

Protezy politetrafluoroetylenowe pokryte heparyną w zabiegach rewaskularyzacji kończyn dolnych

ARTUR PUPKA, DARIUSZ JANCZAK,
PRZEMYSŁAW PIOTR SZYBER

Katedra i Klinika Chirurgii Naczyniowej,
Ogólnej i Transplantacyjnej AM we Wrocławiu

Streszczenie

Krytyczne niedokrwienie kończyn rozpoznajemy u chorych, którzy zgłaszają ból spoczynkowy, trwający od dwóch tygodni, nie ustępujący po podaniu tradycyjnych leków przeciwbólowych i naczynioaktywnych, któremu towarzyszy obwodowa martwica lub owrzodzenie troficzne stopy.

Leczenie chirurgiczne poprawiające dopływ krwi, jest jedyną szansą na uratowanie niedokrwionej kończyny. Rewaskularyzację można osiągnąć stosując operację klasyczną – udrożnienie zamkniętej lub zwężonej tętnicy lub wszczepiając pomost z protezy naczyniowej, lub stosując operację wewnątrznaczyniową. W przypadku stosowania pomostów naczyniowych najlepszym materiałem są przeszła z własnej żyły chorego. Najnowsze badania rekomendują również protezy politetrafluoroetylenowe pokryte heparyną. Takie sztuczne protezy naczyniowe mają być znacznie mniej trombogeniczne, a tym samym dłużej zachowywać drożność.

Słowa kluczowe: proteza politetrafluoroetylenowa pokryta heparyną, niedokrwienie kończyn dolnych

The heparin-bonded ePTFE grafts in revascularisation of the lower limbs

ARTUR PUPKA, DARIUSZ JANCZAK,
PRZEMYSŁAW PIOTR SZYBER

Department of Vascular General
and Transplantation Surgery University
of Medicine in Wrocław

Summary

The critical limb ischemia is diagnosed when the rest pain and/or distal necrosis or ischemic ulceration occur and last for more than two weeks. Critical limb ischemia requires immediate revascularisation due to the risk of amputation.

The most common cause of this state is the arteriosclerosis located on femoropopliteal level. The surgery consists of endarterectomy or implantation of the bypass graft or the percutaneous, intravascular procedure. The best material for the graft is the autologous saphenous vein but sometimes the artificial graft should be used. Some trials have proven that the heparin-bonded polytetrafluoroethylene graft could be the best resolution for patients without possibilities of use of the autologous vein.

Key words: heparin-bonded polytetrafluoroethylene graft, critical lower limbs Ischemia

THE ARTIFICIAL VASCULAR GRAFTS IN LOWER LIMB ISCHEMIA

The chronic lower limb ischemia can be treated conservatively or by surgery due to intensity of the symptoms. The relative indications for surgery can be established when the claudication distance is

SZTUCZNE PROTEZY NACZYNIOWE W NIEDOKRWIENIU KOŃCZYN DOLNYCH

Przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych może być leczone zachowawczo i operacyjnie w zależności od nasilenia. Względne wskazania do leczenia chirurgicznego pojawiają się wtedy, gdy dystans chromania zmniejszy się poniżej 200 metrów (stopień II b w skali Fontain'a). Podczas kwalifikacji bierze się pod uwagę stan ogólny pacjenta, jego warunki bytowe, oczekiwania względem operacji oraz charakter zmian patologicznych w naczyniach. Często ze względu na zły stosunek ryzyka do potencjalnych korzyści, odwołuje się decyzję o leczeniu operacyjnym, mimo znacznie krótszego dystansu chromania lub do momentu wystąpienia bólów spoczynkowych.

Krytyczne niedokrwienie kończyn rozpoznajemy u chorych, którzy zgłaszają ból spoczynkowy, trwający od dwóch tygodni, nie ustępujący po podaniu tradycyjnych leków przeciwbólowych i naczynioaktywnych, któremu towarzyszy obwodowa martwica lub owrzodzenie troficzne stopy. Leczenie chirurgiczne poprawiające dopływ krwi, jest jedyną szansą na uratowanie niedokrwionej kończyny [1, 2].

Rewaskularyzację można osiągnąć stosując operację tradycyjną lub wewnątrznaczyniową. Współcześnie preferuje się szczególnie tę ostatnią metodę. Mimo to często nie udaje się przeprowadzić skutecznie przeszłokrojowej angioplastyki lub poddane takiemu zabiegowi miejsce ponownie ulega zwężeniu lub zamknięciu, uniemożliwiając kolejną interwencję. Ponadto u pacjentów z krytycznym niedokrwieniem kończyn dolnych, metoda ta jest obciążona zdecydowanie większym odsetkiem niepowodzeń i przez to nie zawsze jest wskazana. W takiej sytuacji staje się konieczne wykonanie klasycznej operacji angiochirurgicznej. Może ona polegać na udrożnieniu konkretnej tętnicy lub wszczepieniu pomostu naczyniowego, omijającego krytyczne zwężenie naczynia lub jego niedrożność. W tym celu można zastosować własną żyłę pacjenta lub protezę z tworzywa sztucznego.

Zastosowanie autologicznej żyły pacjenta jako pomostu naczyniowego jest najkorzystniejszym rozwiązaniem, ze względu na brak ryzyka infekcji i udowodnionej na przestrzeni dekad niższej trombogenności. Nie zawsze jest to jednak możliwe, jak na przykład u chorych z żylakami kończyn dolnych lub w przypadku zbyt małego kalibru naczynia żylnego. Konieczne jest wtedy wszczepienie protezy naczyniowej.

shorter than 200 meters (II B in Fontaine scale) but during qualification process the patient's general condition, his expectations and kind of pathologies of the vessels are considered. It often turns out that because of bad advantage to risk ratio the decision of surgery is delayed to occurrence of the rest pains.

The critical limb ischemia is diagnosed when the rest pain and/or distal necrosis or ischemic ulceration occur and last for more than two weeks. The painkillers or vasoactive drugs also don't bring relief. The revascularisation surgery can only salvage the ischemic limb [1, 2].

The revascularisation can be performed by open or endovascular surgery. Modern approach prefers the less invasive method. Nevertheless the percutaneous procedure sometimes cannot be performed or is unsuccessful. The place of angioplasty often occludes and cannot be recanalized. Moreover, in patients with diagnosed critical limb ischemia the percutaneous procedures are connected with increased risk of complications and due to that there are not always indications for this type of treatment even if it is technically possible. In such situation it comes about the necessity of classic open surgery. The endarterectomy of the particular artery or bypassing of the stenosis or occlusion can be performed. The autologous vein or artificial prosthesis can be used for bypass graft.

The use of an autologous vein for a bypass graft is most advantageous for a patient due to low risk of infection or proven thromboresistance. Unfortunately in patients with varices or too narrow saphenous vein the implantation of the vascular prosthesis becomes necessary. The artificial prosthesis acts as the foreign body in organism. It is the serious risk of infection or graft thrombosis. The possibility of infection can be reduced by use of the prosthesis impregnated with argentum salts or antibiotics. The long-term graft patency becomes the different problem. The growth of perimural thrombus concerns especially the narrow prosthesis with diameter below 6 millimeters. They are commonly used for revascularisation on femoro – popliteal or femoro – crural level. Due to the fact that in about 70% of cases the arteriosclerosis is localised in the superficial femoral artery and popliteal artery the research for prosthesis preserving the long-term patency became the important clinical problem. [1–5]

Early graft thrombosis still stays the obstacle of common clinical use of the vascular prosthesis with diameter of 6 or less millimeters. It particularly concerns the situation when prosthesis is implanted in low-flow high-resistance vascular system like this in

Zastosowanie sztucznego tworzywa czyli ciała obcego wiąże się z ryzykiem infekcji oraz zwiększonej trombogenicności. Ryzyko zakażenia usiłuje się zmniejszyć poprzez stosowanie protez impregnowanych solami srebra lub nasączanych antybiotykami. Osobnym problemem staje się utrzymanie długoterminowej drożności protezy, czyli ograniczenia krzepnięcia krwi na ścianie sztucznego naczynia. Problem ten w szczególności dotyczy pomostów o średnicy nie przekraczającej 6 milimetrów, a więc tych implantowanych na poziomie udowo-podkolanowym i udowo-podudziowym. Ponieważ w około 70% przypadków niedokrwienie kończyn dolnych jest powodowane miażdżycą zlokalizowaną właśnie w tętnicy udowej powierzchownej i podkolanowej, to poszukiwanie protezy zachowującej przez długi czas odpowiednie warunki hemodynamiczne stanowi ważny problem kliniczny [1–5].

Wczesna zakrzepica ciagle jest główną przeszkodą, w powszechnym zastosowaniu w praktyce klinicznej protez naczyniowych o średnicy nie przekraczającej 6 milimetrów. Dotyczy to szczególnie sytuacji, gdy mamy do czynienia z małym przepływem i wysokim oporem obwodowym, czyli warunkami panującymi u pacjentów z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych o typie udowo-podkolanowym.

Na przestrzeni ostatnich lat wprowadzono do praktyki klinicznej kilka rodzajów sztucznych protez: dakronowe, dakronowe uszczelniane kolagenem lub albuminami, politetrafluoroetylenowe (PTFE) itp. Żadna z nich nie wykazała wyższości nad żyłą własną pacjenta w zabiegach rewaskularyzacyjnych powyżej szpary stawu kolanowego (pomosty udowo-udowe), natomiast wszystkie charakteryzowały się krótszym okresem drożności od wspomnianej żyły przy operacjach w obrębie podudzia (pomosty udowo-podkolanowe i udowo-obwodowe).

W ciągu pierwszego roku drożnych pozostaje jedynie około 65% bypassów udowo-podkolanowych z PTFE w porównaniu do 80% pomostów żylnych. Stosowanie zwykłych protez dakronowych na tym poziomie zarzucono ponad 30 lat temu. Waga problemu jest tak duża, że opłaca się stosować bardziej skomplikowaną i czasochłonną technikę łączenia materiału sztucznego z żyłą pacjenta (bypassy kompozytowe, złożone itp.) lub techniki wykonywania zespołów protezy z łąką żylną (łąka Lintona, łąka Taylora, kołnierz Millera) [5, 6].

Ewentualne niepowodzenie zabiegu rewaskularyzacyjnego zależy zwykle od trzech stałych czynników: postępu choroby podstawowej – miażdżycy, hiperplazji w miejscu zespolenia i od trombogenicnego

patients with femoro-popliteal type of the chronic lower limb ischemia.

Over last year's several types of the synthetic grafts have been introduced to the clinical use. So we have simple dacron prosthesis, collagen-sealed dacron prosthesis, ones made of expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) and so on. None of them proven to be better than autologous vein in above-knee revascularisation but all of them are significantly worse than the vein in below-knee vascular surgeries. They all have seriously shorter patency than the vein.

During the first postoperative year only about 65% of the synthetic femoro-popliteal grafts stay patent comparing to 80% venous ones. The simplest dacron grafts are abandoned from distal revascularisations about 30 years ago. The importance of this problem is so great that several sophisticated surgical techniques are used to improve the long-term patency of the grafts. For that reason sometimes the bypass is composed of the prosthesis and the vein which is implanted below the knee (composed grafts). There are also in use the anastomoses with Linton's patch, Taylor's patch or Miller's collar. This techniques are very time consuming but they offer better results than use of the bare prosthesis. [5, 6]

The eventual revascularisation failure usually depends on three factors: the advance of the arteriosclerosis, hyperplasia in anastomosis and thrombogenic graft surface. It is impossible to stop or reverse the arteriosclerosis or improve further the technique of anastomosis so the most promising direction seems to be searching for a less thrombogenic materials. Sharing this idea in the end of 90ths the heparin-bonded dacron grafts started to be used and in 2003 year the heparin-bonded ePTFE grafts came to clinical use.

The heparin is very famous and used for years anticoagulant. It activates as the cofactor the anti-thrombine and prevents this way against formation of the fibrine thrombus. In bigger condensation it can also protect against platelets agregation and their adhesion to endothelium or artificial surfaces. There are also reports about heparine activity against hyperplasia of the smooth muscle cells in the vascular wall. [7, 8] This type of prosthesis seems to be very accurate for patients in who the autologous saphenous vein can not be used.

The canine-model trials and few clinical trials proves that their thromboresistance is only slightly lower than simmilar venous graft in first postoperative period. After that period the variation of results is more significant and the venous bypass proves to be better. Nevertheless the heparin-bonded ePTFE

działania powierzchni protezy. Ponieważ nie da się zatrzymać postępu miażdżycy, ani dalej poprawiać techniki zespołów wykonywanych na małych naczyniach, najbardziej obiecującym kierunkiem rozwoju staje się poszukiwanie materiałów jak najmniej trombogennych. W myśl tej idei pod koniec lat 90. XX w. rozpoczęto stosowanie protez dakronowych impregnowanych heparyną, a w 2003 roku wprowadzono do użytku klinicznego protezy politetrafluoroetylenowe, ze związanymi na powierzchni cząsteczkami tej substancji.

Heparyna jest znanym i stosowanym od dawna antykoagulantem. Aktywuje antytrombinę i w ten sposób zapobiega przechodzeniu protrombiny w trombinę inicjującą powstawanie fibrynowego skrzepu. W większych stężeniach może również hamować agregację płytek oraz ich adhezję do ścian naczyń i innych powierzchni. Literatura donosi także o jej działaniu hamującym proliferację komórek mięśniówki gładkiej błony środkowej tętnic [7, 8]. Ten typ protez wydaje się szczególnie korzystny dla pacjentów z krytycznym niedokrwieniem, zakwalifikowanych do rewaskularyzacji na poziomie udowo-podkolanowym lub udowo-obwodowym, u których z różnych powodów nie da się pobrać odpowiedniego odcinka żyły odpiszczelowej.

Badania na modelu zwierzęcym i nieliczne jak do tej pory badania kliniczne wykazały, że odporność tych protez na zakrzepicę w okresie do roku po operacji jest tylko nieco mniejsza niż autogennej żyły wszycianej na tym samym poziomie. W późniejszym czasie rozbieżność wyników jest większa na niekorzyść sztucznej protezy opłaszczanej heparyną, ale są one i tak znacznie lepsze od tradycyjnych protez z PTFE. Może to wynikać ze stosunkowo trwałego połączenia heparyny z powierzchnią protezy.

BUDOWA, WŁAŚCIWOŚCI I ZASTOSOWANIE PROTEZY HEPARYNIZOWANEJ

Pierwsze protezy z cząsteczkami heparyny były wykonane z politereftalanu etylenu (PTE) czyli dakronu. Jego włókna były splatane w tkaninę lub dzianinę, która ostateczne właściwości osiągała dzięki impregnacji różnymi substancjami (białka, antybiotyki, sole srebra). W formie tradycyjnej protezy te charakteryzowały się wysokim ryzykiem zakrzepicy, w przypadku zastosowania graftu o średnicy poniżej 6 milimetrów. Z tego względu zostały wycofane z zastosowania w zabiegach rewaskularyzacyjnych poniżej poziomu kolana. Jednak po zaimpregnowa-

grafts are still better than regular ePTFE prosthesis. This fact can result from the durable connection between surface and heparin molecule.

THE CONSTRUCTION, FEATURES AND CLINICAL USE OF THE HEPARIN-BONDED EPTFE GRAFT

First heparin-bonded prosthesis were made of the ethylene polytereftalane (PTE) so called Dacron. Its fibers were knitted or woven into fabric. The final features were achieved after impregnation with different substances (proteins, antibiotics, salts). In original form that kind of prosthesis was very sensitive for thrombosis when their diameter was smaller than 6 millimeters. For that reason they were abandoned from the clinical use in below-knee revascularisation. When connected with heparin their thromboresistance was similar to bare ePTFE grafts but both types of prosthesis were more thrombogenic than autologous vein.

Vascular surgery owes the further development in graft technique to Gore corporation. It took advantage of their experience in production of the ePTFE grafts (GORE-TEX Vascular Grafts) which obtained the heparine layer on the internal surface. Thanks to Carmeda BioActive Surface (CBAS) technique the molecules of heparin were bonded covalently to the ePTFE scaffolding. Due to the character of the bonding the heparin on internal surface preserves its antithrombogenic activity for a long period. Even after about 8 months postoperatively the anticoagulation activity can be detected in the assay. The heparine molecules are still bonded to ePTFE canvas. The structure of the ePTFE fibers stays intact providing seal and elastic wall. New type of prosthesis was called GORE-TEX Propaten.

The bonded heparine does not induce any systemic effects like impaired coagulation or production of the anti-heparine antibodies [7–15].

This type of prosthesis seems to be very accurate for patients qualified to revascularisation on femoropopliteal or femorocrural level who do not have suitable saphenous vein. The canine-model trials and few clinical trials on human model proves that thromboresistance of heparine-bonded ePTFE grafts is only slightly lower than venous graft in first postoperative period. Afterwards the difference is more remarkable and the venous bypass proves to be better but still this type of prosthesis is significantly better than any other type [6, 9–12].

niu dakronu heparyną, otrzymano protezę porównywalną pod względem trombogenicności z protezą wykonaną z ekspandowanego politetrafluoroetylen (ePTFE). Oba typy protez mają jednak kilkakrotnie wyższą trombogenicność od żyły własnej pacjenta.

Dalszy postęp w rozwoju protez zawdzięcza się firmie Gore. Wykorzystała ona swoje wieloletnie doświadczenie w produkcji protez politetrafluoroetylenowych (GORE-TEX Vascular Grafts), które zostały wzbogacone o powłokę heparynową na swojej wewnętrznej powierzchni. Stosując technologię Carmeda BioActive Surface (CBAS), udało się związać kowalencyjnie cząstki heparyny na rusztowaniu ePTFE w sposób umożliwiający utrzymanie jej aktywności, czyli wiązania się z antytrombiną. Trwałość wiązania potwierdzają doniesienia, że nawet po 8 miesiącach od wszczepienia można wykryć aktywność heparyny pozostającej ciągle związanej z podłożem ePTFE. Konstrukcja sieci włókien protezy pozostała natomiast niezmienną, zapewniając szczelność i elastyczność. Nowa proteza została nazwana GORE-TEX Propaten.

Związana z protezą heparyna, nie powoduje systemowych efektów swojej obecności w postaci wydłużenia czasu krzepnięcia lub powstania przeciwciał przeciw heparynie. Istnieją jednak doniesienia o możliwości wystąpienia małopłytkowości wywołanej heparyną [7–14].

Ten typ protez wydaje się szczególnie korzystny dla pacjentów z krytycznym niedokrwieniem, zakwalifikowanych do rewaskularyzacji na poziomie udowo-podkolanowym lub udowo-obwodowym, u których z różnych powodów nie da się pobrać odpowiedniego odcinka żyły odpiszczelowej. Badania na modelu zwierzęcym i nieliczne jak do tej pory badania kliniczne wykazały, że odporność tych protez na zakrzepicę w okresie do roku po operacji, jest tylko nieco mniejsza niż autogennej żyły wszycianej na tym samym poziomie. W późniejszym czasie rozbieżność wyników jest większa na niekorzyść sztucznej protezy opłaszczanej heparyną, ale są one i tak znacznie lepsze od tradycyjnych protez z PTFE. Może to wynikać ze stosunkowo trwałego połączenia heparyny do powierzchni protezy [6, 9–12].

LITERATURA

[1] WEITZ J. I., BYRNE J., CLAGETT G. P., et al.: Diagnosis and Treatment of Chronic Arterial Insufficiency of the Lower Extremities: A Critical Review. *Circulation* (1996), 94, 3026–3049.

[2] Second European Consensus Document on chronic critical leg ischemia. *Eur. J. Vasc. Surg.* (1992), 6 (suppl A), 1–32.

[3] SZILAGYI D., SMITH R. F., ELLIOTT J. P., et al.: Infection in arterial reconstruction with syntetic grafts. *Ann. Surg.* (1972), 176, 321–333.

[4] NEVELESTEN A., LACROIX H., SUY R.: Autogenous reconstruction with lower extremity deep veins: an alternative treatment of prosthetic infection after reconstructive surgery for aortoiliac disease. *J. Vasc. Surg.* (1995), 22, 129–134.

[5] NOSZCZYK W., ANDZIAK P.: Przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych w: *Chirurgia tętnic i żył obwodowych* red. Noszczyk W. PZWL (1998), 342–368.

[6] DAENENS K., SCHEPERS S., FOURNEAU I., et al.: Heparin-bonded ePTFE grafts compared with vein grafts in femoropopliteal and femorocrural bypasses: 1- and 2-year results. *J. Vasc. Surg.* (2009), 49.(5), 1210–1216.

[7] LIN P. H., CHEN C., BUSH R. L., et al.: Small-caliber heparincoated ePTFE grafts reduce platelet deposition and neointimal hyperplasia in a baboon model. *J. Vasc. Surg.* (2004), 39 (6), 1322–1328.

[8] CLOWES A. W., KARNOWSKY M. J.: Suppression by heparin of smooth muscle cell proliferation in injured arteries. *Nature* (1977), 265, 625–627.

[9] MATHEVE C.: Clinical evidence of improved biocompatibility using heparin-coated surfaces. *Perfusion* (1996), 11, 264–269.

[10] RIESENFELD J., OLSSON P., SANCHEZ J., et al.: Surface modification with functionally active heparin. *Med. Device Technology* (1995), 6, 24–31.

[11] BEGOVAC P. C., THOMSON R. C., FISHER J. L., et al.: Improvements in GORE-TEX® Vascular Graft performance by Carmeda® bioactive surface heparin immobilization. *Eur. J. Vasc. and Endovasc. Surg.* (2003), 25(5), 432–437.

[12] LIN P. H., BUSH R. L., YAO Q., et al.: Evaluation of platelet deposition and neointimal hyperplasia of heparin-coated small-caliber ePTFE grafts in a canine femoral artery bypass model. *J. Surg. Res.* (2004), 118, 45–52.

[13] HEYLIGERS J. M. M., LISMAN T., VERHAGEN H. J. M., et al.: A heparin-bonded vascular graft generates no systemic effect on markers of hemostasis activation or detectable heparin-induced thrombocytopenia-associated antibodies in humans. *J. Vasc. Surg.* (2008), 47 (2), 324–329.

- [14] THAKUR S., PIGOTT J. P., COMEROTA A. J.: Heparin-induced thrombocytopenia after implantation of a heparin-bonded polytetrafluoroethylene lower extremity bypass graft: A case report and plan for management. *J. Vasc. Surg.* (2009), 49, 1037-1040.
- [15] MUREEBE L., GRAHAM A. L., BUSH R. L., et al.: Risk of Heparin-Induced Thrombocytopenia from Heparin-Bonded Vascular Prostheses. *Ann. Vasc. Surg.* (2007), 21 (6), 719-722.

Adres do korespondencji

Katedra i Klinika Chirurgii Naczyniowej,
Ogólnej i Transplantacyjnej
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
Tel./fax. 71 7332009
e-mail: apupka@chirn.am.wroc.pl

