

Próby zapobiegania wtórnej niedrożności aortalno-wieńcowych przeszczepów żylnych

prof. dr hab. n. med. Bohdan Lewartowski

Zakład Fizjologii Klinicznej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa



Pomostowanie naczyń wieńcowych za pomocą przeszczepów żylnych jest nadal stosowane w leczeniu choroby wieńcowej. Zasadniczym ograniczeniem tej metody jest wtórna niedrożność pomostu żylnego w różnym czasie po operacji. W ciągu pierwszego miesiąca po zabiegu najczęstszą przyczyną niedrożności są zakrzepy

będące przede wszystkim skutkiem mechanicznych urazów żyły podczas jej pobierania i operacji pomostowania. W czasie od jednego miesiąca do roku główną przyczyną ograniczenia drożności przeszczepu jest hiperplazja jego błony wewnętrznej (ang. *intima*) i środkowej (ang. *media*). Może ona sama przez się powodować zwężenie światła przeszczepu, a ponadto tworzy podłoże dla rozwoju procesu miażdżycowego, który jest dalszą przyczyną niedrożności [1]. Komentowana praca dotyczy okresu 3-miesięcznego po doświadczalnym pomostowaniu żylnym przeciętych tętnic szyjnych. Ponieważ nie występowały w tych doświadczeniach wczesne powikłania zakrzepowe, obejmuje ona czas, w którym ewentualne ograniczenie przepływu jest zależne przede wszystkim od hiperplazji ściany żyły. Jej zasadniczym celem jest sprawdzenie, czy i jak zewnętrzny stent wpływa na ten proces.

Tętnice wieńcowe i podobne do nich aortalno-wieńcowe pomosty żyłne poddane są działaniu sił modyfikujących biologię ich ściany. Najważniejsze z nich to wywołane ciśnieniem krwi naprężenie (ang. *stress*) poprzeczne ściany powodujące jej odkształcenie (ang. *strain*, tj. różnica pomiędzy maksymalnym obwodem a obwodem początkowym dzielona przez obwód początkowy) oraz naprężenie styczne ścinające (ang. *shear stress*), tj. siła wywierana na wewnętrzną powierzchnię ściany przez płynącą krew. Naprężenie poprzeczne ściany prowadzi do aktywacji ekspresji szeregu cytokin powodujących proliferację miofibroblastów warstwy zewnętrznej jej ściany i komórek mięśni gładkich warstwy środkowej oraz ich migrację do warstwy wewnętrznej, co wywołuje jej przerost (ang. *neointima*) i jest jednym z czynników zapoczątkowujących proces miażdżycowy.

Shear stress wpływa korzystnie na morfologię i funkcję śródbłonnka naczyniowego. Pobudza syntezę i wydzielanie tlenku azotu (NO), który m.in. zapobiega proliferacji i migracji komórek mięśni gładkich. Tak więc utrzymanie

prawidłowej morfologii naczynia jest wynikiem równowagi pomiędzy skutkami działania tych sił. Zmniejszenie *shear stress* na skutek zwolnienia przepływu krwi ułatwia tworzenie neointimy i rozwój procesu miażdżycowego, a jego nasilenie hamuje te procesy. Stąd korzystny wpływ na stan ściany naczyniowej wysiłku fizycznego zwiększającego szybkość przepływu krwi. Te zależności ujawniają się nawet pod wpływem zagięcia naczynia, np. pni powierzchniowych naczyń wieńcowych zagiętych na wypukłej powierzchni serca. Szybkość poruszania się krwi jest największa na zewnętrznej krawędzi łuku, a najmniejsza na jego krawędzi wewnętrznej. Otóż zmiany miażdżycowe rozwijają się intensywniej na wewnętrznej niż na zewnętrznej krawędzi łuku [2]. Bardzo silny *shear stress* może uszkadzać śródbłonek. Tak więc istnieje optymalny przedział wielkości tego czynnika [3].

W aortalno-wieńcowych przeszczepach żylnych naprężenie poprzeczne rośnie wielokrotnie w stosunku do fizjologicznego naprężenia przed ich pobraniem, natomiast *shear stress* może maleć w zależności od wielkości światła przeszczepu.

Te podstawowe siły są modyfikowane w naczyniach wieńcowych i w pomostach aortalno-wieńcowych przez mechaniczną czynność serca. Jego skurcz i rozkurcz nieustannie zmieniają chwilowy kształt naczynia (jego zagięcia), a ponadto powodują zmienny ucisk z zewnątrz [2].

W komentowanej pracy badano zmiany grubości ściany oraz stosunek proliferacji do apoptozy w dwóch odcinkach żyły wstawionych na przebiegu obu tętnic szyjnych wspólnych owcy. Jeden z tych odcinków służył jako kontrola, a kontralateralny odcinek umieszczony był w wewnętrznym stencie wykonanym wg projektu autorów. Stent ten ogranicza odkształcenie powodowane wielokrotnie zwiększonym naprężeniem poprzecznym oraz zwiększa *shear stress* na skutek zmniejszenia maksymalnej średnicy przeszczepu. Jest to metoda zaproponowana w 1996 r. przez Angeliniego i wsp. [4] i stosowana przez wielu autorów zajmujących się biologią żylnych pomostów aortalno-wieńcowych. Umożliwia badanie wpływu na stan przeszczepu naprężenia poprzecznego i odkształcenia ściany niezakłóconego mechanicznym wpływem serca. Stanowi to z jednej strony pewną zaletę, ale jednocześnie ograniczenie skłaniające do ostrożności w interpretacji wyników, gdyż przeszczep na przebiegu tętnicy szyjnej znajduje się w innych warunkach niż przeszczep aortalno-wieńcowy.

Autorzy komentowanej pracy stwierdzili, że grubość ściany przeszczepu rośnie w ciągu 12 tygodni obserwacji, jednakże ten wzrost jest ograniczany w ok. 30% przez stent. Proliferacja stopniowo maleje od 5. dnia do 12. tygodnia obserwacji, ale ten spadek jest znamiennej większy w żyłach ze stentem. Pomiędzy 10. a 12. tygodniem liczba proliferujących komórek wynosi w nich ok. 30% w stosunku do kontroli. Apoptoza stopniowo się nasila, począwszy od 9. dnia, osiągając stały poziom ok. 8. tygodnia, przy czym nie stwierdzono różnicy pomiędzy kontrolą a przeszczepami ze stentem. Tak więc równowaga pomiędzy proliferacją a apoptozą, osiągnięta ok. 5. tygodnia obserwacji, zostaje naruszona na korzyść apoptozy znacznie bardziej w przeszczepach ze stentem niż w przeszczepach kontrolnych, co może być jednym z czynników odpowiedzialnych za mniejsze zgrubienie ściany w tych pierwszych.

Podobne wyniki przy zastosowaniu tej metody osiągnęło kilka grup badaczy, przy czym stenty były trwałe lub z materiału ulegającego biodegradacji w czasie 1–6 miesięcy [5]. Oryginalnym elementem komentowanej pracy było dokładne badanie relacji pomiędzy proliferacją i apoptozą w wielu dobrze dobranych punktach czasowych. Wy-

niki tych prac budzą nadzieję, że zastosowanie odpowiednio skonstruowanych zewnętrznych stentów może doprowadzić do zmniejszenia częstości występowania niedrożności żylnych pomostów aortalno-wieńcowych. Bardziej przekonujących wyników może jednak dostarczyć tylko zastosowanie zewnętrznych stentów w doświadczalnych pomostach aortalno-wieńcowych, co stworzyłoby warunki bardziej odpowiadające warunkom klinicznym.

Piśmiennictwo

1. Hassantash SA, Bikdel B, Kalantarian S, et al. Patophysiology of autocoronary saphenous vein bypass graft disease. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2008; 16: 331-6.
2. Lindsay CHJ. Biomechanics of coronary artery and bypass graft disease: potential new approaches. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 331-8.
3. Wallit EJW, Jevon M, Hornick P. Therapeutics of vein graft intimal hyperplasia: 100 years on. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 317-23.
4. Angelini GD, Izzat MB, Bryan AJ, Newby AC. External stenting reduces early medial and neointimal thickening in a pig model of arteriovenous bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 79-84.
5. Vijan V, Shukla N, Johnson JL, et al. Long term reduction of medial and intimal thickening in porcine saphenous vein grafts with a polyglactin biodegradable external sheath. *J Vasc Surg* 2004; 40: 1011-9.