

A Magyarországon végzett első arteria mammaria interna graftolás harmincöt éves coronarographiás utánkövetése

Péterffy Árpád dr.¹ ■ Molnár Ferenc dr.^{2, 3} ■ Sipos Dávid dr.³
Maros Tamás dr.¹ ■ Kőszegi Zsolt dr.^{1, 3}

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ,
Kardiológiai és Szívsebészeti Klinika, Debrecen

²Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Honvédkórház, Budapest

³Jósa András Oktatókórház, Nyíregyháza

A tünetes koszorúér-betegség kezelésében ma is kiemelkedő szerepet játszanak a revascularisatiós műtétek (coronary artery bypass grafting – CABG). Az első beavatkozások elvégzése óta eltelt több mint ötven év alatt számos klinikai megfigyelés igazolja, hogy a koszorúér-áthidalásra az arteria mammaria interna (IMA) használható a legkedvezőbb eredménnyel. Az IMA szövettani struktúrája és élettani tulajdonságai ellenállóvá teszik az eret az érlemezéssel szemben. Cikkünkben a Magyarországon IMA-graft felhasználásával elsőként végzett CABG-műtétről emlékezünk meg, egyúttal az IMA kedvező tulajdonságait az irodalomban eddig közölt leghosszabb (harmincöt éves) utánkövetéses coronarographia eredményeivel illusztráljuk. Az eset alátámaszthatja azt a feltételezést is, hogy a mammiagraft prosztaciklintermelése megvédi a kiáramlási pályát az atherosclerosis progressziójától. Ennek igazolására nagy elemszámú vizsgálat javasolható, amely sztentimplantációval hasonlítja össze az IMA-graft feltételezhető védőhatását a kiáramlási pályán. A hosszú távú követés során a bal coronaria elülső leszálló ágának (LAD) sztentelését *versus* az arteria mammaria interna graftnak a felhelyezését követően a LAD kiáramlási pályájának alakulását kellene értékelni. Orv Hetil. 2020; 161(9): 354–358.

Kulcsszavak: coronaria-bypassműtét, arteria mammaria interna graft

Thirty-five-year angiographic follow-up of the first coronary bypass surgery by internal mammary artery in Hungary

Coronary artery bypass grafting (CABG) plays an important role in the treatment of symptomatic coronary artery disease. During the fifty years since the first operation, a great amount of clinical observations confirm that the internal mammary artery (IMA) can be used for the bypass grafting by the most favorable outcome. IMA's histological structure and physiological properties make it resistant to atherosclerosis. In our article, we remember the first CABG operation in Hungary using IMA graft and we also confirm the favorable properties of IMA by the results of the 35-year follow-up, with the longest reported coronary angiography in the literature after IMA grafting. On the basis of this case, we can speculate that the prostacyclin secretion of the mammary graft can prevent the run-off tract of the left anterior descending (LAD) artery from the atherosclerotic progression. Large-scale study is warranted to compare the long-term prognosis of the run-off tract after grafting *versus* stenting of the LAD.

Keywords: coronary artery bypass surgery, internal mammary artery graft

Péterffy Á, Molnár F, Sipos D, Maros T, Kőszegi Zs. [Thirty-five-year angiographic follow-up of the first coronary bypass surgery by internal mammary artery in Hungary]. Orv Hetil. 2020; 161(9): 354–358.

(Beérkezett: 2019. november 13.; elfogadva: 2019. december 3.)

Rövidítések

BMS = (bare metal stent) fémszent; CABG = (coronary artery bypass grafting) coronaria-bypassműtét; CX = (circumflex artery) körbefutó coronariaág; D1 = első diagonális ág; DES = (drug-eluting stent) gyógyszerkibocsátó sztent; eNOS = endothelialis nitrogén-oxid-szintetáz; IMA = (internal mammary artery) arteria mammaria interna; LAD = (left anterior descending artery) a bal coronaria elülső leszálló ága; LIMA = (left internal mammary artery) bal arteria mammaria interna; NO = nitrogén-monoxid; OM = obtus marginalis; RCA = (right coronary artery) jobb coronaria; SVG = (saphenous vein graft) vena saphena graft

Történeti áttekintés

A koszorúér-megbetegedések közvetlen sebészi kezelésének első próbálkozásai az 1940-es évek közepére nyúlnak vissza. 1954-ben *Murray* a kísérleteiben az arteria mammaria interna és a koszorúerek között anastomosist hozott létre, ezzel tulajdonképpen megnyitotta a koszorúereken végzett műtétek korszakát [1, 2]. Az arteria mammaria internával először *Goetz* készített koszorúér-áthidalást 1960-ban [1, 3], de az artériás graftok felhasználása *Green és mtsai* munkássága nyomán terjedt el és vált közismertté [1, 4].

A tünetes koszorúér-betegség műtéti kezelésére a vena saphena grafttal történő koszorúér-revascularisációs műtét (coronary artery bypass grafting – CABG) ötven évvel ezelőtt René Favaloro munkássága alapján került be a klinikai gyakorlatba [5–7].

Magyarországon 1982-ben Péterffy Árpád végezte az első bypassműtétet arteria mammaria interna graft alkalmazásával, majd rutinszerű alkalmazását is ő kezdte el 1984-ben Debrecenben [8, 9]. Jelen cikkünkben a Magyarországon készített első arteria mammaria interna graft harmincöt éves utánkötése során tapasztalt eredményeket ismertetjük.

Esetismertetés

A hypertóniás, hyperlipidaemiás férfi beteg 49 éves korában acut myocardialis infarctust szenvedett el. A coronarographia háromér-megbetegedést mutatott. Ennek megoldására 1982. december 4-én Budapesten CABG-műtétet végeztek, amelynek alkalmával a bal coronaria elülső leszálló ágát (left anterior descending artery – LAD) a bal arteria mammaria internával (LIMA), míg a jobb coronariát (right coronary artery – RCA) és a bal körbefutó ág obtus marginalis (OM) ágát vena saphena graftokkal (SVG) hidalták át. A műtétet Péterffy Árpád végezte; Magyarországon ez volt az első, mammaria-grafttal történő áthidalás. A beteg sokáig angina mentes volt.

2005-ben recidiváló panaszok miatt recoronarographiát végeztek, amelynek során azt találták, hogy az első diagonális ág (D1) leadása után elzáródott a LAD, de jó kiáramlási pályáját a szabályos LIMA megfelelően

töltötte. A jó kaliberű, meszes falú, középső harmadában jelentősen szűkült D1 halványan retrográdan töltötte a gracilis OM-ágot, míg a körbefutó coronariaág (CX) és vénás graftja is elzáródott volt. A proximálisan okkludált RCA kiáramlásához a kismértékben degenerált SVG jól vezetett. A vizsgálat kapcsán a D1 szűkületébe gyógyszerkibocsátó sztentet (drug-eluting stent – DES) ültettek, a LAD proximális szakaszát pedig ballonnal tágították.

2007-ben újabb recoronarographia során jól vezető D1-DES-t, a LAD-kiáramlást jól tápláló, szabályos LIMA-graftot, a D1 felől telődő OM-ágot, a proximálisan elzáródott RCA distalis szakaszának nem szignifikáns szűkületét és a jobb coronaria vénagraftjának igen jelentős proximális stenosisát írták le. Az utóbbit fémszentet (bare metal stent – BMS) implantációjával, jó angiológiai eredménnyel kezelték.

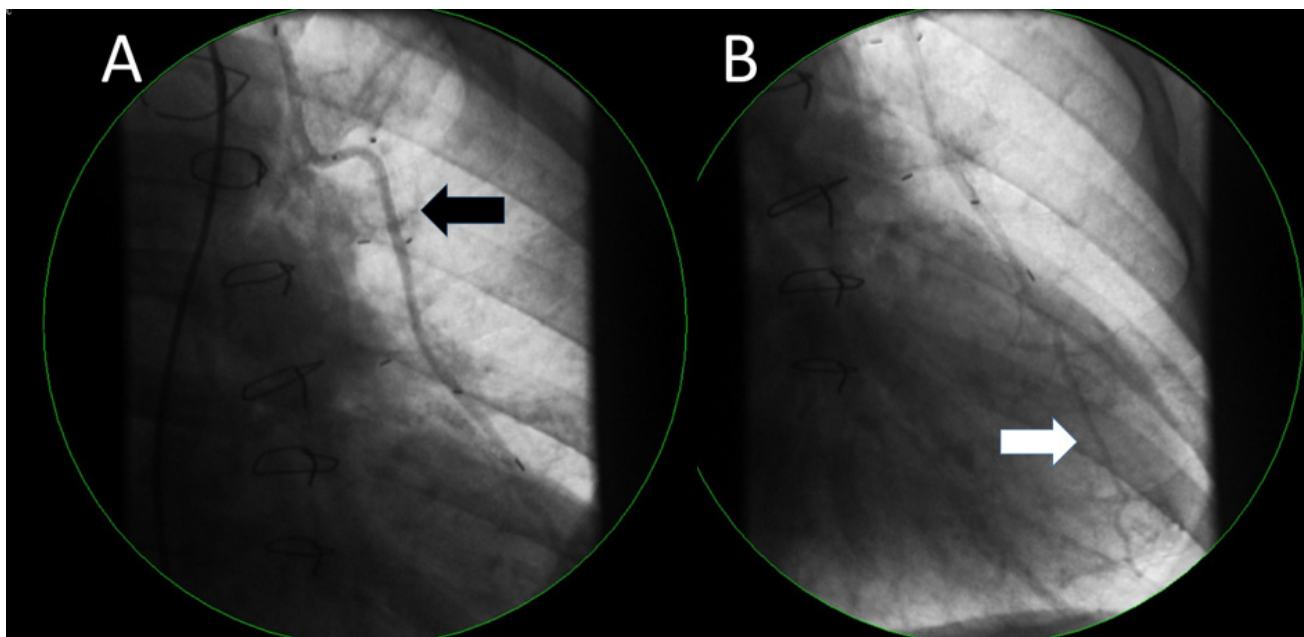
2012-ben – terhelésre jelentkező – anginás panaszok miatt ismét recoronarographia történt: ép bal főtörzset, a D1 leadása után elzáródott LAD-ot detektáltak, de a megtartott kiáramlási pálya az ép LIMA-grafton keresztül továbbra is jól töltődött (1. ábra). A D1-be korábban implantált és a vizsgálat idején 6 éves DES szabadon átjárható volt, ez az ér teljes egészében visszatöltötte az OM-ágot. Az elzáródott RCA vénagraftjának proximális szakaszába ültetett BMS is jól vezetett. A graft középső harmadában rövid, excentrikus, kritikus mértékű, 90%-ot meghaladó szűkület, míg a natív RCA distalis harmadában 15 mm hosszú, jelentős mértékű laesio kialakulása mutatkozott (2. ábra). Az SVG kritikus stenosisába egy BMS-t, a natív RCA szűkületébe pedig egy DES-t implantáltak jó angiológiai eredménnyel. A szövődésmenymentes beavatkozást követően konzervatív terápia folytatását javasolta az interdiszciplináris konzílium (*heart team*).

2018-ban a 85 éves betegnél újra elvégezték az invazív kivizsgálást, de újabb intervenciót igénylő progresszió nem igazolódott, a LIMA-graft továbbra is jól vezetett, a legutóbb beültetett sztentekben csak minimális intima-proliferációt írtak le.

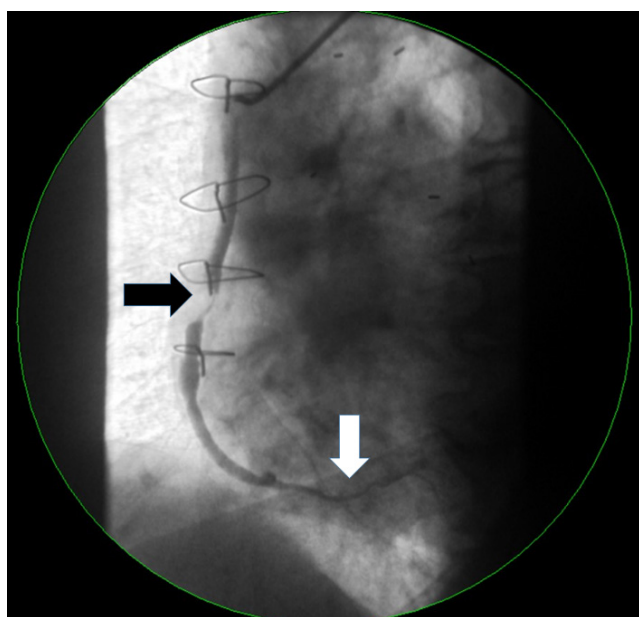
Megbeszélés

Az IMA egy elasztikus típusú artéria, amely az arteria subclaviából ered. Anatómiai közelsége, biológiai sajátosságai és hosszú távú nyitvamaradási aránya okán az IMA az ideális graft a koszorúér áthidalásához [1]. Több ezer boncolás eredménye alapján ismert, hogy az érelmeszesedés még időskorban is általában megkíméli az IMA-t [10–12].

Az IMA-graftoknak a vena saphena graftokkal (SVG) szembeni fölénye alacsonyabb mortalitásban és nagyobb nyitvamaradási arányban (>90% 10 év után) mutatkozik meg, mely előnyök az IMA-graftok atherosclerosis szembeni jelentős ellenállásának tulajdoníthatók [11]. Az utóbbi számos strukturális és élettani tulajdonsággal magyarázható. Az IMA endotheliuma kevésbé feneszt-



1. ábra | A: 30 évvel a műtét után is jól vezető bal mammaia interna graft (fekete nyíl). B: A kiáramlási pályán nincs atheroscleroticus progresszió (fehér nyíl)



2. ábra | A jobb koszorúérhez menő vénagrafton kritikus stenosis látható (fekete nyíl), és az elfolyási pályán is jelentős szűkület alakult ki (fehér nyíl)

rált, és intercelluláris jukciói kevésbé permeábilisak az SVG-hoz képest, mely megelőzi a lipoproteinek subendothelialis térbe jutását [13]. Az IMA endothelsejtjei gazdagok heparán-szulfátban és endothelialis nitrogén-oxid-szintetázban (eNOS), nagy mennyiségben szabadítanak fel nitrogén-oxidot, ami hozzájárul az antithromboticus hatáshoz és az atherosclerosis elleni védelemhez [14]. Intimasérülés esetén a NO helyileg akadályozza a thrombocytáaggregációt és -adhéziót, valamint a tunica mediában gátolja a simaizomsejtek proliferációját. Intra-

lás irányában is [15–17]. Kísérletes és klinikai vizsgálatok alapján az is ismert, hogy az IMA prosztaciklinanalóg aktivitása is magasabb a vénás graftokhoz képest, ami szintén hozzájárul a kedvezőbb hosszú távú kimenetelhez [17].

Érdeemes megemlíteni, hogy egyes megfigyelések szerint a LAD-nak az IMA-grafttal való áthidalása a recipiens coronariában az atherosclerosis lassabb progressziójával, illetve annak hiányával társulhat. A feltételezés szerint a recipiens coronariaág az IMA érfalából származó NO vagy még inkább a prosztaciklin folyamatos hatása révén protektív miliót nyer, ami tartós vasodilatációban és az atherogen folyamatok elleni védelemben nyilvánul meg („drug-eluting graft”) [17–19].

Az artériák falában két fő irányban ébrednek feszítőerők. Az érfalra merőlegesen a vérnyomás radiális stresszt eredményez, míg az érfallal párhuzamosan a véráramlás nyíróerőket (csúszási feszültséget: shear stress) generál. Az utóbbit az endothelsejtek érzékelik, a folyamat az áramlásfüggő NO felszabadítása útján az érátmérő fő regulátora [16]. Az állandó lamináris áramlás tartósan fokozza a NO szintézisét az eNOS indukálásán keresztül. Az artériás remodelling az IMA-graftban hónapok alatt alakul ki, ami az áramlásra adott tartós válaszként értelmezhető, és a génexpresszióban történt változások eredménye. A tartósan fokozott véráramlás az IMA lumenének növekedéséhez vezet, míg a csökkent áramlás az intima vastagodását és a lumen átmérőjének csökkenését eredményezi [20, 21].

Egyesek annak is jelentőséget tulajdonítanak, hogy az IMA és a recipiens coronaria mérete közel azonos, aminek következtében az anastomosisnál ritkábban jön létre az áramlásszétválás jelensége. A hasonló átmérők miatt magában az IMA-graftban a natív koszorúérhez hasonló,

viszonylag magas csúszási feszültség (shear stress) tapasztalható, szemben az SVG-ben mutatózó alacsony (atherosclerosisra és graftdegenerációra hajlamosító) 'shear stress'-szel [21, 22].

A jó nyitvamaradási eredmények mellett leírták a ritkán előforduló, diffúz szűkülettel járó IMA-graft-elégtelenség kialakulását is (*string sign*). Ennek hátterében számos folyamat állhat. A legáltalánosabb ok a kompetitív áramlás jelenléte, mely a leggyakrabban akkor jöhet létre, ha az áthidalt coronarián csak nem szignifikáns (<50%) szűkület van [23]. A graft elégtelenségéhez vezető egyéb okok között meg kell említeni az IMA mobilizálása során létrejött sérülést, a spasmust, a postpericardiotomiás szindróma során fellépő gyulladást és az IMA nagy, osztatlan proximális oldalága által okozott 'steal' jelenséget [24–26].

Betegünk utolsó coronarographiás vizsgálata a CABG-műtét után 35 évvel történt (ilyen hosszú coronarographiás utánkövetés eredményét tudomásunk szerint még nem közölték a szakirodalomban). Ennek alkalmával ép, jól funkcionáló LIMA-graftot, jól töltődő LAD-kiáramlást, az RCA vénás graftjának és kiáramlási pályájának súlyos atherosclerosisát és a CX elzáródott vénagraftját írták le. A lelet is alátámasztja, hogy a súlyos coronariasclerosis kezelésében az IMA az optimális graft, az ennek felhasználásával végzett revascularisációs műtét több mint három és fél évtized elteltével is jó eredményű maradhat.

Az eset kapcsán az is felvethető, hogy az IMA jótékony biológiai és reológiai tulajdonságai az áthidalt coronaria kiáramlási pályájára is védőhatással lehetnek.

Széles körű hosszú távú (akár retrospektív) tanulmány végzése látszik indokoltnak annak felmérésére, hogy a mammariagraft a LAD kiáramlási pályája atheroscleroticus progressziójának kivédése szempontjából kedvezőbb hatású-e, mint a DES-implantáció.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: P. Á., K. Zs.: A hipotézisek kidolgozása. M. F.: A vizsgálat lefolytatása. S. D., P. Á., M. T., K. Zs.: A kézirat megszövegezése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdeklőségek: A szerzőknek nincsenek érdeklőségeik.

Irodalom

- [1] Péterffy Á, Galajda Z, Horváth A. The modern surgical management of coronary artery disease. [A koszorúér-betegség korszerű sebészeti kezelése.] *Lege Artis Med.* 2000; 10: 875–880. [Hungarian]
- [2] Murray G, Porcheron R, Hilario J, et al. Anastomosis of a systemic artery to coronary. *Can Med Assoc J.* 1954; 71: 594–597.
- [3] Goetz RH, Tohman M, Haller JD, et al. Internal mammary – coronary anastomosis. A nonsuture method employing tantalum ring. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1961; 41: 378–386.
- [4] Green GE, Spencer FC, Tice DA, et al. Arterial and venous microvascular bypass grafts for coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1970; 60: 491–503.
- [5] Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention *versus* coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009; 360: 961–972.
- [6] Jones DS. CABG at 50 (or 107?) – The complex course of therapeutic innovation. *N Engl J Med.* 2017; 376: 1809–1811.
- [7] Jánosi A. The first coronary artery revascularization surgery was performed fifty years ago. [Ötven évvel ezelőtt végezték el az első koszorúér-revascularisációs műtétet.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 1517–1518. [Hungarian]
- [8] Péterffy Á, Homolay P, Szécsi J, et al. Direct revascularization of the myocardium using the internal mammary artery. [A szívizom direkt revascularisációja az arteria mammaria interna felhasználásával.] *Orv Hetil.* 1989; 130: 1419–1423. [Hungarian]
- [9] Kőszegi Z, Szakáll S, Trón L, et al. Prediction of the result of high-risk coronary bypass surgery by positron emission tomography. [Nagykockázatú koszorúér bypass műtét eredményességének előrejelzése pozitron emissziós tomográfiával.] *Orv Hetil.* 1997; 138: 1691–1693. [Hungarian]
- [10] Kay HR, Korn ME, Flemming RJ, et al. Atherosclerosis of the internal mammary artery. *Ann Thorac Surg.* 1976; 21: 504–507.
- [11] Goldman S, Zadina K, Moritz T, et al. Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery: results from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44: 2149–2156.
- [12] Otsuka F, Yahagi K, Sakakura K, et al. Why is the mammary artery so special and what protects it from atherosclerosis? *Ann Cardiothorac Surg.* 2013; 2: 519–526.
- [13] Motwani JG, Topol EJ. Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition, and prevention. *Circulation* 1998; 97: 916–931.
- [14] Lüscher TF, Yang Z, Tschudi M, et al. Interaction between endothelin-1 and endothelium-derived relaxing factor in human arteries and veins. *Circ Res.* 1990; 66: 1088–1094.
- [15] Pearson PJ, Evora PR, Schaff HV, et al. Bioassay of EDRF from internal mammary arteries: implications for early and late bypass graft patency. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 1078–1084.
- [16] Selke FW, Boyle EM Jr, Verrier ED. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the pathophysiology of vasomotor dysfunction. *Ann Thorac Surg.* 1996; 62: 1222–1228.
- [17] Homolay P, Bordáné Jenes E, Takács EI, et al. PGI₂-like activity of the internal mammary artery and the saphenous vein used in coronary bypass surgery. [Coronaria bypass műtétéknél alkalmazott arteria mammaria interna és a vena saphena PGI₂-analóg aktivitásának tanulmányozása.] *Orv Hetil.* 1993; 134: 731–135. [Hungarian]
- [18] Tarr FI, Sasvári M, Dudás G, et al. Quantitative measurement of endothelium derived nitric oxide production of the internal mammary artery bypass graft during extracorporeal circulation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001; 19: 653–656.
- [19] Tarr F, Dudás G, Tarr M, et al. Analysis of the stable metabolite of endothelium-derived nitric oxide of internal mammary artery bypass grafts at the venous drainage system of the recipient coronary artery. Morphologic implications and consequences. [Az arteria mammaria interna bypass graft endotheliuma által termelt nitrogén-monoxid stabil metabolitjának mérése a recipiens coronariaág gyűjtőeres rendszerében. Morfológiai vonatkozások és következmények.] *Orv Hetil.* 2002; 143: 2549–2552. [Hungarian]
- [20] Barner H. Remodeling of arterial conduits in coronary grafting. *Ann Thorac Surg.* 2002; 73: 1341–1345.
- [21] Ivert T, Huttunen K, Landou C, et al. Angiographic studies of internal mammary artery grafts 11 years after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988; 96: 1–12.

- [22] Bashour TT, Hanna ES, Mason DT. Myocardial revascularization with internal mammary artery bypass: an emerging treatment of choice. *Am Heart J.* 1986; 111: 143–151.
- [23] Balogh E, Maros T, Daragó A, et al. Plasma homocysteine levels are related to medium-term venous graft degeneration in coronary artery bypass graft patients. *Anatol J Cardiol.* 2016; 16: 868–873.
- [24] Kolozsvári R, Galajda Z, Ungvári T. Various clinical scenarios leading to development of the string sign of the internal thoracic artery after coronary bypass surgery: the role of competitive flow, a case series. *J Cardiothorac Surg.* 2012; 7: 12.
- [25] Villareal RP, Mathur VS. The string phenomenon: an important cause of internal mammary artery graft failure. *Tex Heart Inst J.* 2000; 27: 346–349.
- [26] Mills NL, Ochsner JL. Technique of internal mammary-to-coronary artery bypass. *Ann Thorac Surg.* 1974; 17: 237–246.

(Kőszegi Zsolt dr.,
Debrecen, Móricz Zs. krt. 22., 4032
e-mail: kosegi@med.unideb.hu)

Pályázati felhívás

Dr. Fehér János professzornak, a Semmelweis Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinikája volt igazgatójának, az Orvosi Hetilap volt főszerkesztőjének emlékére 2011-ben alapítvány létesült.

A **Dr. Fehér János Emlékére Alapítvány** fő célja a belgyógyászat, különösen a hepatológia szabad gyökös és immunológiai vonatkozású témaköreinek kutatása, fejlesztése, támogatása, illetve ösztönzése oly módon, hogy az alapítvány kamatából fiatal egyetemi oktatók, PhD-hallgatók és orvostanhallgatók részesüljenek.

A pályázatok benyújtásának határideje: 2020. április 15.

A dolgozatot „**Dr. Fehér János pályázat**” megjelöléssel kell benyújtani, és a pályázathoz mellékelni kell a pályázó önéletrajzát is.

A dolgozatot a Dr. Fehér János Emlékére Alapítvány Kuratóriuma elnökének (Dr. Hagymási Krisztina) vagy titkárnak (Dr. Lengyel Gabriella) kell eljuttatni.

Beküldési cím: Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.

A díj odaítéléséről a kuratórium dönt. A díj átadására az Orvosi Hetilap Markusovszky-ünnepségén kerül sor, ahol a nyertes pályázó 5 perces előadásban foglalhatja össze az eredményeit.