ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

### Özet

Tüm dünyada kalp yetmezliği ve anjina pectoris önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Her ne kadar anjina ve kalp yetmezliğinin tedavisi için bir çok farmakolojik ve girişimsel yöntem mevcut olsa da, bazı hastalar bu tedavilerden tam olarak fayda görmemekte ve zamanla tedavilerin yan etkileri, tedaviye azalmış cevap veya revaskülarizasyona uygun olmayan koroner arter yapıları ortaya çıkabilmektedir.

Bu hastaların tedavisinde kullanılacak yeni yöntemlere olan ihtiyaç, efektif, iyi tolere edilen ve noninvaziv bir teknik olan Güçlendirilmiş Eksternal Kontrpulsasyon'un (Enhanced External Counterpulsation - EECP) geliştirilmesine neden olmuştur.

En basit tanımı ile EECP, bacak ve kalçalara sarılan kompresyon manşonlarının ardışık inflasyon ve deflasyonudur. Diyastol sırasında manşonların sırayla şişmesi ile diyastolik aort basıncında ve venöz dönüşte artış sağlanır. Sistol başlangıcında ise manşonların hızlı sönmüşü ile sol ventrikül yükü azaltılır. Bu etkilerin kombinasyonu sonucunda intraaortik balon kontrpulsasyonundaki sonuçlara benzer şekilde koroner perfüzyon ve kardiyak atım hacminde artış, miyokardiyal oksijen ihtiyacında azalma ve koroner kollateral gelişiminde artış sağlanır. Medikal ve girişimsel tedavilere cevap vermeyen anjinası olan hastalarda EECP ile anjina şikayetlerinde azalma ve egzersiz nedenli iskemi oluşma süresinde uzama sağlanır. Akut hemodinamik etkilerinin yanı sıra, EECP aynı zamanda tedavi sonrasında da devam eden nörohormonal ve kardiyak değişiklikler yaratır.

Tedavi protokollerindeki farklılıklar ve değişiklik gösteren klinik sonuçları nedeni ile uygun klinik kullanımlarının saptanması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Kontrpulsasyon; kalp yetmezliği, konjestif; koroner arterioskleroz; anjina pectoris

Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2007, 19:165-173

### Abstract

Heart failure and angina pectoris remain a significant health problem in the world. Although there are a variety of pharmacologic and interventional therapies to treat angina and heart failure, some patients are not adequately helped by these treatments and side effects of medications, diminishing treatment benefit or coronary vasculature not amenable to revascularization may occur over time.

The need for new therapies has yielded an effective and well tolerated noninvasive technique for the treatment of these patients: Enhanced External Counterpulsation (EECP).

In simplest terms, EECP involves sequential inflation and deflation of compressive cuffs wrapped around the patient's calves and thighs. During diastole cuffs inflate sequentially to raise diastolic aortic pressure and venous return and during the onset of systole rapidly deflate to unload left ventricle. The combination of these events results in an increase of coronary perfusion and cardiac output, a decrease of myocardial oxygen demand, and facilitates the development of coronary collaterals as has been reported with the use of intraaortic balloon counterpulsation. EECP reduces angina and extends time to exercise-induced ischemia in patients with angina refractory to medical and interventional therapies. In addition to its acute hemodynamic effects, EECP also produces neurohormonal and cardiac changes which persist after treatment.

Because of variations in treatment protocol and variable clinical results, further studies are needed to determine its appropriate clinical application.

**Key Words:** Counterpulsation; heart failure, congestive; coronary arteriosclerosis; angina pectoris

İnsanların ortalama yaşam süreleri arttıkça, kalp yetmezliğinin de prevalansı artmış ve toplumu daha çok etkileyen bir duruma gelmiştir. Gü-

nümüzde hastaneye yatış nedenlerinin %5-10'u kalp yetmezliği nedeni ile olup, bu oran yaşlılarda daha da yüksektir. Kalp yetmezliğinin bir seri ayrı olay olmayıp, devamlılık gösteren bir süreç olduğunun anlaşılması sonucunda erken tanı ve tedavi ile morbidite oranlarında ve tedavi maliyetlerinde belirgin azalma sağlanmıştır.<sup>1</sup> Bununla birlikte koroner bypass veya anjiyoplasti uygulanmış olsa bile, The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) çalışmalarına göre 5 yıllık

Geliş Tarihi/Received: 23.02.2007 Kabul Tarihi/Accepted: 27.04.2007

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Soner YAVAŞ  
Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, ANKARA  
drsoneryavas@yahoo.com.tr

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2007, 19

165

takiplerde, özellikle çok damar koroner hastalarının klinik ve fonksiyonel durumlarında belirgin bozulma görülebildiği gibi, koroner vaskülarizasyon sonrasında hastaların %30'u işlerine geri dönmemektedir.<sup>2</sup>

Kalp yetmezliğinin tedavisinde medikal, girişimsel ve cerrahi yöntemler kullanılıyor olsa da, bu tedavilerin yetersiz kaldığı durumlar için günümüzde halen araştırılmakta olan ve gün geçtikçe yaygınlaşan bir tedavi yöntemi de Güçlendirilmiş Eksternal Kontrpulsasyon (EECP)'dur. Bu yazının amacı kullanımı ülkemizde de yaygınlaşan EECP hakkındaki genel bilgilerin bir arada sunulmasıdır.

### Tarihçe

Aortik diyastolik perfüzyon basıncının yükseltilerek, koroner kan akımının %20-40 oranında arttırılabileceği ve koroner yetmezliği olan hastalarda fayda sağlanabileceği fikri ilk kez 1953'te Kantrowitz ve Kantrowitz tarafınca öne sürülmüştür.<sup>3,4</sup> Kontrpulsasyon konsepti ise 1960'lı yıllara Birtwell'in çalışmalarına kadar uzanır. Birtwell çalışmalarında hayvanların femoral arterlerine yerleştirdiği kateterler ile sistolde çektiği kanı, diyastolde geri vererek hem arteriyel duvar gerilimini azaltmayı, hem de diyastolik koroner kan akımını arttırmayı amaçlamıştır. Teorik olarak çalışma çok etkili olsa da, oluşan yoğun hemoliz ve diğer problemler nedeni ile pratikte geçerlilik kazanmamıştır. Fakat Birtwell'in araştırmaları aynı prensip ile çalışan intraaortik balon pompasının (İABP) gelişmesinde öncü fikirleri sağlamıştır.<sup>2</sup> 1963 yılında Jacobey ve ark. kontrpulsasyonun köpeklerde kollateral gelişimi üzerine etkilerini incelemişler ve kollateral kan akımında belirgin artış saptamışlardır.<sup>5</sup>

Belirgin etkisi gösterilmiş olmasına rağmen, İABP'nin invazif bir yöntem olması nedeni ile araştırmacılar bu konuda son adım olan eksternal kontrpulsasyon üzerinde çalışmaya başlamışlar ve bacaklar ile kalçaya diyastolde basınç uygulayıp, sistolde basıncın hızlıca kaldırılması yöntemine dayanan bir cihazı (Circa/Single-chamber hydraulic counterpulsation) 1968 yılında geliştirmişlerdir. Bu ilk cihazın bacak etrafına sarılan ve sıvı hareketi ile çalışan keselerden oluşması nedeniyle etkisi

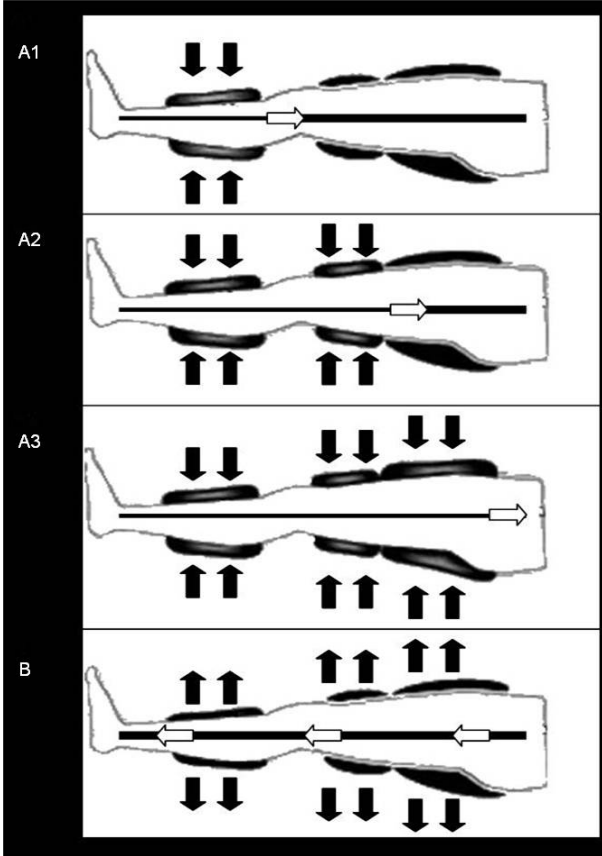
düşük olduğundan, 1975'te Zheng ve ark. bacak ile kalçalara sarılan üçer set balondan oluşan ve hava ile çalışan sistemi geliştirmeye başlamışlar ve çalışmaları sonucunda bacak ve kalçalara uygulanan sıralı basınç ile diyastolik akımda %44'lük bir artış sağlandığını saptamışlardır.<sup>2,4,6,7</sup> Daha sonraları sisteme mikroişlemci eklenmesi ile inflasyon ve deflasyon zamanlamasının EKG ile uyumlu çalışması sağlanmıştır.<sup>4</sup>

1970'li yıllarda EECP'nin kardiyojenik şok, stabil anjina ve akut miyokard infarktüsü üzerindeki iyileştirici etkileri saptanmıştır. O yıllarda yaygın bir kabul görmeyen teknik için esas dönüm noktası 1999 yılında yayınlanan "The Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation (MUST-EECP)" çalışması olmuştur.<sup>2,5,8</sup>

### EECP Nedir?

EECP, hastaya dışarıdan uygulanan ve EKG ile tetiklenerek tekrarlayan bacak kompresyonları oluşturan noninvaziv bir tedavi metodudur. Hemodinamik etkileri İABP'a benzerdir, fakat İABP'dan farkı aynı zamanda venöz dönüşü de arttırmasıdır.<sup>3,9,10</sup> Sistemin tamamı kontrol konsülü, hasta tedavi masası, hava kompresörü ve 3 parçalı iki set manşondan oluşur. Bilgisayar kontrollü pnömatik bir sistem ile bacaklara ve kalçaya sarılan basınç manşonlarının distalden proksimale doğru sıra ile şişmesi ve hepsinin aynı anda sönmesi ile ardışık hareket sağlanır. Parmak ucuna takılan bir pletismogram vasıtasıyla diyastolik ve sistolik dalga formları izlenir. Genel olarak tedavi 7 hafta veya daha uzun bir zamana yayılan ve her biri 1 saat süren, 35 seanstan oluşur.<sup>1,9,11</sup>

Diyastolde manşonların distalden başlayarak yukarı doğru sırayla şişmesi (inflasyon fazı) ile retrograd aortik kan akımı, diyastolik aort basıncı ve koroner perfüzyonda artış sağlanır. Sistol başlangıcında tüm manşonların eşzamanlı ve hızlı sönüşi (deflasyon fazı) ile de sol ventrikül (LV) yükü ve sistemik vasküler dirençte (SVR) belirgin azalma oluşur (Resim 1). Bu etki venöz dönüşteki artış ile birleştiğinde kardiyak atım miktarında (CO) artış olur.<sup>1,10-12</sup> Manşonlara uygulanan basınç genellikle 260 mmHg seviyesinde olup, gerektiğinde 350 mmHg'ya kadar çıkartılabilir. Özetle EECP ile



**Resim 1.** A1, A2, A3: Sıralı inflasyon fazı, B: Hızlı deflasyon fazı (Siyah oklar bacağına uygulanan basınç yönünü, beyaz oklar kanın akış yönünü göstermektedir).

venöz dönüş, kardiyak preload, CO, diyastolik aort basıncı, retrograd aortik kan akımı artar, SVR azalır ve rölatif bradikardi oluşur.<sup>1,10,13</sup> EECP ile yapılan ekokardiyografik çalışmalarda diyastol sırasında desendan aortada aynen İABP'dakine benzer şekilde, kan akımında belirgin ve uzamış bir artış gözlemlenmiştir.<sup>5</sup>

EECP, 1995 yılında koroner arter hastalığının tedavisinde ve 2002 yılında ise kalp yetmezliğinin tedavisinde kullanılmak üzere "Food and Drug Administration (FDA)" onayı almıştır.

EECP'nin tanımlanmış endikasyonları arasında konjestif kalp yetmezliği, stabil veya anstabil anjina pectoris, akut miyokard infarktüsü ve kardiyojenik şok yer alsa da, halen araştırma aşamasında olan bir teknik olduğundan, çalışmalar hemodinamik olarak stabil olan anjinalı veya kalp yetmezlikli hasta gruplarında sürmektedir.<sup>1</sup>

Dekompanzasyonu olan hastalar medikal tedavi ile stabilize oluncaya kadar EECP uygulanmamalıdır.<sup>1</sup>

#### EECP'den Fayda Görecek Hasta Grupları:

1- Stabil kalp yetmezliğindeki, NYHA klas II ve III hastalar (New York Heart Association Classification).

2- İskemik veya idiyopatik miyopatisi olan hastalar.

3- LV disfonksiyonu olan hastalar (EF < %35).

4- Eşlik eden hastalıklarından ötürü bypass cerrahisinin veya balon tekniğinin uygulamasının riskli ya da faydasının düşük olduğu kalp yetmezliği hastaları.

5- Bypass cerrahisi veya anjiyoplasti-stent sonrası tekrar damar tıkanıklığı gelişmiş veya şikayetleri devam eden hastalar.

6- Koroner arter yapısı ameliyat veya balon tekniklerinin uygulanmasına müsait olmayan hastalar.

7- Ameliyat veya balon, stent tedavisini kabul etmeyen hastalar.

#### Kalp Yetmezliğindeki Hastalarda Uygulama Sırasında İzlenmesi Gereken Basamaklar:

1- Hastanın stabil durumda olduğunun belirlenmesi gereklidir.

2- Tedavi öncesi vital bulgular kaydedilmelidir.

3- Pulse oksimetri ölçümleri ve oksijen satürasyon kayıtları başlatılmalıdır.

4- EECP başlatılarak tedavi basıncı 5 dakika içinde tavsiye edilen seviyeye yükseltilmelidir (yaklaşık 260 mmHg).

5- İşlem sırasında pletismografi kaydı alınmalıdır.

6- Her 20 dakikada bir oksijen satürasyonu kaydedilmelidir. Eğer oksijen satürasyonu başlangıç değerine göre %3 veya daha fazla düşerse ve hastada akciğer ödemi belirtileri baş gösterirse tedavi sonlandırılmalıdır.

7- Tedavi, başlangıçtan 60 dakika sonra sonlandırılmalıdır.

### Etki Mekanizması

Başlangıçta EECP'nin yararlı etkilerini oluşturan mekanizmalar tam olarak bilinmemesine rağmen, son yıllarda bu etkileri açıklayacak hipotezler öne sürülmüştür.

Esas olarak 3 temel hipotez mevcuttur ve her üçü de birbirleri ile bağlantılıdır.<sup>5</sup>

#### 1. Hipotez

Bu hipotez EECP'nin etkilerini artmış diyastolik akıma ve takibinde oluşan shear stres artışına bağlamaktadır. Shear stres artışı ile anjiyojenik büyüme faktörlerinin salınımı aktive olmakta ve yeni kollateral damar oluşumu tetiklenmekte, ayrıca endotel fonksiyonlarında düzelme sağlanmaktadır. Wu ve ark. EECP ile iskemik köpek miyokardında yeni damar gelişimini göstermişlerdir.<sup>14</sup> Bu hipotezin geçerliliği laboratuvar ortamında kanıtlanmış olup, hayvan deneyleri sürmektedir.<sup>5,9,12,15,16</sup>

#### 2. Hipotez

Bu hipotez EECP'nin vasküler reaktiviteyi artırması temeline dayalı olup, oluşan etki egzersiz sonrası görülen etkilere benzerdir. Bu tür vasküler etkiler nörohümorale değişiklikler sonucunda görülebilirler. Potansiyel nörohümorale hedefler içerisinde potent bir vazokonstriktör olan endotelin ve potent bir vazodilatatör olan nitrik oksit (NO) ile atriyal natriüretik faktör (ANP) ve beyin natriüretik faktör (BNP) yer alır.<sup>5</sup>

#### Nörohümorale etkiler:

**Endotelin:** Plazma endotelin seviyesi EECP sırasında belirgin olarak düşmekte ve EECP sonrasında normale dönmektedir.<sup>5,17</sup>

Koroner shear stres ve mekanik basınçta olduğu gibi EECP'de de endotelin-1 ve düz kas mitojen salınımı değişen düzeylerde azalır.<sup>9,18-21</sup>

**Nitrik oksit (NO):** Nitrik oksit seviyesi EECP sırasında ve sonrasında artarak koroner ve periferik damarlarda dilatasyona neden olur. Seviye EECP sonrası 1-3 ayda düşüş gösterse de EECP öncesi seviyeye kadar düşmez.<sup>5,17</sup>

Shear stres endotelden NO salınımını artırarak, vazodilatasyon oluşturmaktadır. Bu özellikle bazal NO seviyeleri düşük olan koroner arter hastalarında belirgin olup, bu gruptaki hastalarda

EECP tedavisi ile NO seviyesi belirgin olarak yükselmektedir.<sup>9,17,18,22,23</sup> EECP tedavisinin daha başlarında cGMP düzeyleri belirgin olarak artarak, NO bağımlı yolları aktive etmektedir.<sup>24</sup>

**Atriyal natriüretik faktör (ANP):** Diürez üzerinde etkili olan ANP, EECP tedavisini takiben 35 saat içerisinde maksimuma ulaşır ve 2 ay süre ile kademe olarak düşerek bazal değer üstünde kalır.<sup>5</sup>

**Beyin natriüretik faktör (BNP):** Diürez üzerinde etkili olan BNP aynı zamanda LV disfonksiyonun da en hassas belirleyicilerinden biridir ve LV stres artışı ile salgılanması artar.<sup>5,21</sup> BNP seviyesi tedaviden 1 gün sonra düşer ve 1 hafta süre ile düşmeye devam eder.<sup>5,17,25</sup>

Bu etkilere ek olarak, çok potent bir anjiyojenik faktör olan serum vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) seviyeleri EECP sırasında ve sonrasında belirgin olarak artmakta ve bu artış 1 ay kadar sürmektedir.<sup>5</sup> EECP ile serum VEGF seviyelerinde %15.6'lık (hastaların %33.3'ünde), hepatosit büyüme faktöründe (HGF) %26.6'lık (hastaların %66.6'sında) ve fibroblast büyüme faktöründe (bFGF) %18.8'lik (hastaların %66.6'sında) artış saptanmıştır.<sup>5,9</sup>

#### 3. Hipotez

Bu hipotez bir soruya dayanmaktadır. "EECP ventriküler fonksiyonu, koroner vasküler yataktaki değişimlerden bağımsız olarak etkileyebilir mi?". Bu konuda International EECP Patients Registry (IEPR)'nin dizaynı ile hem koroner arter hastalığı hem de LV disfonksiyonu olan hastaların geniş veri ağında toplanması sağlanmış ve kalp yetmezliği olan hastaların klinik seyirlerinin takibine olanak doğmuştur.<sup>5,26</sup> İlk çalışmalarda EECP'nin LV disfonksiyonu olan hastalarda sağ ventrikül (RV) yükünü arttırarak kötüleşmeye neden olabileceği konusunda şüpheler mevcuttu. Fakat IEPR'den sağlanan sonuçlara göre EECP'nin LV disfonksiyonu olan hastalarda da kullanılabileceği anlaşılmıştır. Anjinası olan ve kalp yetmezliği öyküsü bulunan hastalar, normal ventrikül fonksiyonu olan hastalar gibi EECP'den fayda göerek hem performans skorlarında hem de yaşam kalitelerinde düzelme sağlanmaktadır.

Soran ve ark.nın yaptığı pilot bir çalışmada ortalama egzersiz süresi ve maksimum O<sub>2</sub> alımında

artış, yaşam standardı skorunda (Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire) ise %35.3 oranında düzelme sağlanmıştır.<sup>27</sup>

Gorcsan ve ark. da, EECP ile 3 ve 6 ay içinde kalp hızında belirgin azalma ve kalbin maksimal kasılma gücünde artış olduğunu göstermişlerdir.<sup>28</sup>

Bu çalışmalar EECP'nin yetmezlikteki ventriküllerde düzelme sağladığını göstermektedir. Koroner hastalığı olmayan fakat miyokard hipertrofi olan ve yeterli miyokard kanlanması oluşmayan yetmezlik hastalarında da yeni damar gelişiminin tetiklenmesi ile yararlı etkiler sağlanabilir.<sup>5</sup>

### Klinik Sonuçlar

EECP sırasında yapılan kateterizasyon ile diyastolik maksimum aort basıncının %93, ortalama aort basıncının %16 oranında arttığı gösterilmiştir. İntrakoroner doppler çalışmalarında maksimum velositede %150'lik bir artış söz konusudur. Ayrıca LV sistolik yük azalması ile intrakoroner sistolik basınçta %15, maksimum aortik sistolik basınçta %11 azalma sağlanmaktadır.<sup>9,12</sup>

Diyastolik basınç artışı ne kadar fazla ise, hastaların anjina sınıflandırmaları o kadar düşmekte ve duvar hareket bozuklukları dobutamin stres ekokardiyografide o kadar düzelmektedir.<sup>9,29-31</sup> Bu da EECP'nin daha önceden var olan kollateral damarların gelişiminin tamamlanmasını ve artmış miyokard perfüzyonu sağlayabildiğinin göstergesidir. Köpek deneylerinde de EECP sonrası femoral kollateralizasyonda bu şekilde bir artış mevcuttur.<sup>9,32</sup>

Reaktif hiperemi-periferik arter tonometri (RH-PAT), periferik arter endotel fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan bir yöntem olup, reaktif hiperemi sonrasında oluşan arteriyel pulsatil volüm değişikliklerini parmaktan ölçen bir cihazdır. Yapılan bir çalışmada tekrarlayan anjinası olan 23 hastada, EECP öncesinde RH-PAT kullanımı ile endotel fonksiyonlarında bozulma olduğu saptanmıştır. Her EECP seansından sonra RH-PAT indeksinde artış olmakta ve bu artış tedavi sonrası 1 ay daha sürmektedir. RH-PAT indeksindeki artış ile hastanın fonksiyonel kapasitesindeki (%74 hastada) artış doğru orantılıdır.<sup>33</sup>

Benzer sonuçlar kola uygulanan turnikenin hızlıca çözülmesini takiben, brakiyal arterde ani akıma

karşı oluşan tepkinin doppler ile ölçümü prensibine dayanan akım kaynaklı vazodilatasyon (FMD) ile de saptanmaktadır. EECP ile FMD değerinde sağlanan artış (%8.2 ± 2.1), kontrol grubunda (%3.1 ± 2.2) gözlenmemektedir. Bu da artmış endotel fonksiyonunun bir göstergesidir. Bu hastalara dışarıdan verilen NO, FMD değerini arttırmamakta ve endotelin fonksiyonel olması için endojen NO salınımı ve endotelin endojen NO'ye yanıtı gerekmektedir.<sup>34</sup>

Pozitron emisyon tomografisi (PET), anjinası olan hastalarda EECP'yi takiben istirahat sırasında ve dipridamol veya NO uygulamasını takiben artmış miyokard perfüzyonunu göstermektedir.<sup>9,17</sup>

Urano ve ark. medikal ve cerrahi tedaviye rağmen stabil anjina şikayetleri devam eden 12 hastada yaptıkları çalışmada EECP'nin egzersiz süresi, ST depresyonu zamanı gibi tüm egzersiz testlerinde düzelme sağladığını ve tedavi ile talyum sintigrafisinde saptanmış olan egzersiz kaynaklı geri dönüşümlü miyokard perfüzyon defektlerinin prevalansında azalma olduğunu saptamışlardır. EECP ile sistolik fonksiyonlarda belirgin değişiklik saptanmazken, diyastolik dolun, sol ventrikül diyastol sonu basıncı ve sol ventrikül maksimum dolun hızında artış saptamışlar ve sağlanan hemodinamik değişikliklerin azalmış BNP oranları ile bağlantılı olduğunu göstermişlerdir.<sup>25</sup>

Feldman ve ark., 187 hastalık serilerinde, EECP ile hastaların %35'inin egzersiz sürelerinde en az 60 saniyelik bir artış sağlandığını ve bu etkinin 6 ay kadar sürdüğünü belirtmektedirler.<sup>35</sup>

Buna ek olarak Lawson ve ark., EECP sonrası majör kardiyak komplikasyon görülmesizin yaşam oranlarını %70-74 olarak bildirmişlerdir.<sup>36</sup>

Ochoa ve ark. ise, koroner bypasslı ve tekrarlayan anjinası olan 10 hasta ile 10 sağlıklı gönüllü üzerinde yaptıkları çalışmada EECP ile her iki grupta da maksimum oksijen kullanımında aynı oranda artış sağlandığını ve bu artışın egzersiz toleransındaki artışta etkili olabileceğini bildirmişlerdir.<sup>37</sup>

İlk prospektif, plasebo kontrollü çalışma 7 merkezde yapılan MUST-EECP çalışması olup, 21-81 yaşları arasında klas I,II,III anjinası (Canadian Cardiovascular Society angina class - CCS) olan, dökümanite edilmiş koroner arter hastalığı bulunan

ve treadmill testi pozitif olan 139 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada tedavi sonuçları, treadmill testi sonuçlarına (egzersiz süresi ve >1 mm ST depresyonu oluşma süresi) ve semptomlardaki (anjina atağı sıklığı ve nitrogliserin kullanımı) değişikliklere göre değerlendirilmiştir. Egzersiz sürelerinde artış sağlanmasına rağmen gruplar arasında belirgin bir fark saptanmamıştır. Treadmill testinde 1 mm'nin üzerinde ST segment depresyonu oluşma sürelerinde tedavi grubunda anlamlı değişiklik sağlanmış ve anjina sıklığında anlamlı azalma olurken, nitrogliserin kullanımında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmamıştır.<sup>8</sup>

MUST-EECP çalışmasına katılan 139 hastanın 71'inde yapılan ve çalışmanın devamı niteliğinde olan başka bir çalışmada ise hastaların fonksiyonel durumları, kendilerini ne kadar iyi hissettikleri ve diğer parametreleri başlangıç, tedavi sonrası ve 12. ay sonuçları olarak ele alınmış ve yaşam kalitesi indeksine göre değerlendirmesi yapılmıştır. Her iki grubun başlangıç yaşam kalitesi skorları aynıken, tedavi sonrası ve 12. ayda aktif EECP uygulanan grupta günlük işlerini yapabilmek, çalışabilmek, genel ağrılar, kendini iyi hissetme, sosyal aktivitelere katılabilmek, anksiyete, depresyon ve anjinasız yaşam kalitesi konularındaki skorların daha iyi olduğu görülmüştür.<sup>38</sup>

International EECP Patient Registry (IEPR) kayıtları kullanılarak yapılan 1097 hastalık diğer bir uzun dönemli takip çalışmasında, EECP sonrasında hastaların %73'ünün anjina sınıflamasında en az 1 seviye düzelme olmuştur ve CCS klas III-IV anjina oranı %86.9'dan %26.8'e düşmüştür. Aynı zamanda haftalık anjina sıklığında ve dil altı nitrat kullanımında da azalma olmuştur. Ek olarak hastaların sağlık durumları, yaşam kaliteleri ve genel durumlarındaki düzelmeden memnuniyetlerinde sırası ile %54.5, %53.2 ve %57.8'lik düzelme sağlanmıştır.<sup>39</sup>

International EECP Patient Registry (IEPR) kaynaklı ve 1532 hastalık bir çalışmada da anjina sınıfı, kardiyak olaylar ve hayat kalitesi EECP sonrası 1 yıl süre ile takip edilmiş olup, diyabeti olan hastalarda konjestif kalp yetmezliğinin daha sık görüldüğü ve revaskülarizasyon şanslarının daha düşük olduğu saptanmıştır. EECP sonrasında diyabetik olan ve olmayan hastaların anjina sınıflamala-

rında en az 1 seviye düzelme olduğu ve bunun her iki hasta grubunda aynı olduğu (%72-%69) saptanmıştır. Bir yıl içerisinde diyabetli hastalarda daha sık ölüm ve kalp yetmezliği atağı görülse de, anjina sınıflaması, atak sıklığı, dil altı nitrat kullanımında azalma ve hayat kalitesinde iyileşme sağlanmıştır.<sup>40</sup>

Miyokard perfüzyonundaki düzelmeleri araştırmak için geri dönüşümlü perfüzyon defekti olan 50 hastada yapılan bir çalışmada, tüm hastaların anjinal semptomlarında azalma sağlanırken, radyonüklid çalışmalarda hastaların %80'inde gelişme görülmüş ve en çok tek damar (%95) veya 2 damar (%90), en az 3 damar (%42) hastalarında cevap alındığını saptanmıştır. Çalışma sonucunda EECP'nin faydasının ve kollateral gelişiminin etkili bir şekilde görülebilmesi için en az bir açık damar olması gerekliliği vurgulanmaktadır.<sup>41</sup>

Stys ve ark.nın cerrahiye uygun olmayan ve medikal tedaviye rağmen tekrarlayan anjinaları olan 175 hastada yaptıkları radyonüklid perfüzyon treadmill stres testi (RPSTs) çalışmasında, EECP sonrasında %85 hastada CCS anjina sınıflandırmalarında 1 sınıf, %15 hastada ise 2 veya daha fazla sınıf düzelme saptamışlardır. Hastaların %83'ünde radyonüklid çalışmalarda düzelme sağlanmıştır. Maksimal treadmill testine alınmış olan hastaların efor sürelerinin uzadığı (EECP öncesi  $6.61 \pm 1.88$  dk / EECP sonrası  $7.41 \pm 2.03$  dk) görülmüştür.<sup>42</sup>

Tartaglia ve ark., 23 hastalık çalışmalarında 35 saatlik EECP sonrasında %93 hastanın CCS anjina sınıflandırmalarında en az 1 seviye düzelme saptamışlardır. Egzersiz test süreleri artmış (EECP öncesi  $357 \pm 93$  sn / EECP sonrası  $449 \pm 97$  sn) ve ST depresyonu olan hastaların %80'inde kontrollerde ST depresyonu oluşmamıştır.<sup>43</sup>

Bagger ve ark., miyokard perfüzyonunun dobutamin stres ekokardiyografi ile değerlendirildiği 23 hastalık serilerinde bölgesel duvar hareket bozukluklarını incelemişler ve EECP sonrası %43 hastada normal test sonuçları veya en az iki segmentte düzelme saptamışlardır.<sup>31</sup>

Holubkov ve ark., tedavide EECP'yi 1. tercih olarak değerlendirdikleri çalışmalarında perkütan koroner girişim adayı olup öncelikle EECP uygulanan 323 hasta ile direkt olarak perkütan koroner

girişim uygulanan 448 hasta arasındaki farklara bakmışlardır. EECP uygulanan grupta kalp yetmezliği, önceki perkütan koroner girişim veya koroner bypass ve geçirilmiş miyokard infarktüsü sıklığı daha fazla olup, 1 yıllık yaşam oranları EECP için %98.7 ve perkütan koroner girişim için %96.8'dir. Anjinal semptomların düzelmesi açısından uygun olan hastalarda perkütan koroner girişim daha etkili bulunmuş olup, semptomların tamamen yok olması perkütan koroner girişim grubunda %73.4 ve EECP grubunda %43.7 olarak saptanmıştır.<sup>44</sup>

Aterosklerotik hastalığı olan ve olmayan hastalardan fundus kanlanması iskemik değişiklikleri bulunanlarda, EECP öncesi ve sonrasında Lazer Doppler Flowmetri ile göz kan akımında yapılan çalışmalarda aterosklerozu olmayan hastalarda oftalmik arter akımında bir değişiklik saptanmazken, aterosklerotik hastalarda %11.4'lük bir akım artışı sağlanmıştır.<sup>45</sup>

### Tartışma

Anjina tedavisinde kullanılan kombine medikal tedaviler veya perkütan koroner girişim ve koroner bypass gibi revaskülarizasyon yöntemleri hastaların birçoğunda etkili olmaktadır. Fakat bir grup hastada medikal tedavinin yan etkilerinin ortaya çıkması, medikal tedavilere olan cevabının azalması veya koroner damarların revaskülarizasyona uygun olmaması söz konusu olabilmektedir.<sup>8</sup> Aynı zamanda ileri revaskülarizasyon tekniklerinin gelişimi, revaskülarizasyon şansı olmayıp, kronik anjinası olan bir hasta alt grubu oluşturmuştur.<sup>9</sup> Bu hasta grubu için yeni tedavi yöntemleri geliştirilmekte olup, bunlar transmiyokardiyal lazer revaskülarizasyon, spinal kord stimülasyonu, transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu ve EECP'dir.<sup>8</sup>

Günümüzde EECP uygulamaları belirgin bir noktaya gelmiş olup, anjina ve kalp yetmezliğinde morbidite ve mortaliteyi azalttığını gösteren çok merkezli çalışmalar mevcuttur.<sup>8</sup> EECP oluşturduğu diyastolik basınç artışı ile transmiyokardiyal basınç gradientlerini, koroner akım direncinin en düşük olduğu periyotta arttırarak, koroner kan akımını maksimuma çıkarır ve kollateral gelişimini tetikler.<sup>3</sup> Bu etkiye shear stresin de eklenmesi ile büyüme hormonlarının salınımına ve takibinde epikardiyal da-

marların matürasyonuna ve anjiyoneogeneze neden olur. Aynı zamanda shear stres artışı ile NO ve endotelin seviyeleri değişerek, akım rezervlerinde düzelme sağlanır.<sup>5</sup> EECP hemodinamik ve dolaşım-sal akut etkilerinin yanı sıra, tedaviden sonra da devam eden nörohümorale etkiler sağlamaktadır. Bazı hastalarda rekürrent anjina gelişimi veya hastanın şikayeti olmasa bile sintigrafide perfüzyon defekti saptanması nedeniyle ek seanslar gerekebilmektedir.<sup>3</sup>

EECP ayrıca uzun tedavi süresi boyunca hasarlı miyokardın dinlenmesine olanak tanıdığı gibi, nörohümorale aktivasyonun normale dönmesini, arteriyal komplians ve arteriyolar reaktivitenin düzelmesini sağlar. Oksijen alım kapasitesindeki artış ile oksijen ihtiyacında azalma sağlanır.<sup>5</sup>

MUST-EECP çalışması EECP'nin semptomatik koroner arter hastalığı olan hastalarda egzersiz nedenli iskemiye azalttığını desteklemektedir. Egzersiz süreleri sadece anjinal semptomlara bağlı olmayıp, hastaların yorulmaları ve nefes darlığı gibi etkenlere de bağlı olduğundan, EECP medikal veya cerrahi tedavilerle birleştirildiğinde egzersiz süresinin iyileşmesinde daha etkili olmaktadır.<sup>8</sup>

Pilot çalışmalar ventrikül disfonksiyonu olan veya olmayan anjina hastalarının EECP ile güvenle tedavi edilebileceğini göstermektedir. Azalmış LV fonksiyonlarına (EF <%35) rağmen hastalar EECP tedavisine olumlu cevap vermektedirler. Kalp yetmezliği hikayesi bulunan hastaların tedavi sırasında oluşan artmış venöz dönüş ve preload nedeniyle tekrar yetmezliğe girmeleri ihtimali olmasına rağmen, bu durumun rölatif olarak nadir görülmesi uygun monitörizasyon ile bu grup hastaların tedavi edilebileceğinin göstergesidir.<sup>26</sup> Hastalar işlem öncesinde periferik ödem ve pulmoner konjesyon açısından ayrıntılı olarak incelenmelidir.

EECP sırasında en sık görülen yan etkiler bacak ve sırt ağrısı, ciltte abrazyon veya ekimozlar, aritmiler, ödem, parestezi ve anjina dışı göğüs ağrısı olarak bildirilse de insidansları çeşitli yayınlarda farklılık göstermekle birlikte, düşük olarak rapor edilmektedir.

Teorik olarak EECP'nin derin venöz trombozu (DVT) olan hastalarda pulmoner emboliye neden olabileceği düşünülse de, çok az DVT vakasında

pulmoner emboli rapor edilmiş olup, aktif tromboflebit hastaları dışında uygulama oldukça güvenlidir.<sup>26</sup>

EECP'nin venöz dönüşü arttırması sonucunda artan atriyal volüm ve basınca bağlı olarak gelişebileceği düşünülen hemodinamik olarak önemli atriyal ve ventriküler aritmiler klinik deneyimlerde rapor edilmemiş olup, teorik bir varsayımdır.<sup>26</sup>

EECP'nin aşırı obez veya kaşektik hastalarda kullanımına yönelik çalışmalar devam etmektedir. İleri periferik arter hastalarında kullanımı beklenen hemodinamik etkiler oluşamayacağından kontrendike olup, arteriyal akımın açık olduğu belli seviyedeki periferik arter hastalarında ve ateroskleroza bağlı erektil disfonksiyonda kollateral gelişimini arttırıcı etkisi nedeniyle kullanımına ait bilgiler mevcuttur.

Başlangıçtaki kurulum ve sonrasındaki işletim maliyetleri diğer tedavilere ayrılan bütçeler düşünüldüğünde düşük olan EECP, tekrarlayan anjinası olan hastaların tedavisinde artan bir oranda talep görmektedir.<sup>36</sup>

Ülkemizde de EECP kullanımı giderek yaygınlaşmakta ve birçok tedavi merkezi bu sistemi bünyelerine katmaktadır.

Tüm bu çalışma ve hipotezlerin kanıtlanması, insanlar için dizayn edilen bir cihazın hayvanlarda tam olarak denenmesi mümkün olmadığı için ileri klinik çalışmalar gerektirmekteyse de, geliştirilmekte olan bu yöntem koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği tedavisinde yeni ufuklar açmaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Soran O. A new treatment modality in heart failure enhanced external counterpulsation (EECP). *Cardiol Rev* 2004;12:15-20.
2. DeMaria AN. A historical overview of enhanced external counterpulsation. *Clin Cardiol* 2002;25(Suppl 2):II3-5.
3. Lawson WE, Hui JC, Cohn PF. Long-term prognosis of patients with angina treated with enhanced external counterpulsation: five-year follow-up study. *Clin Cardiol* 2000; 23:254-8.
4. Soran O, Crawford LE, Schneider VM, Feldman AM. Enhanced external counterpulsation in the management of patients with cardiovascular disease. *Clin Cardiol* 1999; 22:173-8.
5. Feldman AM. Enhanced external counterpulsation: mechanism of action. *Clin Cardiol* 2002;25:III1-5.
6. Amsterdam EA, Banas J, Criley JM, Loeb HS, Mueller H, Willerson JT, et al. Clinical assessment of external pres-

sure circulatory assistance in acute myocardial infarction. Report of a cooperative clinical trial. *Am J Cardiol* 1980;45:349-56.

7. Zheng ZS, Li TM, Kambic H, Chen GH, Yu LQ, Cai SR, et al. Sequential external counterpulsation (SECP) in China. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1983;29:599-603.
8. Arora RR, Chou TM, Jain D, Fleishman B, Crawford L, McKiernan T, 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.
9. Shea ML, Conti CR, Arora RR. An update on enhanced external counterpulsation. *Clin Cardiol* 2005;28:115-8.
10. 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.
11. Özlem Soran. Enhanced External Counterpulsation (EECP): Historical Background in the Treatment of Coronary Artery Disease and Its Emerging Role in Chronic Heart Failure. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2004;32:309-17.
12. 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.
13. Arora RR, Carlucci ML, Malone AM, Baron NV. Acute and chronic hemodynamic effects of enhanced external counterpulsation in patients with angina pectoris. *J Invest Med* 2001;49:500-4.
14. Wu GF, Du ZM, Hu CH, Zheng ZS, Zhan CY, Ma H, et al. Microvessel angiogenesis: a possible cardioprotective mechanism of external counterpulsation for canine myocardial infarction. *Chin Med J (Engl)* 2005;118:1182-9.
15. Kern MJ, Aguirre F, Bach R, Donohue T, Siegel R, Segal J. Augmentation of coronary blood flow by intra-aortic balloon pumping in patients after coronary angioplasty. *Circulation* 1993;87:500-11.
16. Akhtar M, Wu GF, Du ZM, Zheng ZS, Michaels AD. Effect of external counterpulsation on plasma nitric oxide and endothelin-1 levels. *Am J Cardiol* 2006;98:28-30.
17. Masuda D, Nohara R, Hirai T, Kataoka K, Chan LG, Hosokawa R, et al. Enhanced external counterpulsation improved myocardial perfusion and coronary flow reserve in patients with chronic stable angina; evaluation by (13)N-ammonia positron emission tomography. *Eur Heart J* 2001;22:1451-8.
18. Barsness GW. Enhanced External Counterpulsation in Unrevascularizable Patients. *Curr Interv Cardiol Rep* 2001;3:37-43.
19. Hasdai D, Holmes DR Jr, Garratt KN, Edwards WD, Lerman A. Mechanical pressure and stretch release endothelin-1 from human atherosclerotic coronary arteries in vivo. *Circulation* 1997;95:357-62.
20. Kuchan MJ, Frangos JA. Shear stress regulates endothelin-1 release via protein kinase C and cGMP in cultured endothelial cells. *Am J Physiol* 1993;264:H150-6.



21. Tseng H, Peterson TE, Berk BC. Fluid shear stress stimulates mitogen-activated protein kinase in endothelial cells. *Circ Res* 1995;77:869-78.
22. Corson MA, James NL, Latta SE, Nerem RM, Berk BC, Harrison DG. Phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase in response to fluid shear stress. *Circ Res* 1996; 79: 984-91.
23. Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, Hermann C, Busse R, Zeiher AM. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature* 1999;399:601-5.
24. Levenson J, Pernollet MG, Iliou MC, Devynck MA, Simon A. Cyclic GMP release by acute enhanced external counterpulsation. *Am J Hypertens* 2006;19:867-72.
25. Urano H, Ikeda H, Ueno T, Matsumoto T, Murohara T, Imaizumi T. 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;37:93-9.
26. Lawson WE, Kennard ED, Holubkov R, Kelsey SF, Strobeck JE, Soran O, et al. Benefit and safety of enhanced external counterpulsation in treating coronary artery disease patients with a history of congestive heart failure. *Cardiology* 2001;96:78-84.
27. Soran OZ, DeMarco T, Crawford LE, Schneider V, de Lame PA, Fleishman P, et al. EECP in heart failure patients: Results of a pilot study. *J Card Failure* 2000;6:48.
28. Gorcsan J III, Crawford L, Soran O, Wang H, Severyn D, de Lame PA, et al. Improvement in left ventricular performance by enhanced external counterpulsation in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(230A):901-5.
29. Michaels AD, Kennard ED, Kelsey SE, Holubkov R, Soran O, Spence S, et al. Does higher diastolic augmentation predict clinical benefit from enhanced external counterpulsation?: Data from the International EECP Patient Registry (IEPR). *Clin Cardiol* 2001; 24:453-8.
30. Lakshmi MV, Kennard ED, Kelsey SF, Holubkov R, Michaels AD. Relation of the pattern of diastolic augmentation during a course of enhanced external counterpulsation (EECP) to clinical benefit (from the International EECP Patient Registry [IEPR]). *Am J Cardiol* 2002;89: 1303-5.
31. Bagger JP, Hall RJ, Koutroulis G, Nihoyannopoulos P. Effect of enhanced external counterpulsation on dobutamine-induced left ventricular wall motion abnormalities in severe chronic angina pectoris. *Am J Cardiol* 2004;93: 465-7.
32. Cai D, Wu R, Shao Y. Experimental study of the effect of external counterpulsation blood circulation in the lower extremities. *Clin Invest Med* 2000;23:239-47.
33. Bonetti PO, Barsness GW, Keelan PC, Schnell TI, Pumper GM, Kuvin JT, et al. Enhanced external counterpulsation improves endothelial function in patients with symptomatic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41: 1761-8.
34. Shechter M, Matetzky S, Feinberg MS, Chouraqui P, Rotstein Z, Hod H. External counterpulsation therapy improves endothelial function in patients with refractory angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2090-5.
35. Feldman AM, Silver MA, Francis GS, Abbottsmith CW, Fleishman BL, Soran O, et al. Enhanced external counterpulsation improves exercise tolerance in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1198-205.
36. Lawson WE, Hui JC, Kennard ED, Kelsey SF, Michaels AD, Soran O. Two-year outcomes in patients with mild refractory angina treated with enhanced external counterpulsation. *Clin Cardiol* 2006;29:69-73.
37. Ochoa AB, deJong A, Grayson D, Franklin B, McCullough P. Effect of enhanced external counterpulsation on resting oxygen uptake in patients having previous coronary revascularization and in healthy volunteers. *Am J Cardiol* 2006; 98:613-5.
38. Arora RR, Chou TM, Jain D, Fleishman B, Crawford L, McKierman, et al. Effects of enhanced external counterpulsation on Health-Related Quality of Life continue 12 months after treatment: a substudy of the Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation. *J Investig Med* 2002;50:25-32.
39. Michaels AD, Linnemeier G, Soran O, Kelsey SF, Kennard ED. Two-year outcomes after enhanced external counterpulsation for stable angina pectoris (from the International EECP Patient Registry [IEPR]). *Am J Cardiol* 2004;93:461-4.
40. Linnemeier G, Rutter MK, Barsness G, Kennard ED, Nesto RW. IEPR Investigators. Enhanced External Counterpulsation for the relief of angina in patients with diabetes: safety, efficacy and 1-year clinical outcomes. *Am Heart J* 2003; 146:453-8.
41. Lawson WE, Hui JC, Zheng ZS, Burger L, Jiang L, Lillis O, et al. Can angiographic findings predict which coronary patients will benefit from enhanced external counterpulsation? *Am J Cardiol* 1996; 77:1107-9.
42. Stys TP, Lawson WE, Hui JC, Fleishman B, Manzo K, Strobeck JE, et al. Effects of enhanced external counterpulsation on stress radionuclide coronary perfusion and exercise capacity in chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002;89:822-4.
43. Tartaglia J, Stenerson J Jr, Charney R, Ramasamy S, Fleishman BL, Gerardi P, et al. Exercise capability and myocardial perfusion in chronic angina patients treated with enhanced external counterpulsation. *Clin Cardiol* 2003;26:287-90.
44. Holubkov R, Kennard ED, Foris JM, Kelsey SF, Soran O, Williams DO, et al. Comparison of patients undergoing enhanced external counterpulsation and percutaneous coronary intervention for stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002;89:1182-6.
45. Werner D, Michelson G, Harazny J, Michalk F, Voigt JU, Daniel WG. Changes in ocular blood flow velocities during external counterpulsation in healthy volunteers and patients with atherosclerosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001;239:599-602.