

CHIRURGIA POLSKA

Numer 1–2, Tom 23
Rok 2021

Polsko-Niemieckie Towarzystwo
Chirurgów Naczyniowych
Der Deutsch-Polnischen
Gefäßchirurgische Gesellschaft



Lumbar overlordosis — towards the better understanding of the May-Thurner syndrome pathogenesis
Funkcjonalna hiperlordoza kręgosłupa lędźwiowego — nowy element w patogenezie zespołu May-Thurnera
Katarzyna Kościelna-Buczek, Ewa Mędoń, Michał Widuch, Bartosz Kończyk, Wacław Kuczmik, Tomasz Urbanek

Prospective observation of neurological symptoms attributable to cerebral hyperfusion syndrome after CEA and CAS

Prospektywna analiza objawów neurologicznych towarzyszących zespołowi hiperperfuzji mózgowej po CEA i CAS

Damian Ziaja, Mariola Sznajka, Grzegorz Biolik, Anetta Lasek-Bal, Danuta Gierek, Wacław Kuczmik, Tomasz Gul, Jerzy Chudek, Krzysztof Ziaja

Sulodeksyd a leki wenoaktywne — naczynioprotekcyjne zastosowania glikozaminoglikanów

Sulodexide and venoactive drugs — vasoprotective applications of glycosaminoglycans

Tomasz Urbanek

Rozwój i nowe perspektywy leczenia choroby moyamoya

Development and new perspectives in the treatment of moyamoya disease

Zuzanna Paluch, Michał Szymoniuk, Adrian Borkowski, Krzysztof Lider, Piotr Kamieniak

Wpływ odmowy leczenia przez pacjenta z rodzinną polipowatością gruczołakowatą na ryzyko rozwoju raka jelita grubego — opis przypadku 30-letniej kobiety

The impact of patient's treatment refusal with familial adenomatous polyposis on the risk of developing large intestine cancer — a 30 years old woman case report

Maciej Gancarczyk, Aleksander Jaworski, Jakub Kufel, Magda Bichalska-Lach, Dariusz Waniczek, Jerzy Arendt

Transient intussusception without a lead point in adults — a rare condition or a silent cause of common symptoms?

Wgłobienie przemijające bez punktu wyjścia u dorosłych — rzadka jednostka chorobowa czy ukryta przyczyna częstych dolegliwości?

Mateusz Winder, Michał Kapala

Embolizacja dodatkowych tętnic odchodzących od aorty jako profilaktyka przecieku typu II u chorych z implantowanym stent-graftem branchowym

Prophylactic embolization of aortic sides to prevent type II endoleak in patients requiring aneurysm repair with a branched stent graft

Agata Suleja, Wiktoria Kuczmik, Maria Stec, Maciej Juško, Wacław Kuczmik

Chirurgia geriatryczna z etycznego punktu widzenia

Jan Hartman

Odpowiedź na list do Redakcji

Arkadiusz Jawień

Odpowiedź na list do Redakcji

Marek Maruszyński

nadciśnienie tętnicze praktycznie

XXI KONFERENCJA PISM PTNT

arterial
hypertension

nadciśnienie
tętnicze
W P R A K T Y C E

Toruń, 26–27 maja 2023 roku

Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego:

dr hab. n. med. Jacek Wolf,

dr hab. n. med. Arkadiusz Niklas

www.ntkonf.viamedica.pl



ORGANIZATOR



30
LAT



22-6319.001.011

CHIRURGIA POLSKA

Numer 1–2, Tom 23
Rok 2021

POLISH SURGERY

Number 1–2, Volume 23
Year 2021

https://journals.viamedica.pl/chirurgia_polska

Redaktorzy Naczelni/Editors-in-Chief Wacław Kuczmik, Tomasz Urbanek (Katowice)

Zastępca Redaktora Naczelnego/Vice-Editor-in-Chief Walerian Staszkiwicz (Warszawa), Piotr Szyber (Wrocław)

Komitet Naukowy/Scientific Committee

Andrzej Bochenek (Katowice, Polska), Andrzej Borówka (Warszawa, Polska), Jeffrey P. Carpenter (Philadelphia, Stany Zjednoczone), Lucien D. Castellani (Tours, Francja), Fausto Castriota (Catignola, Włochy), Andrzej Dorobisz (Wrocław, Polska), Leandro Gennari (Rozzano/Milano, Włochy), Andrzej Górecki (Warszawa, Polska), Andreas Gussmann (Bad Saarow, Niemcy), Wolfgang Hepp (Hann, Niemcy), Arkadiusz Jawień (Bydgoszcz, Polska), Piotr Kasprzak (Regensburg, Niemcy), Igor Kobza (Lwów, Ukraina), Karl Lutz Lauterjung (München, Niemcy), Marek Maruszyński (Warszawa, Polska), Alfred Jerzy Meissner (Warszawa, Polska), Grzegorz Namysłowski (Zabrze, Polska), Attilio Odero (Pavia, Włochy), Jerzy Polański (Warszawa), Vincent Riambau (Barcelona, Hiszpania), Marek Rudnicki (Chicago, Stany Zjednoczone), Friedrich Wilhelm Schildberg (München, Niemcy), Claudio Schönholz (Charleston, Stany Zjednoczone), Małgorzata Szczerbo-Trojanowska (Lublin, Polska), Martin Storck (Karlsruhe, Niemcy), Eric L.G. Verhoeven (Groningen, Holandia), Jerzy Walecki (Warszawa, Polska), Jerzy August Wesolowski (Warszawa, Polska), Marian Zembala (Zabrze, Polska),

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji
Opinions presented in the articles not necessarily represent the opinions of the Editors

Chirurgia Polska (ISSN 1507–5524 e-ISSN 1644–3349) jest czasopismem wydawanym przez „Via Medica sp. z o.o.” sp.k.
ul. Świętokrzyska 73, 80–180 Gdańsk,
tel.: (58) 320–94–94, faks: 320–94–60
e-mail: viamedica@viamedica.pl, dim@viamedica.pl
<http://www.viamedica.pl>

Redakcja „Chirurgii Polskiej”

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyni, Angiologii i Flebologii
ul. Ziołowa 45/47, 40–635 Katowice
tel./faks: (32) 353–95–93

Reklamy: należy kontaktować się z Via Medica,
tel.: (58) 320 94 94; e-mail: dsk@viamedica.pl

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce.

Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakiegokolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Nota prawna: https://journals.viamedica.pl/chirurgia_polska/about/legalNote#legalNote

Objęte międzynarodową rejestracją w EMBASE

Punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego: 20 pkt.

Chirurgia Polska (ISSN 1507–5524 e-ISSN 1644–3349) is published by Via Medica,
ul. Świętokrzyska 73, 80–180 Gdańsk, Poland,
tel: (+48 58) 320–94–94, fax: (+48 58) 320–94–60
e-mail: viamedica@viamedica.pl, dim@viamedica.pl
<http://www.viamedica.pl>, wapp.viamedica.pl

Editorial Office of “Polish Surgery”

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyni, Angiologii i Flebologii
ul. Ziołowa 45/47, 40–635 Katowice (Poland)
tel/fax: (+48 32) 353–53–93

Advertising: For details on media opportunities within this journal please contact the advertising/sales department,
tel: (+48 58) 320 94 94;
e-mail: dsk@viamedica.pl

All rights reserved, including translation into foreign languages. No part of this periodical, either text or illustration, may be used in any form whatsoever. It is particularly forbidden for any part of this material to be copied or translated into a mechanical or electronic language and also to be recorded in whatever form, stored in any kind of retrieval system or transmitted, whether in an electronic or mechanical form or with the aid of photocopying, microfilm, recording, scanning or in any other form, without the prior written permission of the publisher. The rights of the publisher are protected by national copyright laws and by international conventions, and their violation will be punishable by penal sanctions.

Legal note: https://journals.viamedica.pl/chirurgia_polska/about/legalNote#legalNote

Indexed in EMBASE



Cykl *Virtual Meeting*:

Choroby Serca i Naczyń w praktyce

19 stycznia 2023 roku

16 lutego 2023 roku

2 marca 2023 roku

13 kwietnia 2023 roku

25 maja 2023 roku

29 czerwca 2023 roku

Przewodzący Komitetu Naukowego:
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Narkiewicz



Szczegółowe informacje i rejestracja na stronie internetowej:

www.cyklchorobysercanaczyn.viamedica.pl

ORGANIZATOR



PATRONAT MEDIALNY



PARTNER



Virtual Meeting jest skierowany tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t. j. Dz.U. z 2019 r. poz. 499).



22-6315.001.003

SPIS TREŚCI

■ PRACE ORYGINALNE

Funkcjonalna hiperlordoza kręgosłupa lędźwiowego — nowy element w patogenezie zespołu May-Thurnera

Katarzyna Kościelna-Buczek, Ewa Mędoń, Michał Widuch, Bartosz Kończyk, Wacław Kuczmik, Tomasz Urbanek1

Prospektywna analiza objawów neurologicznych towarzyszących zespołowi hiperperfuzji mózgowej po CEA i CAS

Damian Ziąja, Mariola Sznapka, Grzegorz Biolik, Anetta Lasek-Bal, Danuta Gierek, Wacław Kuczmik, Tomasz Gul, Jerzy Chudek, Krzysztof Ziąja11

■ PRACE POGLĄDOWE

Sulodeksyd a leki wenoaktywne — naczynioprotekcyjne zastosowania glikozaminoglikanów

Tomasz Urbanek17

Rozwój i nowe perspektywy leczenia choroby moyamoya

Zuzanna Paluch, Michał Szymoniuk, Adrian Borkowski, Krzysztof Lider, Piotr Kamieniak34

■ PRACE KAZUISTYCZNE

Wpływ odmowy leczenia przez pacjenta z rodzinną polipowatością gruczołakową na ryzyko rozwoju raka jelita grubego — opis przypadku 30-letniej kobiety

Maciej Gancarczyk, Aleksander Jaworski, Jakub Kufel, Magda Bichalska-Lach, Dariusz Waniczek, Jerzy Arendt45

Wgłobienie przemijające bez punktu wyjścia u dorosłych — rzadka jednostka chorobowa czy ukryta przyczyna częstych dolegliwości?

Mateusz Winder, Michał Kapała51

Embolizacja dodatkowych tętnic odchodzących od aorty jako profilaktyka przecieku typu II u chorych z implantowanym stent-graftem branchowym

Agata Suleja, Wiktoria Kuczmik, Maria Stec, Maciej Juško, Wacław Kuczmik55

■ LIST DO REDAKCJI

Chirurgia geriatryczna z etycznego punktu widzenia

Jan Hartman60

■ REDAKCJA „CHIRURGII POLSKIEJ”

Odpowiedź na list do Redakcji

Arkadiusz Jawień64

Odpowiedź na list do Redakcji

Marek Maruszyński65

CONTENTS

■ ORIGINAL ARTICLES

Lumbar overlordosis — towards the better understanding of the May-Thurner syndrome pathogenesis

Katarzyna Kościelna-Buczek, Ewa Mędoń, Michał Widuch, Bartosz Kończyk, Wacław Kuczmik, Tomasz Urbanek1

Prospective observation of neurological symptoms attributable to cerebral hyperfusion syndrome after CEA and CAS

Damian Ziaja, Mariola Sznepka, Grzegorz Biolik, Anetta Lasek-Bal, Danuta Gierek, Wacław Kuczmik, Tomasz Gul, Jerzy Chudek, Krzysztof Ziaja11

■ REVIEW ARTICLES

Sulodexide and venoactive drugs — vasoprotective applications of glycosaminoglycans

Tomasz Urbanek17

Development and new perspectives in the treatment of moyamoya disease

Zuzanna Paluch, Michał Szymoniuk, Adrian Borkowski, Krzysztof Lider, Piotr Kamieniak34

■ CASE REPORTS

The impact of patient's treatment refusal with familial adenomatous polyposis on the risk of developing large intestine cancer — a 30 years old woman case report

Maciej Gancarczyk, Aleksander Jaworski, Jakub Kufel, Magda Bichalska-Lach, Dariusz Waniczek, Jerzy Arendt45

Transient intussusception without a lead point in adults — a rare condition or a silent cause of common symptoms?

Mateusz Winder, Michał Kapala51

Prophylactic embolization of aortic sides to prevent type II endoleak in patients requiring aneurysm repair with a branched stent graft

Agata Suleja, Wiktoria Kuczmik, Maria Stec, Maciej Juško, Wacław Kuczmik55

■ LETTER TO THE EDITOR

Geriatric surgery from an ethical point of view

Jan Hartman60

■ EDITORS OF „POLISH SURGERY”

Response to the letter to the Editor

Arkadiusz Jawień64

Response to the letter to the Editor

Marek Maruszyński65

Lumbar overlordosis — towards the better understanding of the May-Thurner syndrome pathogenesis

Funkcyjonalna hiperlordoza kręgosłupa lędźwiowego — nowy element w patogenezie zespołu May-Thurnera

Katarzyna Kościelna-Buczek, Ewa Mędoń, Michał Widuch, Bartosz Kończyk, Wacław Kuczmik, Tomasz Urbanek

Department of General Surgery, Vascular Surgery, Angiology and Phlebology, Medical University of Silesia, Katowice (Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Chirurgii Naczyni Angiologii i Flebologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach)

Abstract

Introduction: May-Thurner Syndrome (MTS) is a condition in which the left common iliac vein is compressed by the right common iliac artery, which together with intraluminal vein changes can lead to clinically symptomatic venous outflow obstruction. Patients having such pathology may suffer from symptoms of venous hypertension as well as lower leg deep venous thrombosis. In most of the MTS cases, static and continuous compression is observed which can also lead to the intraluminal spur formation. According to the literature, among the factors which can influence the severity of iliac vein compression, lumbar spinal degeneration can also be mentioned. Considering the aortic bifurcation anatomical conditions, also other, non — degenerative changes of the lumbar vertebral column segment can be taken into consideration.

Aim: This study aimed to reveal the prevalence of the left common iliac vein compression in young healthy individuals as well as to assess the severity of the left iliac vein compression provoked by lumbar hyperlordosis.

Material and methods: The study was performed on a group of 207 volunteers of both sexes, aged 21–27 yrs. using ultrasound examination to measure the diameter of the right common iliac vein as well as the diameter of the left common iliac vein in the area of the possible compression by the right iliac artery. In all the patients the measurements were performed in the supine position as well as in the provoked lumbar hyperlordosis position. In all the individuals the presence of the symptoms and signs of the lower leg chronic venous disease were investigated.

Results: The mean anterior-posterior diameter of the right common iliac vein in the standard supine position in the whole study group was 5.71 mm (\pm 0.6 mm). The mean diameter of the left common iliac vein in a normal horizontal position was 4.87 mm (\pm 0.6 mm) with a range from 3.8 mm to 6.2 mm. In most of the cases, the difference between the left and iliac common vein diameter (when measured in the place of the right iliac artery crossing) did not exceed 20%. In 15.9% of the study subjects, the right and left iliac vein diameter difference ranges between 20–30% and in 2.41% only, the diameter difference over 30% was noticed (in none of the cases the stenosis exceeding 40% of the vein diameter was found). Looking for the effect of the overlordosis on the proclivity to decrease left iliac vein diameter, in the provoked hyperlordosis position the changes of the iliac vein diameter in the range of 21–30% were observed in 15.9% and over 30% in 2.4% of the study subjects. Hyperlordosis presence was also responsible for the shift towards lower left iliac vein diameter — in 36.2% of the patients, the left iliac vein diameter below 4 mm was noticed including 1.9% of individuals with a diameter not exceeding 3 mm. In the analysis, there was no statistically significant correlation between the presence of the reported CVD symptoms in the left leg and the reported diameter reduction between the right and left iliac veins in the population of the studied young individuals.

Conclusions. Left common iliac vein compression may be anatomically conditioned at least in some of the young population individuals. Lumbar hyperlordosis influence on the left common iliac vein diameter suggests that also in healthily individuals, an incorrect spinal position can promote the occurrence of the left iliac vein compression. Further studies are needed to assess the haemodynamic influence of these findings on the lower leg venous outflow.

Key words: May-Thurner syndrome, iliac veins, compression syndrome, hiperlordosis

Streszczenie

Wstęp. Zespół May-Thurnera koresponduje z anatomicznie istotnym uciskiem lewej żyły biodrowej wspólnej przez prawą tętnicę biodrową wspólną. Sytuacja ta w połączeniu ze zmianami wewnątrz światła żył może prowadzić do klinicznie objawowej obturacji odpływu żylnego. U pacjentów z taką patologią mogą występować objawy nadciśnienia żylnego oraz zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych. W większości przypadków MTS obserwuje się statyczny i ciągły ucisk, który może prowadzić do powstania miejscowego przerosła błony wewnętrznej („ostrog”) w świetle naczynia. Według piśmiennictwa wśród czynników mogących wpływać na stopień ucisku żyły biodrowej można wymienić zwyrodnienie odcinka lędźwiowego kręgosłupa oraz biorąc pod uwagę warunki anatomiczne rozwidlenia aorty inne, niezwyrodnieniowe zmiany tego odcinka.

Cel pracy. Celem pracy było wykazanie częstości występowania ucisku lewej żyły biodrowej wspólnej u młodych i zdrowych osób oraz ocena nasilenia ucisku lewej żyły biodrowej wywołanego hiperlordozą lędźwiowego odcinka kręgosłupa.

Materiał i metody. Badanie przeprowadzono w grupie 207 ochotników obu płci w wieku 21–27 lat. Za pomocą badania ultrasonograficznego oceniano średnicę prawej żyły biodrowej wspólnej oraz średnicę lewej żyły biodrowej wspólnej w okolicy możliwego ucisku przez prawą tętnicę biodrową. U wszystkich pacjentów pomiar wykonywano w pozycji leżącej oraz w pozycji wywołanej hiperlordozą lędźwiowej. U wszystkich pacjentów badano obecność objawów i oznaki przewlekłej choroby żyłnej podudzi.

Wyniki. W całej badanej grupie średnia przednio-tylna średnica prawej żyły biodrowej wspólnej w standardowym ułożeniu na plecach wynosiła 5,71 mm ($\pm 0,6$ mm). W tej grupie średnia średnica lewej żyły biodrowej wspólnej w prawidłowej pozycji leżącej wynosiła 4,87 mm ($\pm 0,6$ mm), pozostając w zakresie 3,8–6,2 mm. W większości przypadków różnica pomiędzy średnicą żyły biodrowej lewej i żyły biodrowej wspólnej mierzonej w miejscu przecięcia prawej tętnicy biodrowej nie przekraczała 20%. U 15,9% badanych różnica średnicy żyły biodrowej prawej i lewej wahała się w granicach 20–30%, a tylko u 2,41% stwierdzono różnicę średnicy powyżej 30% (w żadnym przypadku zwężenie nie przekraczało 40% średnicy żyły). Poszukując wpływu prowokowanej pozycji hiperlordozy na redukcję średnicy żyły biodrowej lewej, zaobserwowano zmiany wymiaru średnicy naczynia w zakresie 21–30% u 15,9% i ponad 30% u 2,4% badanych. Obecność hiperlordozy była również odpowiedzialna za przesunięcie wartości pomiarów średnicy żyły biodrowej lewej w kierunku wartości niższych — u 36,2% pacjentów stwierdzono średnicę żyły biodrowej lewej poniżej 4 mm, w tym 1,9% osoby o średnicy nieprzekraczającej 3 mm. W analizie nie stwierdzono istotnej statystycznie korelacji między występowaniem zgłaszanych objawów przewlekłej choroby żyłnej w kończynie dolnej lewej a obserwowanym zmniejszeniem średnicy między żyłą biodrową prawą i lewą w populacji badanych młodych osób.

Wnioski. Widoczny w badaniach i uwarunkowany anatomicznie ucisk żyły biodrowej wspólnej lewej jest rozpoznawany przynajmniej u części osób w populacji młodych ludzi. Wpływ hiperlordozy lędźwiowej na średnicę lewej żyły biodrowej wspólnej sugeruje, że u osób zdrowych nieprawidłowa pozycja kręgosłupa może również sprzyjać wystąpieniu ucisku lewej żyły biodrowej. Potrzebne są dalsze badania, aby ocenić wpływ powyższych obserwacji na potencjalne zaburzenia odpływu krwi z kończyn dolnych.

Słowa kluczowe: zespół May-Thurnera, żyły biodrowe, zespół uciskowy, hiperlordoza

Chirurgia Polska 2021, 23, 1–2, 1–10

Introduction

May-Thurner syndrome (MTS) belongs to the vascular compression syndromes and can potentially lead to a significant level of venous outflow obstruction as well as its clinical consequences. Historically, in 1908 Mc Murrich based on the cadaver study discovered the presence of the left iliac vein obstructive changes in several examined subjects (29.9%) suggesting the relationship between these findings and left-leg DVT [1]. The next significant step towards the comprehensive understanding of the iliac vein compression pathology came with the study

of May and Thurner, from whom the syndrome is named. According to their research, published in 1957 and performed on 430 cadavers, lesions in the left common iliac veins were found in 22% of the studied cases. The authors of the research postulated that the observed changes, described as intraluminal “spurs” were related to the chronic compression of the left common iliac vein by the right iliac artery [2].

Cockett and Thomas in 1965, investigated 29 patients with proximal lower leg DVT documented the left iliac vein stenosis presence and suggested the possible clinical link between its occurrence and iliofemoral DVT. The authors

of the study also documented that due to the nature of the stricture/stenosis, the simple decompression does not recanalize the affected vein [3].

The left iliac vein compression is observed in several asymptomatic patients undergoing imaging studies of the region of aortic bifurcation and iliac vein confluence which can also suggest that at least in some patients the presence of the non-significant left iliac vein compression is a normal anatomical condition related to the local anatomy [4–6]. Most of the cases of iliac vein compression noticed in imaging studies remain clinically silent. The true incidence of the left iliac vein compression symptomatic cases (which correspond with the May-Turner syndrome definition) remains unknown. Among symptomatic patients, both acute cases (with acute proximal DVT), as well as chronic ones (with chronic venous disease — CVD, symptoms and signs), can be found [7–9]. In the latter group, the symptoms related to venous hypertension including leg pain, heaviness, a sensation of swelling, venous claudication, as well as signs of the CVD such as leg oedema, trophic changes or venous leg ulcers can be observed. Considering the high prevalence of CVD in the community, in many cases, it is difficult to confirm the real relationship between iliac vein compression and CVD development as well as its severity. The multifactorial aetiology of CVD as well as the lack of the proper criteria for the haemodynamically significant venous stenosis, at least for now does not allow to define the degree of the stenosis which became critical in terms of symptoms and signs occurrence [10, 11]. In most of the studies focus on the invasive treatment of this pathology (left iliac vein compression) the criteria of stenosis exceeding 50% stenosis are used [12, 13].

According to recent observations and suggestions, the presence of iliac vein obstruction can be an important compound leading to pelvic venous disorders related to venous hypertension [14, 15]. In patients with the presence of the iliac vein obstructive changes in not only the lower leg but also pelvic venous symptoms can be observed. Additionally, the presence of venous hypertension in the pelvic venous circulation can lead to the development of the lower leg varicose veins of the pelvic origin. In the recently published SVP (Symptoms, Varicose vein, Pathology) classification, compression syndromes are listed among important factors related to the pathogenesis of pelvic venous hypertension occurrence [16].

As mentioned above, the presence of iliac vein compression can increase the risk of the proximal, iliofemoral DVT. The estimated prevalence of the MTS related DVT (mostly iliofemoral DVT) in the whole DVT population is relatively low: 2–3% [17, 18], however, much higher in the patients with left leg proximal iliofemoral DVT. This observation is linking the iliac vein compression and its intraluminal abnormalities with the obstructive compound of the Virchow triad [19, 20]. According to several authors, in patients with proximal iliofemoral DVT in approximately 50–70% of the patients, some levels of compression and/or the presence of intralum-

inal changes in the left iliac vein can be found [21–23]. Despite the fact of the relatively low prevalence of the massive iliofemoral DVT in the general population, it should be emphasized that the clinical symptoms as well as consequences of deep vein thrombosis in this location remain significant.

MTS affects both, female and male populations, with a higher prevalence among middle-aged women [24, 25]. Looking for the factors which can be potentially related to the left iliac vein haemodynamically significant stenosis development leading to the MTS occurrence, not only anatomical but also haemodynamic factors should be taken into consideration. Except for the iliac vein anatomical compression, the chronic pulsatile compression of the left common iliac vein by the right common iliac artery results in the formation of the fibrotic adhesions leading to partial or complete iliac vein obstruction. Chronic irritation of the vascular endothelium, as well as the venous wall, led to the accumulation of collagen and elastin as well as the formation of venous “spurs” — which is described as the replacement of the normal intima-media of the vein by well organized connective tissue often covered with endothelium and increasing the level of venous obstruction [26].

Besides compression location as well as chronic iliac artery pulsation on the left iliac vein, another possible factor which can potentially influence the severity of the outflow obstruction and vein compression can be the presence of degenerative changes in the lumbar vertebral column. Ou-Yang et al. suggested categorizing the patients with iliac vein compression into 3 groups including traditional MTS, those with lumbar degeneration as well as the third group with MTS being related to other causes [27]. When comparing the group characteristics, the median age of the patients with lumbar degenerated MTS was significantly higher than in the rest of the MTS subjects (61.5 ± 10.6 years vs 42.3 ± 6.5 years). Several changes related to the lumbar degeneration-related MTS could be identified including forward bulging or protruding of the intervertebral disc, osteophytes and spondylothesis [27]. In the literature, several case reports concerning the potential influence of vertebral degeneration changes or spinal/vertebral surgery on the symptomatic course of MTS can be identified, in most of the cases concerning significant vertebral column pathology [28–32].

In most of the available reports concerning the clinical significance of the changes related to the vertebral column pathological, degenerative or traumatic conditions of the lumbar vertebrae are mentioned [28–35]. This is in accordance with the fact of limited prevalence of MTS in a very young patient population where this pathology is very rarely observed. However, also in these young individuals, the potential vertebral column abnormalities can be observed leading not only to the postural changes but also venous outflow disturbances influencing both lower leg as well as pelvic venous systems. In the presented study the importance of the lumbar vertebra overlordosis in young individuals was investigated. The prevalence and the severity of the iliac vein compression in the normal

supine position as well as in the hyperlordosis position in young individuals were investigated.

Material and methods

The study was performed on 207 volunteers of both sexes aged 21–27 years (median age 24 years) including 131 women (63.4%) and 76 men (36.7%). According to the CEAP evaluation in 11 women and 1 man C1 pathology (spider veins) was recognized. No cases of C2 and more advanced CVD signs were recognized. Clinical symptoms of CVD including leg heaviness, pain, a sensation of swelling and night cramps have been reported in 23 women (17.6%) and 12 men (15.8%). In most of the patients (77% — 27 pts.) of the symptomatic group bilateral symptoms were found, in the remaining 8 subjects, in 5 cases the complaints were reported in the left leg in 3 cases in the right one. In all the patients the presence of the previous or current deep or superficial vein thrombosis was excluded. Another exclusion criteria were previous vertebral or pelvic fractures or trauma as well as previous vertebra stabilization surgery or recognized discopathy.

In all the patients an ultrasound examination of the lower limb venous system was performed to exclude the DVT presence or the presence of post-thrombotic changes and to confirm the patency of the deep vein system. The US study of the proximal part of the lower leg vein system was performed in the supine position using SIEMENS Acuson X300 Machine and a 2.5–5 MHz probe. In each patient, the measurements in two positions (both supine) were performed: 1 — standard horizontal supine position, 2 — in supine position with hyperlordosis.

During the first measurement, after visualization of the iliac vein confluence, both common iliac veins and arteries the diameter of the left and the right common iliac veins was measured. The measurement of the left iliac vein diameter (anterior-posterior) was performed at the level of the right iliac artery crossing the left iliac common vein. The right iliac artery diameter was measured at the same distance from the iliac vein confluence as on the left side. The measurement of the diameter of the iliac veins in the selected points was performed on the top of the inspiration phase — in each patient and each position the 3 measurements were performed in each patient and the mean value was used for further analysis. The secondary measurements were performed in the hyperlordosis position with the 12 cm high roller positioned under the patient's lumbar spine (Fig. 1). During all measurements, the compression of the vein lumen by the probe was strictly avoided.

In the analysis of the results the differences between the right and left iliac vein diameter were evaluated in the normal and hyperlordosis position including the diameter changes in the place of the right iliac artery crossing the left iliac vein. In the statistical analysis, the Statistica version 13.3 program (StatSoft Poland) was used. In the statistical analysis, initially, the distribution of the results



Figure 1. Ultrasound measurement of the iliac vein diameters performed in the hyperlordosis position

was evaluated. In the analysis of the results Kolmogorov-Smirnov, as well as Shapiro-Wilk tests, were implemented. The differences between the diameters were compared in the whole group as well as in the groups according to the patient's gender. T-student as well as the Mann-Whitney test were also applied. The statistic value of $p < 0.05$ was taken as statistically significant. All the patients were volunteers and the project was approved by the local institutional review Board.

Results

The mean anterior-posterior diameter of the right common iliac vein in the standard supine position in the whole study group was 5.71 mm (± 0.6 mm). The mean diameter of the left common iliac vein in a normal horizontal position was 4.87 mm (± 0.6 mm). The minimum and maximum right common iliac vein diameter in the study population and US evaluation were 4.4 mm and 7.5 mm. The respective values for the left iliac vein diameter were from 3.8 mm to 6.2 mm. The results of the US measurements in the individual patients are presented in Figure 2. According to the statistical analysis, some gender differences in the initial measurements were also noticed between male and female populations concerning the size of the studied veins — the mean diameters of women's left and right common iliac veins are smaller than men's — concerning the right common iliac vein, this difference was statistically significant (Table I).

Table I. Gender-related differences of the left and right iliac vein diameter between female and male populations

Vein	Women	Men	Statics value of the diameter difference (T-student test)
Right common iliac vein diameter	5.48 ± 0.6	5.48 ± 0.6	p < 0.05
Left common iliac vein diameter in the place of the right iliac artery crossing	4.7 ± 0.55	5.14 ± 0.6	p > 0.05

Despite the fact of the relatively low difference between the main diameter of the right and left common iliac vein in the whole study group, the important differences were noticed in the individual cases. In most of the cases, the difference between the left and iliac common vein diameter (when measured in the place of the right iliac artery crossing) did not exceed 20%. In 15.9% of the study subjects the right and left iliac vein diameter difference was between 20–30% and in 2.41% only, a diameter difference of over 30% was noticed (Fig. 3).

In none of the cases the stenosis exceeding 40% of the vein diameter was observed.

Comparing normal supine position with iliac vein diameter measurement in hyperlordosis in the whole study group, both, right and left iliac veins changed their diameters by a mean of 0.71 (± 0.34) for the right and mean of 0.68 (± 0.29) for left common iliac vein, however, according to the statistical analysis these differences were not statistically significant (p > 0.05; T-student test). Looking for the effect of the lumbar hyperlordosis on the proclivity to decrease iliac vein diameter according to the patient gender, an influence of this position in males and females was also investigated. In the male population right CIV diameter decreased by 0.73 mm (± 0.4 mm) in the hyperlordosis position and this difference was statistically significant (p < 0.05; T-student test). On the left side, a statistically non-significant CIV diameter decrease of 0.53 mm (± 0.23 mm) was observed. In the female patients, hyperlordosis decreased the right common iliac vein diameter mean by 0.7 mm (± 0.3 mm) and the left

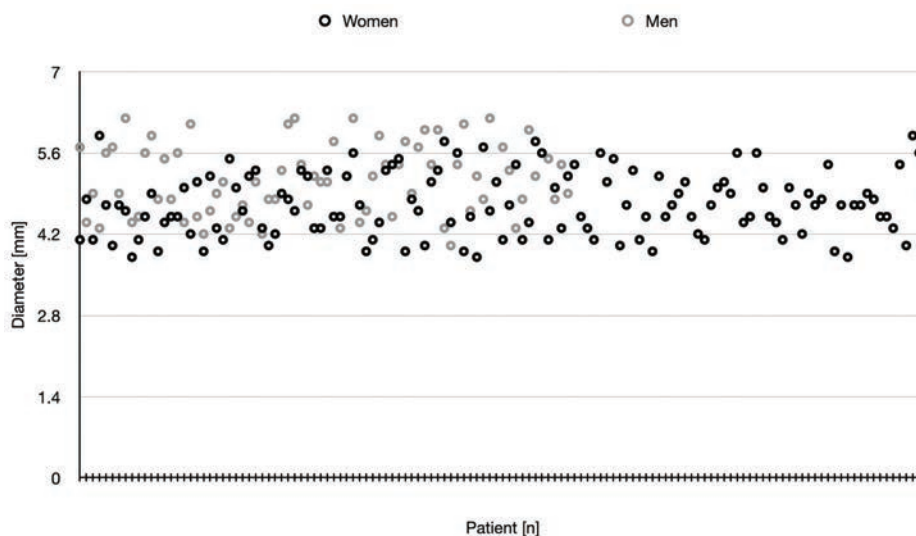


Figure 2. The diameter of the left common iliac vein in the studied population measured in a supine position — individual subject results including the patient gender

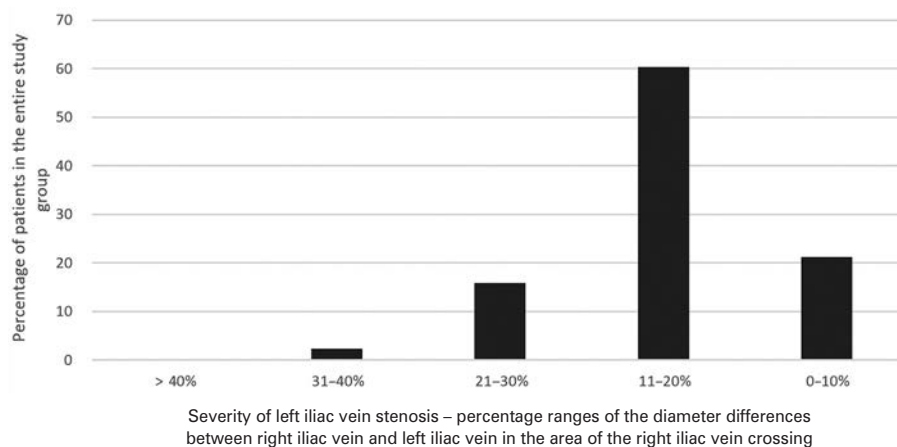


Figure 3. The percentage range of the difference in diameter between the right and left iliac veins in the study population

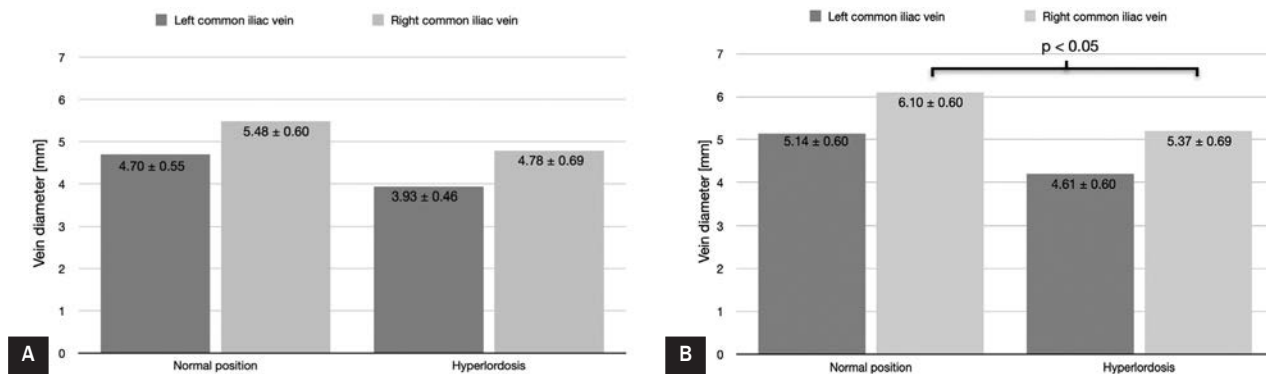


Figure 4. Comparison of right and left common iliac vein's diameter in two positions: normal supine and hyperlordosis among women (4A) and men (4B)

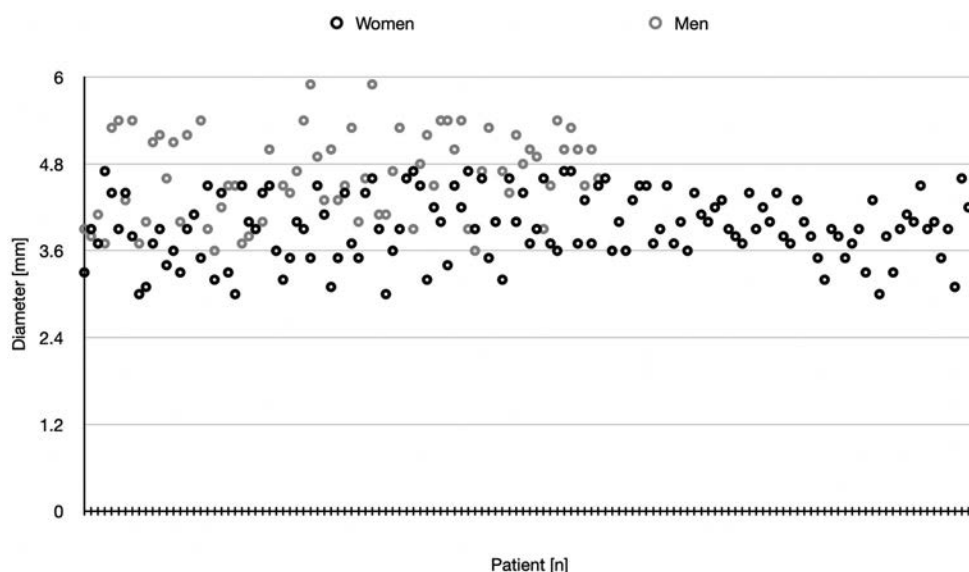


Figure 5. The diameter of the left common iliac vein in the studied population measured in the lumbar hyperlordosis position — individual subject results including the patient gender

CIV by 0.78 mm (± 0.27 mm), however, these differences were not statistically significant (Fig. 4).

Considering the distribution of the results of the vein diameter measurements in the hyperlordosis position (Fig. 5), the analysis of the range of diameter changes in the study population was performed (presented in Figures 6a and 6b for right and left iliac veins, respectively).

According to the performed analysis in the hyperlordosis position changes of the left iliac vein diameter in the range of 21–30% were observed in 13.5% and over 30% in 0.9%. On the right side, the respective values were 7% and 1.5%. An interesting observation concerns the analysis of the diameter of the left common iliac vein in individual patients. As presented in Figure 7, despite the previously presented lack of this vein statistically significant mean diameter reduction in the whole study group in the lumbar hyperlordosis position, the shift towards low left iliac vein diameter in a significant number of patients was noticed.

The last step of the analysis concerned the comparison between the group of asymptomatic and symptomatic patients (positive for at least one symptom potentially related to the CVD occurrence as mentioned in the methods). As described in the material and methods — most of the symptomatic patients declared the presence of bilateral symptoms in the lower legs. In the analysis, there was no statistically significant correlation between the presence of the reported symptoms in the left leg and the diameter reduction between the right and left iliac veins.

Discussion

According to the available literature, there is very limited knowledge about the prevalence of left iliac vein compression as well as May-Thurner syndrome in the young and very young population. Considering the onset of the clinical symptoms and signs of the May-Thurner syndrome, in most of the studies and reported ca-

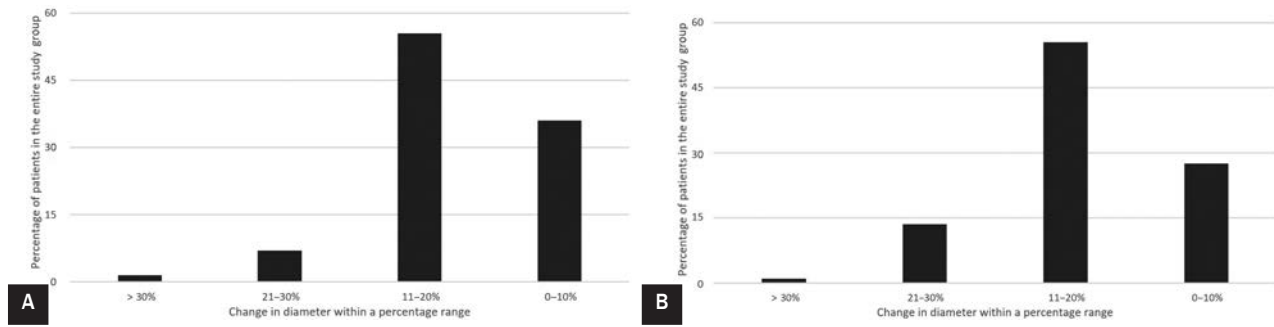


Figure 6. Percentage change in the diameter of the right common iliac vein (6A) and left common iliac vein (6B) in the hyperlordosis position compared to supine position measurements (baseline)

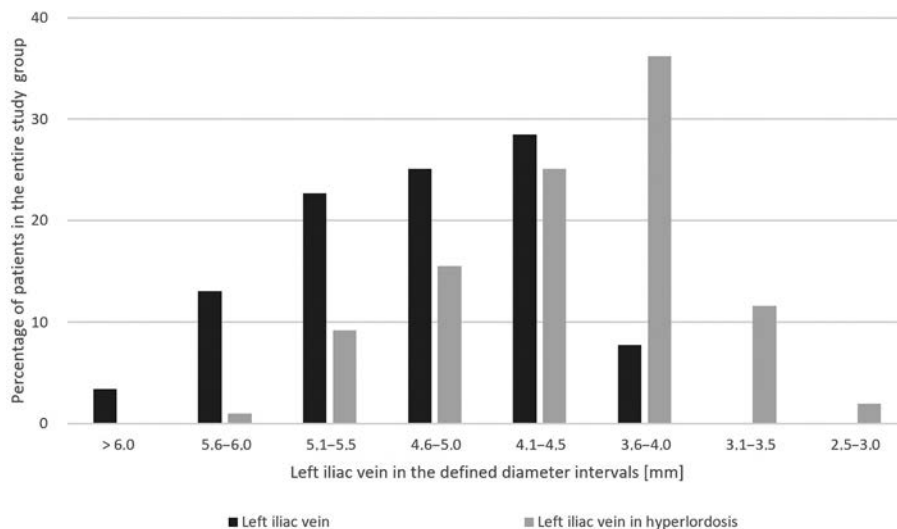


Figure 7. The per cent of the patients in the specified intervals concerning the diameter of the left common iliac vein measured in the supine position or supine position with hyperlordosis

ses, the older patient population is investigated. Also, in the studies based on the CT and MR evaluation, mostly older than in the present study subjects were examined. In the retrospective study published by Kibbe and co-workers focused on the CT result analysis, the prevalence of the asymptomatic left iliac vein compression was 24% and the mean age of the population was 40 years (range 19–85 years). The mean compression of the left iliac vein was 35.5% in the range from 5.6–74.8% and in 66% of the study subjects, compression greater than 25% was observed (in 24% compression greater than 50% was described) [4]. Correa and co-workers on the base of 590 CT examination results found left iliac vein compression presence in 14.74% of the cases. The mean age of the patients with recognized compression was 41.4 years with the range of the vein diameter in the compression point from 2.67 mm to 4.97 mm [5]. In some studies, the prevalence of significant left iliac vein compression was higher. A cross-sectional study carried out by Nazzal et al. on unselected population revealed that over 70% compression within the left iliac vein was present in 59 (19.6%) patients out of all

300 asymptomatic subjects. Compression over 50% was present in 44.7% of the studied patients [21]. In the present study population, the prevalence, as well as the severity of the left iliac vein stenosis, was relatively low with the biggest number of patients presenting compression not exceeding 20%. In 15.9% of the patients, a 21–30% diameter decrease was noticed and only in 2.4% the diameter reduction over 30% (but not exceeding 40%) was found. None of the patients presented stenosis over 50%. The low rate of potentially significant stenosis in the present study in male and female populations can correspond with the young patient age as well as relatively limited symptomatology noticed (no C3–C6 patients, no patients with venous claudication or DVT cases in the group). According to epidemiological studies, the ageing of the population can significantly increase the rate of CVD prevalence [36]. In terms of May-Turner syndrome and left iliac vein compression presence, the potential age-related anatomical condition changes should also be taken into consideration. As mentioned before, according to the literature, the highest prevalence of MTS is observed

in the middle-aged female population and does not increase in the very old population.

It is still difficult to establish the level of the iliac vein compression/stenosis which can be directly related to the CVD symptom and sign occurrence. Also, the exact prevalence of May-Thurner syndrome remains still the subject of discussion and is estimated to vary between 2 to 24% of people with lower leg venous symptoms [8]. In the available literature, contradictory reports can be found. In the study published by Giacon Costa and co-workers, based on the assessment of the presence and severity of the iliac vein compression by MR imaging, no statistically significant correlation between CVD symptoms and the presence of the left iliac vein compression was found [37]. Opposite results were presented by Liu and co-workers. Based on the CT evaluation, the reported rate of iliac vein compression was higher in the CVD patients (53.3%) than in the control group (22.1%) ($p < 0.001$). Also, the duration of CVD was positively associated with the iliac vein compression severity and additionally left iliac vein compression was an important factor corresponding with varicose vein recurrence [38]. Another cohort study by Raju and Neglen confirmed, on a group of 4026 patients with CVD that 896 of them (22%) had iliac venous obstructive lesions [39]. In the series of de Wolf [40] and co-workers 36 cases (57.1%) of MTS from 63 patients with either venous claudication or venous disease were identified [41].

Such observations concerning both, the prevalence as well as the severity of the compression, were not confirmed in the present study material. The bilateral lower leg complaints (symptoms) concerning most of the symptomatic patients in the study cohort suggest the role of the other, not related to the left iliac vein compression, factors in CVD development. Another factor which should be taken into consideration in the result evaluation is a relatively low prevalence of CVD in the study group as well as the exclusion criteria used in the patient qualification (no DVT as well as postthrombotic patient included).

Following Virchow's triad principles, venous obstruction itself is just one of the factors influencing thrombosis occurrence. Coagulation cascade activation (hypercoagulability) as well as endothelial cell activation/injury can be related to several known as well as undiagnosed conditions influencing the other triad compound presence [42]. The presence of comorbidities applied to treatments as well as other patient-dependent factors should be always taken into consideration in the DVT risk assessment.

The acute symptoms of MTS are one of the most visible clinical presentations of the iliac vein compression and concomitant intraluminal spur presence. According to the literature, the prevalence of iliac vein compression as well as other kinds of iliac venous obstruction in patients with proximal, iliofemoral DVT remains high. Choi *et al.* confirmed the presence of the left common iliac vein compression in 137 out of 201 patients (68.1%) with symptomatic DVT, who underwent endovascular treatment [22]. Another study by Chung *et al.* [17] based on the cohort of patients with iliofemoral DVT documented

among patients of the left side DVT 61.3% cases of the left common iliac vein compression by the right common iliac artery [23]. Chen and co-workers comparing CT examination results of 60 proximal left iliofemoral DVT patients, 19 right side iliofemoral DVT as well as 218 control subjects, found significantly higher left iliac vein compression levels in the patients with left leg DVT (77%) than other groups [43]. Narayan and co-workers suggest the possible association of the proximal DVT presence and $> 70\%$ left iliac vein stenosis [44]. In the populations of the present study, the diameter of the right common iliac vein ranges from 4.4 mm to 7.5 mm. The respective value for the left common iliac veins was from 4 mm to 6.2 mm in males and 3.8 mm to 5.9 mm in the female population. In most of the patients, a diameter over 4 mm in the standard supine position was noticed. Only in 7.73% of subjects, the left iliac vein diameter below 4 mm was observed but none of the patients had a left iliac vein diameter below 3.5 mm in the standard supine position. The use of the provoked hyperlordosis manoeuvre, as described in the protocol, increased the rate of the patients with iliac vein diameter below 4 mm, as well as with the diagnosis of the cases with lower left iliac vein diameter in the region of the right iliac artery crossing (11.6% of the cases with diameter 3.1–3.5 mm and 1.9% of the cases of the diameter 2.5–3.0 mm). None of the patients presented complete iliac vein lumen obstruction, however, due to the imaging study technique used the authors could not verify the presence of additional intraluminal spurs in the studied veins.

The complexity of the anatomy of the aortic bifurcation as well as the relationship between iliac vein confluence and the spine in this region suggest the possible influence of the musculoskeletal abnormalities on the local condition and level of the potential iliac vein compression. According to the exclusion criteria, the patient with lumbar degeneration as well as known vertebral pathology in this segment was excluded from the present study. One of the possible conditions, which can influence the anatomical relationship in this location is also lumbar hyperlordosis. Hyperlordosis can be related to spinal pathology but also other physiological factors such as pregnancy, type of physical exercises, the position of working or being overweight. In the study performed on the volunteers without known vertebral column pathology, lumbar hyperlordosis was provoked by the standard roller positioned under the patient's lumbar spine. Despite the fact of the lack of statistically significant differences concerning the size of the left iliac vein in the entire group of study patients, the rate of the reduction of the vein size differs between the patients from 0 to more than 30%. As mentioned above lumbar hyperlordosis resulted also in the narrowing of the left common iliac vein in the place of the right iliac artery crossing to the lower diameters, in some of the patients not exceeding 2.5 or 3 mm. Since in the present study only the iliac vein diameter was measured, the haemodynamic significance of these observations should be further investigated. In terms of DVT occurrence, according to the retrospective study results presented by Carr and

co-workers, each 1 mm reduction of left common iliac vein diameter increased the risk of lower leg DVT occurrence by a factor of 1.68, and in DVT patients [45]. Also, in CVD patients these observations seem to be of potential clinical importance especially in terms of the high prevalence of CVD in obese patients as well as due to the possibility of the influence of pregnancy-related hyperlordosis on the lower leg venous outflow. The iliac vein obstruction, including both, stenosis and occlusion are also potentially important factors leading to pelvic venous hypertension in patients with symptomatic pelvic venous disorders. In the recently published SVP classification focusing on pelvic vein disease, the obstructive compounds including left renal vein compression and also iliac vein stenosis/obstruction have been included [16].

Some limitations of this study should be mentioned. The limited accuracy of US diagnostics as well as the lack of the possibility of the correct intraluminal spur evaluation can for sure influence the results including the potential iliac vein obstruction prevalence and severity. According to the VIDIO study results, implementation of intravascular ultrasound (IVUS) in patients with suspicion of iliac vein obstructive changes can significantly increase the rate of the positive diagnosis for intra- and extraluminal pathology leading to proximal venous obstruction [46]. Several other studies as well as current guidelines confirmed the utility of IVUS in iliac vein stenosis/obstruction diagnostics and treatment. The young, limited age of the population as well as the lack of the haemodynamic assessment of the reported iliac vein diameter changes should also be mentioned. None of the patients underwent also imaging studies of the vertebral column to exclude possible asymptomatic changes as well as to assess their physiological lordosis.

Conclusions

Left common iliac vein compression may be anatomically conditioned at least in some of the young population individuals. Lumbar hyperlordosis influence on the left common iliac vein diameter suggests that also in healthily individuals, an incorrect spinal position can promote the occurrence of the left iliac vein compression. Further studies are needed to assess the haemodynamic influence of these findings on the lower leg venous outflow.

Conflict of interest

None declared

References

- McMurrich JP. The occurrence of congenital adhesions in the common iliac veins, and their relation to thrombosis of the femoral and iliac veins. *Am J Med Sci.* 1908; 135: 342–345.
- May R, Thurner J. The cause of the predominantly sinistral occurrence of thrombosis of the pelvic veins. *Angiology.* 1957; 8(5): 419–427, doi: [10.1177/000331975700800505](https://doi.org/10.1177/000331975700800505), indexed in Pubmed: [13478912](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13478912/).
- Cockett FB, Thomas ML. The iliac compression syndrome. *Br J Surg.* 1965; 52(10): 816–821, doi: [10.1002/bjs.1800521028](https://doi.org/10.1002/bjs.1800521028), indexed in Pubmed: [5828716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5828716/).
- Kibbe MR, Ujiki M, Goodwin AL, et al. Iliac vein compression in an asymptomatic patient population. *J Vasc Surg.* 2004; 39(5): 937–943, doi: [10.1016/j.jvs.2003.12.032](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2003.12.032), indexed in Pubmed: [15111841](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15111841/).
- Corrêa MP, Kurtz GS, Bianchini L, et al. Prevalence of left iliac vein compression on computed tomography scans from a population. *J Vasc Bras.* 2020; 19: e20190060, doi: [10.1590/1677-5449.190060](https://doi.org/10.1590/1677-5449.190060), indexed in Pubmed: [34178055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34178055/).
- Birn J, Vedantham S. May-Thurner syndrome and other obstructive iliac vein lesions: meaning, myth, and mystery. *Vasc Med.* 2015; 20(1): 74–83, doi: [10.1177/1358863X14560429](https://doi.org/10.1177/1358863X14560429), indexed in Pubmed: [25502563](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25502563/).
- Radaideh Q, Patel NM, Shammam NW. Iliac vein compression: epidemiology, diagnosis and treatment. *Vasc Health Risk Manag.* 2019; 15: 115–122, doi: [10.2147/VHRM.S203349](https://doi.org/10.2147/VHRM.S203349), indexed in Pubmed: [31190849](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31190849/).
- Liddell RP, Evans NS. May-Thurner syndrome. *Vasc Med.* 2018; 23(5): 493–496, doi: [10.1177/1358863X18794276](https://doi.org/10.1177/1358863X18794276), indexed in Pubmed: [30187833](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30187833/).
- Kahn SR, Solymoss S, Lamping DL, et al. Long-term outcomes after deep vein thrombosis: postphlebotic syndrome and quality of life. *J Gen Intern Med.* 2000; 15(6): 425–429, doi: [10.1046/j.1525-1497.2000.06419.x](https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2000.06419.x), indexed in Pubmed: [10886478](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10886478/).
- Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Smith PD, et al. Chronic venous disease. *N Engl J Med.* 2006; 355(5): 488–498, doi: [10.1056/NEJMra055289](https://doi.org/10.1056/NEJMra055289), indexed in Pubmed: [16885552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16885552/).
- Tran NT, Meissner MH. The epidemiology, pathophysiology, and natural history of chronic venous disease. *Semin Vasc Surg.* 2002; 15(1): 5–12, indexed in Pubmed: [11840420](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11840420/).
- Radaideh Q, Patel NM, Shammam NW. Iliac vein compression: epidemiology, diagnosis and treatment. *Vasc Health Risk Manag.* 2019; 15: 115–122, doi: [10.2147/VHRM.S203349](https://doi.org/10.2147/VHRM.S203349), indexed in Pubmed: [31190849](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31190849/).
- Raju S. Best management options for chronic iliac vein stenosis and occlusion. *J Vasc Surg.* 2013; 57(4): 1163–1169, doi: [10.1016/j.jvs.2012.11.084](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.11.084), indexed in Pubmed: [23433816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23433816/).
- Santoshi RKN, Lakhanpal S, Satwah V, et al. Iliac vein stenosis is an underdiagnosed cause of pelvic venous insufficiency. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2018; 6(2): 202–211, doi: [10.1016/j.jvs.2017.09.007](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.09.007), indexed in Pubmed: [29292119](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29292119/).
- Daugherty SF, Gillespie DL. Venous angioplasty and stenting improve pelvic congestion syndrome caused by venous outflow obstruction. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2015; 3(3): 283–289, doi: [10.1016/j.jvs.2015.01.003](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.01.003), indexed in Pubmed: [26992307](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26992307/).
- Meissner MH, Khilnani NM, Labropoulos N, et al. The Symptoms-Varices-Pathophysiology classification of pelvic venous disorders: A report of the American Vein & Lymphatic Society International Working Group on Pelvic Venous Disorders. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021; 9(3): 568–584, doi: [10.1016/j.jvs.2020.12.084](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.12.084), indexed in Pubmed: [33529720](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33529720/).
- O'Sullivan GJ, Semba CP, Bittner CA, et al. Endovascular management of iliac vein compression (May-Thurner) syndrome. *J Vasc Interv Radiol.* 2000; 11(7): 823–836, doi: [10.1016/s1051-0443\(07\)61796-5](https://doi.org/10.1016/s1051-0443(07)61796-5), indexed in Pubmed: [10928517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10928517/).
- Yue L, Fu HY, Sun HL. Acute deep venous thrombosis induced by May-Thurner syndrome after spondylolisthesis surgery: A case report and review of literature. *World J Clin Cases.* 2021; 9(25): 7490–7497, doi: [10.12998/wjcc.v9.i25.7490](https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i25.7490), indexed in Pubmed: [34616817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34616817/).
- Kasirajan K, Gray B, Ouriel K. Percutaneous AngioJet thrombectomy in the management of extensive deep venous thrombosis. *J Vasc Interv Radiol.* 2001; 12(2): 179–185, doi: [10.1016/s1051-0443\(07\)61823-5](https://doi.org/10.1016/s1051-0443(07)61823-5), indexed in Pubmed: [11265881](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11265881/).
- Thijs W, Rabe KF, Rosendaal FR, et al. Predominance of left-sided deep vein thrombosis and body weight. *J Thromb Haemost.* 2010;

- 8(9): 2083–2084, doi: [10.1111/j.1538-7836.2010.03967.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03967.x), indexed in Pubmed: [20586917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20586917/).
21. Nazzal M, El-Fedaly M, Kazan V, et al. Incidence and clinical significance of iliac vein compression. *Vascular*. 2015; 23(4): 337–343, doi: [10.1177/1708538114551194](https://doi.org/10.1177/1708538114551194), indexed in Pubmed: [25398228](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25398228/).
22. Choi JW, Jae HJ, Kim HC, et al. CT venography for deep venous thrombosis: can it predict catheter-directed thrombolysis prognosis in patients with iliac vein compression syndrome? *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015; 31(2): 417–426, doi: [10.1007/s10554-014-0546-1](https://doi.org/10.1007/s10554-014-0546-1), indexed in Pubmed: [25281425](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25281425/).
23. Chung JW, Yoon CJ, Jung SI, et al. Acute iliofemoral deep vein thrombosis: evaluation of underlying anatomic abnormalities by spiral CT venography. *J Vasc Interv Radiol*. 2004; 15(3): 249–256, doi: [10.1097/01.rvi.0000109402.52762.8d](https://doi.org/10.1097/01.rvi.0000109402.52762.8d), indexed in Pubmed: [15028809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15028809/).
24. Patel NH, Stookey KR, Ketcham DB, et al. Endovascular management of acute extensive iliofemoral deep venous thrombosis caused by May-Thurner syndrome. *J Vasc Interv Radiol*. 2000; 11(10): 1297–1302, doi: [10.1016/s1051-0443\(07\)61304-9](https://doi.org/10.1016/s1051-0443(07)61304-9).
25. Radaideh Q, Patel NM, Shammas NW. Iliac vein compression: epidemiology, diagnosis and treatment. *Vasc Health Risk Manag*. 2019; 15: 115–122, doi: [10.2147/VHRM.S203349](https://doi.org/10.2147/VHRM.S203349), indexed in Pubmed: [31190849](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31190849/).
26. Raffini L, Raybagkar D, Cahill AM, et al. May-Thurner syndrome (iliac vein compression) and thrombosis in adolescents. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 47(6): 834–838, doi: [10.1002/pbc.20728](https://doi.org/10.1002/pbc.20728), indexed in Pubmed: [16365865](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16365865/).
27. Ou-Yang L, Lu GM. Underlying Anatomy and Typing Diagnosis of May-Thurner Syndrome and Clinical Significance: An Observation Based on CT. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016; 41(21): E1284–E1291, doi: [10.1097/BRS.0000000000001765](https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000001765), indexed in Pubmed: [27379417](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27379417/).
28. Kim DuH, Boudier-Revéret M, Sung DH, et al. Deep vein thrombosis of the common iliac vein caused by neurogenic heterotopic ossification in the anterior lower lumbar spine of a patient with complete paraplegia due to radiation-induced myelopathy. *J Spinal Cord Med*. 2022; 45(2): 316–319, doi: [10.1080/10790268.2020.1807767](https://doi.org/10.1080/10790268.2020.1807767), indexed in Pubmed: [32808906](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32808906/).
29. Xu F, Tian Z, Huang X, et al. A case report of May-Thurner syndrome induced by anterior lumbar disc herniation: Novel treatment with radiofrequency thermocoagulation. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(44): e17706, doi: [10.1097/MD.00000000000017706](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017706), indexed in Pubmed: [31689801](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31689801/).
30. McKean D, Allman Sutcliffe J, El Hassan H, et al. May-Thurner variant secondary to degenerative lumbar spondylolisthesis: a case report. *BJR Case Rep*. 2017; 3(4): 20170011, doi: [10.1259/bjrcr.20170011](https://doi.org/10.1259/bjrcr.20170011), indexed in Pubmed: [30363215](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30363215/).
31. Khalid S, Youn YJ, Azrin M, et al. Late-Onset Nonthrombotic left common iliac vein compression secondary to degenerative lumbar disc: A case report of May-Thurner variant. *Vasc Endovascular Surg*. 2019; 53(1): 62–65, doi: [10.1177/1538574418791884](https://doi.org/10.1177/1538574418791884), indexed in Pubmed: [30092721](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30092721/).
32. Delara R, Cornella J, Knuttinen MG. May-Thurner syndrome from spinal anterolisthesis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2021; 28(2): 160–161, doi: [10.1016/j.jmig.2020.05.017](https://doi.org/10.1016/j.jmig.2020.05.017), indexed in Pubmed: [32450224](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32450224/).
33. Rachaiah JM, Goyal V, Nagesh C, et al. An interesting case of iatrogenic may thurner like syndrome. *Int J Med Res Health Sci*. 2016; 5(6): 83–86.
34. Reddy D, Mikhael MM, Shapiro GS, et al. Extensive deep venous thrombosis resulting from anterior lumbar spine surgery in a patient with iliac vein compression syndrome: A case report and literature review. *Global Spine J*. 2015; 5(4): e22–e27, doi: [10.1055/s-0034-1396431](https://doi.org/10.1055/s-0034-1396431), indexed in Pubmed: [26225289](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26225289/).
35. Oteros Fernández R, Bravo Rodríguez F, Delgado Acosta F, et al. [May-Thurner syndrome and surgery for scoliosis]. *Radiologia*. 2008; 50(3): 245–247, doi: [10.1016/s0033-8338\(08\)71971-4](https://doi.org/10.1016/s0033-8338(08)71971-4), indexed in Pubmed: [18471392](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18471392/).
36. Lee AJ, Robertson LA, Boghossian SM, et al. Progression of varicose veins and chronic venous insufficiency in the general population in the Edinburgh Vein Study. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2015; 3(1): 18–26, doi: [10.1016/j.jvsv.2014.09.008](https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2014.09.008), indexed in Pubmed: [26993676](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26993676/).
37. Giacon Co, Tachibana A, da Silva Magao F. Magnetic resonance imaging evaluation of left common iliac vein compression in patients with and without symptoms of venous disease. *Circ J*. 2020; 84: 763, doi: [10.1253/circj.CJ-19-0913](https://doi.org/10.1253/circj.CJ-19-0913), indexed in Pubmed: [32249232](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32249232/).
38. Liu P, Peng J, Zheng L, et al. Application of computed tomography venography in the diagnosis and severity assessment of iliac vein compression syndrome: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(34): e12002, doi: [10.1097/MD.00000000000012002](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012002), indexed in Pubmed: [30142841](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30142841/).
39. Raju S, Neglen P. High prevalence of nonthrombotic iliac vein lesions in chronic venous disease: a permissive role in pathogenicity. *J Vasc Surg*. 2006; 44(1): 136–43; discussion 144, doi: [10.1016/j.jvs.2006.02.065](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.02.065), indexed in Pubmed: [16828437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16828437/).
40. Friedrich de Wolf MA, Arnoldussen CW, Grommes J, et al. Minimally invasive treatment of chronic iliofemoral venous occlusive disease. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2013; 1(2): 146–153, doi: [10.1016/j.jvsv.2012.07.002](https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2012.07.002), indexed in Pubmed: [26992335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26992335/).
41. Friedrich de Wolf MA, Arnoldussen CW, Grommes J, et al. Minimally invasive treatment of chronic iliofemoral venous occlusive disease. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2013; 1(2): 146–153, doi: [10.1016/j.jvsv.2012.07.002](https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2012.07.002), indexed in Pubmed: [26992335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26992335/).
42. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003; 107(23 Suppl 1): I9–16, doi: [10.1161/01.CIR.0000078469.07362.E6](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000078469.07362.E6), indexed in Pubmed: [12814980](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12814980/).
43. Chen F, Den J, Yuan QW, et al. Compression of left common iliac vein is independently associated with left-sided deep vein thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2013; 1(4): 364–369, doi: [10.1016/j.jvsv.2013.05.001](https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2013.05.001), indexed in Pubmed: [26992757](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26992757/).
44. Narayan A, Eng J, Carmi L, et al. Iliac vein compression as risk factor for left- versus right-sided deep venous thrombosis: case-control study. *Radiology*. 2012; 265(3): 949–957, doi: [10.1148/radiol.12111580](https://doi.org/10.1148/radiol.12111580), indexed in Pubmed: [23175547](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23175547/).
45. Carr S, Chan K, Rosenberg J, et al. Correlation of the diameter of the left common iliac vein with the risk of lower-extremity deep venous thrombosis. *J Vasc Interv Radiol*. 2012; 23(11): 1467–1472, doi: [10.1016/j.jvir.2012.07.030](https://doi.org/10.1016/j.jvir.2012.07.030), indexed in Pubmed: [23101919](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23101919/).
46. Gagne PJ, Tahara RW, Fastabend CP, et al. Venography versus intravascular ultrasound for diagnosing and treating iliofemoral vein obstruction. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2017; 5(5): 678–687, doi: [10.1016/j.jvsv.2017.04.007](https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2017.04.007), indexed in Pubmed: [28818221](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28818221/).

Address for correspondence:

Lek. Ewa Međoń
Department of General Surgery, Vascular Surgery, Angiology and Phlebology,
Medical University of Silesia,
Ziolowa 45/47, 40–635 Katowice, Poland
phone: (32) 359 81 98
e-mail: ewamedon95@gmail.com

Praca wpłynęła do Redakcji: 22.12.2021

Prospective observation of neurological symptoms attributable to cerebral hyperperfusion syndrome after CEA and CAS

Prospektywna analiza objawów neurologicznych towarzyszących zespołowi hiperperfuzji mózgowej po CEA i CAS

Damian Ziąja^{1,5}, Mariola Sznapka^{2,6}, Grzegorz Biolik², Anetta Lasek-Bal³, Danuta Gierek⁴, Wacław Kuczmik², Tomasz Gul², Jerzy Chudek⁷, Krzysztof Ziąja^{5,6}

¹Department of Physiotherapy Medical University of Silesia, Katowice

²Department of General, Vascular Surgery, Angiology and Phlebology Faculty of Katowice Medical University of Silesia

³Department of Stroke and Neurology SPSK n. 7, Katowice

⁴Department of Intensive Therapy and Anaesthesiology SPSK n. 7, Katowice

⁵Department of General and Oncological Surgery, MEGREZ, Tychy

⁶Katowice Business University Medical Science Faculty

⁷Department of Internal and Oncological Medicine WLK SUM, Katowice

Abstract

Introduction: Neurological symptoms are considered as most clinically significant symptoms with various pathogenesis, including cerebral hyperperfusion syndrome (CHS) and microembolism, in patients shortly after endarterectomy (CEA) and stenting (CAS) for internal carotid artery stenosis (ICA).

Aim: This study aimed to compare the structure of neurological symptoms attributable to CHS after carotid artery revascularization collected retrospectively and prospectively in large patient cohorts.

Material and methods: Prospective analysis included 1047 consecutive patients treated with CEA (n = 477) or CSA (n = 570) in a single centre from 2011 to 2015. In 2012 was introduced strict monitoring of pain in patients with headache and blood pressure (BP) and more intensive antihypertensive treatment in patients with an increase in BP post-procedure. The occurrence of neurological symptoms attributable to CHS was compared with a historical, retrospectively analysed less strictly monitored cohort (n = 1386).

Results: Neurological symptoms attributed to CHS were observed less frequently in prospectively than retrospectively analysed cohort: 8.3% vs 10.6% (p = 0.03) of CEA and 5.7% vs 8.0% (p = 0.10) of CAS group, respectively. The profile of neurological symptoms was similar in both cohorts. The prospective analysis revealed more episodes of transient bradycardia and/or hypotension in the CAS group (10.4 vs 8.8% and 11.2 vs 9.2%, respectively).

Conclusion: The incidence of neurological symptoms attributable to cerebral hyperperfusion syndrome after carotid artery revascularization in short-term observation is similar regardless of the method used. Strict monitoring of BP slightly decreased the prevalence of neurological symptoms after carotid artery revascularization.

Key words: cerebral hyperperfusion syndrome (CHS); carotid artery revascularization; carotid endarterectomy (CEA); carotid artery stenting (CAS)

Streszczenie

Wstęp: Objawy neurologiczne spostrzegane jako znaczące o różnej patogenezie włącznie z zespołem przekrwienia mózgu (CHS) i mikrozatorowością u pacjentów w okołoperacyjnym okresie po endarteriektomii tętnic szyjnych (CEA) i ich stentowaniu (CAS) leczonych z powodu zwężenia tętnic szyjnych wewnętrznych (ICA).

Cel pracy: Celem pracy było porównanie struktury objawów neurologicznych towarzyszących CHS po rewaskularyzacji tętnic szyjnych wewnętrznych w obserwacji retrospektywnej i prospektywnej w dużej kohorcie pacjentów.

Materiał i metody: Prospektywna analiza obejmowała 1047 kolejno leczonych pacjentów przyjmujących CEA (n = 447) oraz CAS (n = 570) w jednej klinice w latach 2011–2015. Wprowadzono restrykcyjny monitoring bólu u pacjentów z bólem głowy oraz wysokim nadciśnieniem (AH), stosując intensywnie jego leczenie po wykonanej procedurze. Występowanie neurologicznych objawów sugerujących CHS u 1386 pacjentów leczonych przed 2011 rokiem oceniano retrospektywnie na podstawie historii chorób.

Wyniki: Objawy CHS spostrzegano rzadziej w badaniu retrospektywnym w porównaniu z grupą ocenianą prospektywnie: 8,3% vs. 10,6 (p = 0,03) po CEA i 5,7% vs. 8,0% (p = 0,10) po CAS ocenianym prospektywnie. W badaniu prospektywnym wychwycono więcej epizodów przemijającej bradykardii i nadciśnienia w grupie leczonych CAS (10,4% i 11,2% vs. 9,2%) odpowiednio.

Wnioski: Incydenty występowania CHS towarzyszące zespołowi hiperperfuzji po rewaskularyzacji tętnic szyjnych w krótkim okresie pooperacyjnym są metodologicznie jednakowo leczone, dostosowując leczenie nasilenia objawów neurologicznych po rewaskularyzacji tętnic szyjnych.

Słowa kluczowe: zespół przekrwienia mózgu; rewaskularyzacja tętnicy szyjnej; endarteriektomia tętnic szyjnych; stentowanie tętnicy szyjnej

Chirurgia Polska 2021, 23, 1–2, 11–16

Introduction

In general endarterectomy (CEA, carotid endarterectomy) [1, 2] and stenting (CAS, carotid stenting) [3, 4] are two equally effective methods of carotid artery stenosis treatment. Carotid artery revascularization is followed by an increase in blood flow by 20–40% over baseline, lasting for several hours, up to 2 weeks [5, 6, 8, 9]. Intracranial vascular bed hyperperfusion (> 100% increase over baseline) related to insufficiency of autoregulatory mechanisms in the chronically hypoperfused vascular bed, with hyperaemia especially in vertebrobasilar circulation, occurs in a subset of patients and a few of them become symptomatic [6–8]. The incidence of CHS is estimated at up to 3% [10–12] with greater prevalence in patients with diabetes, arterial hypertension, coronary artery disease, and decreased left ventricular ejection fraction.

Cerebral hyperfusion syndrome (CHS) is usually manifested by a new onset headache ipsilateral to the carotid revascularization with or without focal neurological deficits and seizures [10]. Neurological symptoms attributable to CHS include eye and face pain, vomiting, confusion, visual disturbances, focal neurological deficits, focal motor seizures and intracerebral or subarachnoid haemorrhage [5]. The low specificity of CHS symptoms may cause their attribution to other post-operative complications such as microembolism, stroke, and hypotension [5].

Recently, the prevalence of neurological symptoms attributed to CHS in 10.6% of patients after CEA and 8.0% after CAS [13] was reported. The analysis, however, was based on data retrospectively retrieved from medical records, therefore potentially biased by lower detection of less manifested symptoms.

Therefore, this study aimed to compare the structure of neurological symptoms attributable to CHS after carotid artery revascularization collected retrospectively and prospectively in large patient cohorts.

Material and methods

The analysis of the neurological symptoms' occurrence was performed in two cohorts treated for stenosis within an extracranial segment of the internal carotid artery in the Department of General, Vascular Surgery, Angiology and Phlebology in Katowice. The first cohort consisted of 1386 consecutive patients treated between 2005 and 2011, with 625 of them subjected to carotid endarterectomy (CEA) and 761 to percutaneous carotid angioplasty and stenting (CAS); data were extracted from medical records (collected retrospectively) [13]. In the second, 1047 patients cohort, treated from 2011 to 2015, with 477 of them subjected to CEA and 570 to CAS, data were prospectively collected.

In both cohorts, the grade of the carotid artery stenosis was verified by duplex-ultrasound according to NASCET (The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) criteria. Qualification of the patients for the reconstructive procedure was the degree of stenosis > 60% for patients before CABG and > 70% in the remaining patients. The choice of the procedure was based on the analysis of plaque intra-luminal surface (Rutherford classification) [14] and grey-scale median score (GSM) echogenicity score [15]. Those with a score below 25, typical for unstable plaque, were referred to the eversion method of CEA, while the others were to CAS.

Reconstructive procedure

Both eversion CEA and CAS procedures were not changed in the entire period covered by the analysis.

As described previously [13], the eversion CEA procedure was performed in local anaesthesia with maintained verbal contact during the procedure in patients who received acetylsalicylic acid (150 mg daily) and clopidogrel (75 mg daily) for at least two days before it. Before probationary clamping of the common carotid artery, 5,000 U of unfractionated heparin (UFH) was given intravenously. Only in 3 patients, the necessity of shunt during the procedure has occurred.

CAS procedures were performed with distal neuroprotection preferentially by the right femoral artery in the radiology operating theatre. Each patient received intravenously 2,500 U of UFH after cannulation of the femoral artery and 0.5–1.0 mg of atropine directly before stent implantation.

Restrictive post-procedure surveillance was carried out in the intensive care unit (ICU) during the first 24–48 hours post-procedure, initially by an anaesthesiologist (first 2 hours), then by a physician, neurologist and experienced nurse team. During the subsequent days, patients remained under the supervision of a cardiologist and a neurologist, and a qualified team of nurses.

If case of neurological symptoms occurrence, each patient was examined by a neurologist, and Doppler sonography (to exclude thrombosis) and CT were performed twice (the second after 24 h) to exclude stroke.

Data collection

In the first (historical), retrospectively analysed cohort, neurological signs and symptoms were extracted from medical records and nursing documentation as was previously described [13]. Those not related to ischaemic stroke were attributed to hyperperfusion syndrome (CHS) when occurred in a patient with new

onset of headache ipsilateral to the carotid revascularization.

In 2012 a program ‘patient without pain’ with careful supervision of all patients with headache and blood pressure (BP) monitoring and more intensive antihypertensive treatment in patients with an increase in BP post-procedure was introduced to the hospital. In addition, in 2011 prospective monitoring of all neurological symptoms in patients with carotid revascularization was started. That decreased the chance to overlook neurological signs and symptoms in these patients.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the software package Statistica 11.0 PL (StatSoft Inc., USA). Results are presented as mean values or percentages for CEA and CAS groups, and both cohorts, separately. Chi² and t-tests were applied. The value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Study group characteristics

In both cohorts patients who qualified for CAS were slightly older and had significantly tighter carotid artery stenosis on average. The prevalence of past stroke episodes, peripheral artery disease (symptomatic claudication) and diabetes was greater, and coronary revascularization procedures were smaller in both CEA and CAS groups. While the prevalence of hypertension and chronic kidney disease was significantly higher in the retrospectively analysed CEA group, only (Table I).

The prospectively analysed CEA group had a significantly greater prevalence of coronary revascularisation procedures than the retrospectively analysed group. While prospectively analysed CAS group greater percentage of past myocardial infarcts (Table I).

Table I. Characteristics of retrospectively (n = 1386) and prospectively (n = 1047) analysed study groups

	CEA			CAS		
	Retrospective (n = 625)	Prospective (n = 477)	p	Retrospective (n = 761)	Prospective (n = 570)	P
Age [years]	70 (57–82)	71 (58–84)	0.82	73 (62–83)	74 (64–84)	0.89
Carotid artery stenosis (%)	80 (76–84)	81 (77–85)	0.76	86 (81–91) ^	87 (82–93) ^	0.69
Concomitant diseases (n/%)						
Prior stroke/TIA	176/28.1	135/28.3	0.99	145/19.0 ^	108/18.9 ^	0.98
Coronary artery disease (CAD)	375/60.0	290/60.8	0.84	449/59.0	336 / 58.9	0.97
Past MIC	124/19.8	94/19.7	0.98	165/12.3 ^	90/15.8	0.009
Past PCI/CABG	93/14.8	95/19.9	0.03	158/20.4**	97/17.0*	0.10
Peripheral artery disease (PAD)	137/21.9	104/21.8	0.98	59/7.7 ^	43/7.5 ^	0.96
Hypertension	489/78.2	372/78.0	0.98	395/51.9 ^	463/81.2	< 0.001
Diabetes	70/11.2	50/10.5	0.78	123/16.1**	91/16.0*	0.98
Chronic kidney disease (CKD)	68/11.0	53/11.1	0.98	57/7.4*	41/7.2	0.92

*Defined as serum creatinine concentration > 1.5 mh/dl. Statistical significance between corresponding CEA vs CAS — * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; ^ $p < 0.001$

Table II. Neurological and cardiological symptoms noticed in the first hours after the procedure in prospectively and retrospectively analysed groups

	CEA			CAS		
	Retrospective (n = 625)	Prospective (n = 477)	p	Retrospective (n = 761)	Prospective (n = 570)	p
Paraesthesia in contralateral extremities	60 (9.6%)	39 (8.2%)	0.48	54 (7.1%)	32 (5.5%)	0.33
Ptosis of unilateral lips	31 (5.0%)	20 (4.1%)	0.65	4 (0.5%) ^	2 (0.3%) ^	0.95
Buccal trembling	8 (1.3%)	6 (1.2%)	0.81	13 (1.7%)	10 (1.7%)	0.88
Weakening muscular strength in the contralateral upper limb	39 (6.2%)	29 (5.9%)	0.99	46 (6.0%)	34 (5.9%)	0.96
Weakening muscular strength in the contralateral lower limb	29 (4.6%)	22 (4.6%)	0.90	49 (6.4%)	31 (5.4%)	0.61
Epilepsy	7 (1.1%)	3 (0.6%)	0.60	14 (1.8%)	10 (1.7%)	0.93
Bradycardia	8 (1.3%)	7 (1.4%)	0.99	62 (8.8%) ^	79 (10.4%) ^	0.001
Hypotonia	8 (1.3%)	7 (1.2%)	0.99	49 (9.2%) ^	64 (11.2%) ^	0.003

Statistical significance between the corresponding CEA vs CAS — ^ p < 0.001

Neurological symptoms attributable to CHS

In both cohorts the prevalence of past stroke and/or transient ischaemic attack (TIA) [n = 321 (23.1%) and n = 243 (23.2%)] and neurological deficits evaluated by the neurologist before revascularization procedure [n = 234 (16.9%) and n = 184 (17.5%)] was similar.

Neurological symptoms attributed to CHS were observed less frequently in prospectively than retrospectively analysed cohort: 8.3% (n = 39) vs 10.6% (n = 66) of CEA and 5.7% (n = 32) vs 8.0% (n = 61) of CAS group, respectively. The decline in frequency was statistically significant in CEA cohorts (p = 0.03). There were no significant differences in the frequency of neurological symptoms attributed to CHS in the combined groups of CEA and CAS (8.9 vs 6.9%, p = 0.10).

The most common neurological symptom that was observed between 2 and 12 hours after the procedure was numbness of the opposite limb paraesthesias. The symptom was reported with similar frequency in both retrospective groups (9.6% after CEA and 7.1% after CAS) and the prospective groups (8.2% after CEA and 7.1% CAS). A weakening of the muscle strength of the opposite limbs was also frequently stated with equal frequency in CEA and CAS in prospective and retrospective groups (Table II).

Epileptic attacks were reported in 34 patients with nearly similar frequency in both retrospectively and prospectively analysed study groups (Table II). The difference in the frequency of falling lips was greater in both CAS and CEA groups (Table II). Calculated related risk (RR) for falling lips in the combined cohorts was 10.27 (95CI: 4.42–23.83) in CEA compared to CAS.

Symptoms attributed to sympathetic nervous system dysregulation

Both episodes of transient bradycardia and/or hypotension were observed more frequently in prospectively than retrospectively analysed CAS cohort (Table II). The differences in the transient bradycardia between CAS and CEA groups in the prospectively analysed cohorts were even greater (10.4% vs. 1.4%) than in the retrospectively analysed cohort frequency (8.8% vs 1.3%,

respectively). The calculated RR for the combined cohorts was 7.78 (95CI: 4.60–13.17) for transient bradycardia and 6.24 (3.66–10.62) for hypotension in CAS compared to CEA.

Post-procedural stroke

Neurological deficit in patients up to the 30th-day post procedure with documented stroke in CT was observed with similar frequency in retrospective (22 cases — 3.5% after CEA and 18 patients — 2.4% after CAS), and prospective cohort (18 patients — 3.7% after CEA and 11 — 1.9% after CAS).

More than half of strokes had ischaemic aetiology (33 and 21, respectively). In one-third of the patients with stroke (N = 23) symptoms of hemiparesis subsided without permanent neurological deficit.

Fatal outcome

During the first 30 days in the retrospective (n = 1386) group, 10 patients died (1.6%) in the CEA group and 6 patients (0.8%) in the CAS group. In the prospective analysis (n = 1047) similar frequency of death was observed 14 in total, including 9 in CEA (1.8%) and 5 in the CAS group (0.8%). All death episodes were in patients with very high cardiovascular risk (with a recent history of stroke, myocardial infarction, abdominal aorta aneurysm or peripheral revascularization).

Discussion

The present prospective analysis, in line with the previous retrospective analysis [13], reports a similar incidence of neurological symptoms (focal deficits and seizures) attributed to CHS that occurred during the first 12 hours after the revascularization procedure, regardless of the method of carotid revascularization used. In this prospective analysis, the bias related to the retrospective design of the authors' previous study was eliminated [13]. It was expected that some mild neurological symptoms could not be recorded in medical and nursing records. As the procedures of revascularization remain unchanged in the period spanning the whole analysis, the slightly lower

incidence of the neurological symptoms (significant only in CAS) in the prospectively analysed cohort might be related to the growing experience of the authors' centre.

The present data demonstrate with high statistical power related to the study size, that neurological symptoms attributable to CHS develop equally frequently after CEA and CAS within the first 12 hours post-procedure. A similar incidence of CHS with neurological symptoms after CEA and CAS was previously reported by Ogasawara et al. [16]. It seems that co-morbidity and risk factors for CHS and more important and can be explained between study variability [17]. In addition, the hypothesis that prognosis and outcomes in CHS are worse after CAS than after CEA cannot be supported [18, 19].

So far reported incidences of CHS in patients after carotid endarterectomy vary in a wide range from 0.2 to 18.9%. The differences, at least partially result from the criteria CHS applied. A more restrictive definition obviously diminishes the incidence of neurological symptoms potentially attributable to CHS [20–23]. The exclusion of stroke or transient ischaemic attack after revascularization may further decrease CHS incidence. Some authors suggest that neurological symptoms after carotid artery revascularization are more common than the incidence of CHS [17, 24–27]. In the present study, the documented stroke in CT may explain neurological symptoms in less than half of patients (40 from 105 after CEA, 39 and 93 after CAS). There is, however, a grey zone of uncertainty, as strokes related to microembolism might not be diagnosed with available imaging technics [28–31].

The spectrum of neurological symptoms attributable to CHS was similar in both cohorts analysed in the present study. In both cohorts, the incidents of unilateral falling of the lips were greater after CEA [RR = 10.27 (95%CI: 4.42–23.83)], which probably result from the irritation of branches in the ramus mandibularis of the facial nerve during the procedure, and is not related to CHS. There are no literature data concerning the risk of this adverse event after carotid revascularization.

In addition to symptoms of CHS, the authors analysed the incidence of episodes of transient bradycardia and/or hypotension. Both were related to stimulation of carotid baroreceptors during catheter instrumentation and stent placement [26, 32, 33], and therefore more frequently observed after CAS than CEA group, with similar frequency in prospectively and retrospectively cohorts. The calculated RR was 10.27 (95%CI: 4.60–13.17) for transient bradycardia and 6.24 (3.66–10.62) for hypotension in CAS compared to CEA.

It is worse to be stressed that the prevention of CHS is difficult. According to some authors, the basic and most important element of CHS prevention is careful systemic blood pressure control [34–38]. In line with this recommendation, strict monitoring of blood pressure, pulse rate, blood oxygenation (finger oximetry) and severity of pain was started, tailoring analgesics and antihypertensive drugs. This strict supervision started in 2012 covering the majority of patients in the prospective cohort only

slightly decrease the frequency of neurological symptoms attributable to CHS.

The authors still did not control the haemodynamic changes post-procedure routinely, and thus could not determine which neurological symptoms which occurred were accompanied by at least a doubling in cerebral blood flow in patients with new onset of headache ipsilateral to the carotid revascularization, that is the main limitation of this study. The authors would like to acknowledge that the analysis of symptoms of CHS was difficult in the group of patients with a history of stroke, neurological deficits and uncontrolled arterial hypertension. Moreover, distinguishing symptoms caused by post-procedure hyperperfusion and microembolism was not possible.

In conclusion, the incidence of neurological symptoms attributable to cerebral hyperperfusion syndrome after carotid artery revascularization in short-term observation is similar regardless of the method used. Strict monitoring of BP slightly decreases the prevalence of neurological symptoms after carotid artery revascularization.

Conflict of interest

None declared

References

- Chambers BR, Donnan GA, Chambers BR, et al. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2): CD001923, doi: [10.1002/14651858.CD001923](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001923), indexed in Pubmed: [10796451](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10796451/).
- Cina CS, Clase CM, Haynes RB. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD001081, doi: [10.1002/14651858.CD001081](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001081), indexed in Pubmed: [10796411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10796411/).
- CAVATAS Investigators. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomized trial. *Lancet.* 2001; 357: 1729–1737, indexed in Pubmed: [11403808](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11403808/).
- Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Stenting and angioplasty with protection in patients at high risk for endarterectomy investigators. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2004; 351(15): 1493–1501, doi: [10.1056/NEJMoa040127](https://doi.org/10.1056/NEJMoa040127), indexed in Pubmed: [15470212](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15470212/).
- Newman JE, Ali M, Sharpe R, et al. Seizures after carotid endarterectomy: hyperperfusion, dysautoregulation or hypertensive encephalopathy? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003; 26(1): 39–44, doi: [10.1053/ejvs.2002.1925](https://doi.org/10.1053/ejvs.2002.1925), indexed in Pubmed: [12819646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12819646/).
- Jørgensen LG, Schroeder TV. Defective cerebrovascular autoregulation after carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Surg.* 1993; 7(4): 370–379, doi: [10.1016/s0950-821x\(05\)80252-x](https://doi.org/10.1016/s0950-821x(05)80252-x), indexed in Pubmed: [8359291](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8359291/).
- Schwartz RB. Hyperperfusion encephalopathies: hypertensive encephalopathy and related conditions. *Neurologist.* 2002; 8(1): 22–34, doi: [10.1097/00127893-200201000-00003](https://doi.org/10.1097/00127893-200201000-00003), indexed in Pubmed: [12803657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12803657/).
- Sundt TM. Jr, Sharbrough FW, Piepgras DG, Kearns TP, Messick JM Jr, O'Fallon WM. Correlation of cerebral blood flow and electroencephalographic changes during carotid endarterectomy: with results of surgery and hemodynamics of cerebral ischaemia. *Mayo Clin Proc.* 1981; 56: 533–543, indexed in Pubmed: [7266064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7266064/).

9. McCabe DJ, Brown MM, Clifton A. Fatal cerebral reperfusion hemorrhage after carotid stenting. *Stroke*. 1999; 30(11): 2483–2486, doi: [10.1161/01.str.30.11.2483](https://doi.org/10.1161/01.str.30.11.2483), indexed in Pubmed: [10548688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10548688/).
10. Wu T, Anderson N, Barber P. Neurological complications of carotid revascularization. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012; 83: 543–550, doi: [10.1136/jnnp-2011-301162](https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-301162), indexed in Pubmed: [22193563](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22193563/).
11. Dunne VG, Besser M, Ma WJ. Transcranial Doppler in carotid endarterectomy. *J Clin Neurosci*. 2001; 8(2): 140–145, doi: [10.1054/jocn.2000.0752](https://doi.org/10.1054/jocn.2000.0752), indexed in Pubmed: [11484664](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11484664/).
12. Beard JD, Mountney J, Wilkinson JM, et al. Prevention of postoperative wound haematomas and hyperperfusion following carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2001; 21(6): 490–493, doi: [10.1053/ejvs.2001.1366](https://doi.org/10.1053/ejvs.2001.1366), indexed in Pubmed: [11397021](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11397021/).
13. Ziąja D, Biolik G, Kocetlak P, et al. Ziąja K. Neurological symptoms associated with cerebral hyperperfusion syndrome after CEA and CAS – one center study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014; 18: 1176–1180, indexed in Pubmed: [24817292](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24817292/).
14. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg*. 1997; 26(3): 517–538, doi: [10.1016/s0741-5214\(97\)70045-4](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(97)70045-4), indexed in Pubmed: [9308598](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9308598/).
15. Denzel C, Balzer K, Müller KM, et al. Relative value of normalized sonographic in vitro analysis of arteriosclerotic plaques of internal carotid artery. *Stroke*. 2003; 34(8): 1901–1906, doi: [10.1161/01.STR.0000081982.85010.A8](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000081982.85010.A8), indexed in Pubmed: [12855830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12855830/).
16. Ogasawara K, Sakai N, Kuroiwa T, et al. Japanese Society for Treatment at Neck in Cerebrovascular Disease Study Group. Intracranial hemorrhage associated with cerebral hyperperfusion syndrome following carotid endarterectomy and carotid artery stenting: retrospective review of 4494 patients. *J Neurosurg*. 2007; 107(6): 1130–1136, doi: [10.3171/JNS-07/12/1130](https://doi.org/10.3171/JNS-07/12/1130), indexed in Pubmed: [18077950](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18077950/).
17. Brantley HP, Kiessling JL, Milteer HB, et al. Hyperperfusion syndrome following carotid artery stenting: the largest single-operator series to date. *J Invasive Cardiol*. 2009; 21(1): 27–30, indexed in Pubmed: [19126924](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19126924/).
18. Coutts SB, Hill MD, Hu WY. Hyperperfusion syndrome: toward a stricter definition. *Neurosurgery*. 2003; 53: 1053–1060, doi: [10.1227/01.neu.0000088738.80838.74](https://doi.org/10.1227/01.neu.0000088738.80838.74), indexed in Pubmed: [14580271](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14580271/).
19. Meyers PM, Higashida RT, Phatouros CC, et al. Cerebral hyperperfusion syndrome after percutaneous transluminal stenting of the craniocervical arteries. *Neurosurgery*. 2000; 47(2): 335–43; discussion 343, doi: [10.1097/00006123-200008000-00013](https://doi.org/10.1097/00006123-200008000-00013), indexed in Pubmed: [10942006](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10942006/).
20. Abou-Chebl A, Reginelli J, Bajzer CT, et al. Intracranial hemorrhage and hyperperfusion syndrome following carotid artery stenting: risk factors, prevention, and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43(9): 1596–1601, doi: [10.1016/j.jacc.2003.12.039](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.12.039), indexed in Pubmed: [15120817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15120817/).
21. Shields RC. Medical management of carotid stenosis. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*. 2010; 22(1): 18–27, doi: [10.1177/1531003510380929](https://doi.org/10.1177/1531003510380929), indexed in Pubmed: [20798073](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20798073/).
22. Yoshimoto T, Shirasaka T, Yoshizumi T, et al. Evaluation of carotid distal pressure for prevention of hyperperfusion after carotid endarterectomy. *Surg Neurol*. 2005; 63(6): 554–7; discussion 557, doi: [10.1016/j.surneu.2004.06.016](https://doi.org/10.1016/j.surneu.2004.06.016), indexed in Pubmed: [15936384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15936384/).
23. Karapanayiotides T, Meuli R, Devuyt G, et al. Postcarotid endarterectomy hyperperfusion or reperfusion syndrome. *Stroke*. 2005; 36(1): 21–26, doi: [10.1161/01.STR.0000149946.86087.e5](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000149946.86087.e5), indexed in Pubmed: [15576656](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15576656/).
24. van Mook WN, Rennenberg RJ, Schurink GW, et al. Cerebral hyperperfusion syndrome. *Lancet Neurol*. 2005; 4(12): 877–888, doi: [10.1016/S1474-4422\(05\)70251-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70251-9), indexed in Pubmed: [16297845](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16297845/).
25. Tehindrazanarivelo AD, Lutz G, PetitJean C, et al. Headache following carotid endarterectomy: a prospective study. *Cephalalgia*. 1992; 12(6): 380–382, doi: [10.1111/j.1468-2982.1992.00380.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.1992.00380.x), indexed in Pubmed: [1473141](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1473141/).
26. Qureshi AI, Luft AR, Sharma M, et al. Frequency and determinants of postprocedural hemodynamic instability after carotid angioplasty and stenting. *Stroke*. 1999; 30(10): 2086–2093, doi: [10.1161/01.str.30.10.2086](https://doi.org/10.1161/01.str.30.10.2086), indexed in Pubmed: [10512911](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10512911/).
27. Harrop JS, Sharan AD, Benitez RP, et al. Prevention of carotid angioplasty-induced bradycardia and hypotension with temporary venous pacemakers. *Neurosurgery*. 2001; 49(4): 814–20; discussion 820, doi: [10.1097/00006123-200110000-00006](https://doi.org/10.1097/00006123-200110000-00006), indexed in Pubmed: [11564241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11564241/).
28. Hines LH, DeCrosta D, Kantaria S, et al. Ch., Islam S. Postendarterectomy cerebral hyperperfusion syndrome: the etiological significance of “cerebral Reserve”. *Int J Angiol* 2014; (4) 23:125–130, doi: [10.1055/s-0034-1376158](https://doi.org/10.1055/s-0034-1376158), indexed in Pubmed: [27053914](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27053914/).
29. Mondel PK, Udare AS, Anand SV, et al. Recurrent cerebral hyperperfusion syndrome after intracranial angioplasty and stenting: case report with review of literature. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014; 37(4): 1087–1092, doi: [10.1007/s00270-013-0806-9](https://doi.org/10.1007/s00270-013-0806-9), indexed in Pubmed: [24305988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24305988/).
30. Iozaki M, Arai Y, Higashino Y, et al. Cerebral hyperperfusion syndrome resulting in subarachnoid hemorrhage after carotid artery stenting. *Ann Nucl Med*. 2016; 30(9): 669–674, doi: [10.1007/s12149-016-1108-5](https://doi.org/10.1007/s12149-016-1108-5), indexed in Pubmed: [27485406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27485406/).
31. Oh SI, Lee SJ, Lee YJ, et al. Delayed cerebral hyperperfusion syndrome three weeks after carotid artery stenting presenting as status epilepticus. *J Korean Neurosurg Soc*. 2014; 56(5): 441–443, doi: [10.3340/jkns.2014.56.5.441](https://doi.org/10.3340/jkns.2014.56.5.441), indexed in Pubmed: [25535525](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25535525/).
32. Lin TW, Wang JN, Kan ChD. Cerebral hyperperfusion syndrome after surgical repair congenital supravascular aortic stenosis. *Ann Thorac Surg*. 2015; 100: 51.
33. Narita S, Aikawa H, Nagata SI, et al. Intraprocedural prediction of hemorrhagic cerebral hyperperfusion syndrome after carotid artery stenting. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013; 22(5): 615–619, doi: [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.10.015](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.10.015), indexed in Pubmed: [22209646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22209646/).
34. Mass M, Kwolek HJ, Hirsch JA, et al. Clinical risk predictors for cerebral hyperperfusion syndrome after carotid endarterectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84: 569–72, doi: [10.1136/jnnp-2012-303659](https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303659), indexed in Pubmed: [23243262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23243262/).
35. Lai ZH, Liu B, Chen Y, et al. Prediction of vertebral hyperperfusion syndrome with velocity blood pressure index. <http://www.cmj.org> on January 18, 2017, IP 213 227; 113: 51.
36. Kim KH, Lee CH, Son YJ, et al. Post-carotid endarterectomy cerebral hyperperfusion syndrome: is it preventable by strict blood pressure control? *J Korean Neurosurg Soc*. 2013; 54(3): 159–163, doi: [10.3340/jkns.2013.54.3.159](https://doi.org/10.3340/jkns.2013.54.3.159), indexed in Pubmed: [24278642](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24278642/).
37. Fujimoto M, Itokawa H, Moriya M, et al. Evaluation of cerebral hyperperfusion after carotid artery stenting using carotid CT measurements of cerebral blood volume. *Clin Neuroradiol*. 2018; 28(2): 253–260, doi: [10.1007/s00062-016-0552-x](https://doi.org/10.1007/s00062-016-0552-x), indexed in Pubmed: [27942771](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27942771/).
38. Lin YH, Liu HM. Update on cerebral hyperperfusion syndrome. *J Neurointerv Surg*. 2020; 12(8): 788–793, doi: [10.1136/neurint-surg-2019-015621](https://doi.org/10.1136/neurint-surg-2019-015621), indexed in Pubmed: [32414892](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32414892/).

Address for correspondence:

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Ziąja
Henryka Kowalówki 9, 40–748 Katowice
e-mail: krzysztof.ziaja@onet.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 10.08.2021 r.

Sulodeksyd a leki wenoaktywne — naczynioprotekcyjne zastosowania glikozaminoglikanów

Sulodexide and venoactive drugs — vasoprotective applications of glycosaminoglycans

Tomasz Urbanek

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Chirurgii Naczyń, Angiologii i Flebologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach (Departement of General Surgery, Vascular Surgery, Angiology and Phlebology, Medical University of Silesia, Katowice)

Streszczenie

Działanie ochronne na śródbłonek naczyniowy, hamowanie reakcji zapalnej, hamowanie ekspresji metalloproteinaz oraz produkcji wolnych rodników tlenowych, jak również inne pluripotencjalne właściwości glikozaminoglikanów otwierają nowe perspektywy w leczeniu chorób układu żylnego oraz innych patologii naczyń obwodowych dotyczących zarówno tętnic, jak i mikrokrążenia. W pracy przedstawiono przegląd aktualnej wiedzy dotyczącej klinicznego wykorzystania naczynioprotekcyjnego wpływu glikozaminoglikanów w leczeniu chorób naczyń obwodowych, ze szczególnym uwzględnieniem przewlekłej choroby żył, jak również naczyniowych powikłań cukrzycy. Zgodnie z wykonanymi badaniami obejmującymi ocenę właściwości sulodeksydu na podstawie badań z zakresu nauk podstawowych, jak również zgodnie z obserwacjami dotyczącymi skuteczności klinicznej, działanie sulodeksydu wpisuje się w obecną definicję leków wenoaktywnych. Wykazany w badaniach klinicznych wpływ na redukcję objawów podmiotowych przewlekłej choroby żył, korzystny wpływ na redukcję obrzęku kończyn, jak również poprawa wyników leczenia owrzodzeń żylnych goleni u pacjentów stosujących glikozaminoglikany korespondują z wynikami badań laboratoryjnych dowodzących wielokierunkowego wpływu sulodeksydu na wiele procesów związanych z występowaniem przewlekłej choroby żylną i jej powikłań. Naczynioprotekcyjny wpływ glikozaminoglikanów związany między innymi z wysokim powinowactwem do komórek śródbłonna naczyniowego oraz kontrolą homeostazy w naczyniach mikrokrążenia wykazano również w innych sytuacjach klinicznych, takich jak retinopatia czy też nefropatia cukrzycowa. Dostępne doniesienia omówione w pracy opisują także korzystny wpływ sulodeksydu na wydłużenie dystansu chromania u chorych z chorobą tętnic obwodowych, jak również sugerują wiele nowych potencjalnych obszarów, w których wykorzystanie glikozaminoglikanów może przynieść potencjalne korzyści kliniczne.

Słowa kluczowe: przewlekłe choroby żył, leczenie farmakologiczne, leki wenoaktywne, glikozaminoglikany, sulodeksyd, leki naczynioprotekcyjne, cukrzyca, powikłania

Chirurgia Polska 2021, 23, 1–2, 17–33

Abstract

The protective effect on the vascular endothelium, downregulation of the inflammatory reaction, inhibition of the metalloproteinase expression and free radical production, as well as several other pluripotential properties of glycosaminoglycans open new perspectives in the effective treatment of the venous, arterial and microcirculation diseases. In the paper, an overview of the current knowledge concerning vasoprotective effects of the glycosaminoglycans is discussed, including beneficial effects on the chronic venous disease (CVD) as well as vascular complications of diabetes. According to the laboratory, as well as clinical study results, the biological properties as well as clinical efficacy, position currently sulodexide among the venoactive drugs. The clinical efficacy concerning the CVD symptom reduction, leg swelling decrease, as well as venous leg ulcer healing improvement corresponds with the basic science study results and data about the sulodexide influence on the several processes related to the CVD and its complication occur-

ce. Vasoprotective effect of the glycosaminoglycans related to the high affinity of the drug to the vascular endothelium as well as to the possibility of the microcirculation homeostasis control recovery were also documented in other clinical conditions such as diabetic nephropaty and retinopathy. According to the literature, discussed in the current publication, an influence of sulodexide on the intermittent claudication distance in the PAOD patients should be mentioned, together with several other potential clinical conditions where the clinically beneficial effect of the glycosaminoglycans can be expected.

Key words: chronic venous diseases, pharmacological treatment, venoactive drugs, glycosaminoglycans, sulodexide, vasoprotective drugs, diabetes, complications

Chirurgia Polska 2021, 23, 1–2, 17–33

Wstęp

Zastosowanie leków wenoaktywnych/flebotropowych od wielu lat znajduje potencjalne zastosowanie w leczeniu przewlekłych chorób żył (PCHŻ), w szczególności u chorych, u których występują objawy podmiotowe choroby. Zgodnie z wytycznymi *“Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence”* opublikowanymi przez Nicolaidesa i wsp. w 2018 roku, stosowanie leków wenoaktywnych ma uzasadnienie w każdym stopniu zaawansowania przewlekłych chorób żył (PCHŻ) w celu redukcji objawów podmiotowych, czyli odczuwanych subiektywnie przez chorego dolegliwości związanych z PCHŻ [1]. Autorzy powyższych wytycznych wśród wskazań do stosowania tej grupy leków wymieniają również ich zastosowanie w celu zmniejszenia obrzęków powodowanych przez PCHŻ. W rekomendacjach można również znaleźć szczegółowe zalecenia dla niektórych leków dotyczące wykorzystania ich właściwości w leczeniu owrzodzeń żylnych goleni [1].

Przewlekłe choroby żył pozostają nadal jednym z większych wyzwań zarówno epidemiologicznych, jak i dla systemów opieki zdrowotnej [2–4]. Zgodnie z doniesieniami z krajów zachodnich częstość występowania przewlekłych chorób żył może sięgać niemal połowy populacji dorosłych [3–6]. W badaniu prof. Jawienia wykonanym w Polsce, PCHŻ stwierdzano u 46% kobiet i 37% mężczyzn zgłaszających się do lekarza niezależnie od powodu wizyty [5]. Zgodnie z wynikami Bonn Vein Study, u 49,1% mężczyzn i 62% kobiet populacji ogólnej występowały objawy podmiotowe przewlekłych chorób żył, takie jak uczucie ciężkości kończyn, bóle, kurcze, czy też uczucie obrzęku [6]. W badaniu wykonanym na zlecenie Polskiego Towarzystwa Flebologicznego w populacji Polski występowanie uczucia ciężkości w obrębie kończyn dolnych podawało 62% ankietowanych, obecność dolegliwości bólowych — 37%, a 33% występowanie obrzęku. Objawy podmiotowe były także znacznie częstsze w grupie pacjentów, u których stwierdzano obecność żylaków kończyn. Wśród tych chorych aż 79% podawało występowanie uczucia ciężkości i zmęczenia kończyn dolnych, 57% dolegliwości bólowe, a aż 52% występowanie obrzęku po długim stanie i siedzeniu [7]. Na wysoką częstość subiektywnie odczuwalnych dolegliwości wśród chorych z rozpoznaną PCHŻ zwracają uwagę również inne badania [8].

Należy podkreślić, że objawy podmiotowe mogą występować w różnych stopniach PCHŻ, w tym zarówno wśród chorych z brakiem objawów przedmiotowych, czy też obecnością telangiektazji, jak również w postaciach bardziej zaawansowanych związanych z obecnością żylaków, obrzęków, czy też zmian troficznych [8, 9]. Zgodnie z wynikami VEIN CONSULTMENT PROGRAM na podstawie badania ponad 70 000 chorych z potwierdzoną obecnością PCHŻ występowanie uczucia ciężkości kończyn potwierdzono u 75% chorych, a bólu oraz uczucia obrzęku odpowiednio u 67,3% oraz 54,8% [8].

Subiektywny charakter odczuwalnych dolegliwości u chorych z PCHŻ, jak również brak ich linearnej korelacji ze stopniem zaawansowania klinicznego przewlekłych chorób żył sprawiają, że jakość życia chorych z tym schorzeniem może być istotnie upośledzona już w początkowym okresie stwierdzanych klinicznie zmian w badaniu fizykalnym [8, 9]. Także najczęściej obecnie stosowana klasyfikacja oceny klinicznej zaawansowania PCHŻ (klasyfikacja CEAP), poza oceną objawów przedmiotowych w zakresie parametru C (zaawansowanie kliniczne), zwraca uwagę na możliwości występowania objawów podmiotowych (deskryptor „s”), w każdej ze zdefiniowanych klas C (C0–C6) [10] (tab. I).

Zgodnie z ostatnią modyfikacją powyższej klasyfikacji z 2020 roku do dotychczas proponowanych 6 stopni zaawansowania PCHŻ dodano kolejne deskryptory, w tym: C2r, C4c oraz C6r, odnoszące się odpowiednio do obecności żylaków nawrotowych, zmian o charakterze *corona phlebectatica* oraz nawrotowych owrzodzeń żylnych

Tabela I. Klasyfikacja CEAP (cecha C)

C0	Brak objawów przedmiotowych
C1	Telangiektazje, żyły retikularne
C2	Żyłaki kończyn
C2r	Nawrotowe żyłaki kończyn
C3	Obrzęk
C4	Zmiany skórne i w tkance podskórnej związane z PCHŻ
C4a	Przebarwienia i/lub wyprysk
C4b	Lipodermatokleroza i/lub zanik białawy
C4c	<i>Corona phlebectatica</i>
C5	Wygojone owrzodzenie żyłne goleni
C6	Czynne owrzodzenie żyłne goleni
C6r	Owrzodzenie nawrotowe

goleni. Descriptor s — „symptomatic” dotyczy przypadków objawowych (w każdym stopniu zaawansowania) [10].

Jak wspomniano powyżej obecne wskazania do leczenia farmakologicznego PCHŻ ogniskują się na chorych objawowych, jak również chorych z obrzękiem kończyn dolnych występującym na tle PCHŻ [1]. Leczenie to może być stosowane jako pojedynczy sposób terapii lub też w skojarzeniu z innymi metodami leczenia, takimi jak na przykład leczenie uciskowe.

Pogłębienie wiedzy na temat patogenezы PCHŻ przyczyniło się do lepszego zrozumienia przemian zachodzących w ścianie żyły i świetle naczyń żylnych jak również w tkankach miękkich kończyny w wyniku nadciśnienia żylnego. Zgodnie z aktualną teorią odnoszącą się do powstawania żyłaków kończyn jednym z podstawowych elementów prowadzących do wystąpienia niewydolności naczyń żylnych jest uszkodzenie i przebudowa ściany naczynia prowadzące do osłabienia jej napięcia (tonusu) oraz wystąpienia refluksu i nadciśnienia żylnego [11, 12]. W procesie tym uczestniczą zarówno mediatory reakcji zapalnej, jak i enzymy proteolityczne z grupy metaloproteinaz [13, 14]. Istotne znaczenie mają również zmiany fenotypowe komórek mięśni gładkich, aktywacja komórek makrofagów oraz przebudowa struktury kolagenu i uszkodzenie włókien elastyny w ścianie naczynia [11].

Uszkodzenie ściany naczynia oraz pojawienie się refluksu w świetle naczyń żylnych powodowane niewydolnością zastawek żylnych generuje dalszą kaskadę zdarzeń wpływających również na stan mikrokrążenia obecnego w kończynie. Aktywacja komórek śródbłonna naczyniowego mikrokrążenia, aktywacja reakcji zapalnej i komórek leukocytnych, zmiana przepuszczalności bariery śródbłonkowej, obrzęk okołonaczyniowy oraz ekspresja szeregu cytokin, w tym metaloproteinaz i czynników wzrostu, generacja wolnych rodników tlenowych, to tylko niektóre z zaburzeń powodujące uszkodzenie tkanek miękkich i prowadzące do powstania zmian miejscowych identyfikowanych u chorych z PCHŻ (obecność obrzęku, zmiany troficzne, czy też wystąpienie owrzodzenia żylnego goleni) [15–18].

Leki wenoaktywne w leczeniu przewlekłej choroby żył

Leki wenoaktywne są heterogenną grupą preparatów, w skład których wchodzi zarówno substancje pochodzenia roślinnego, jak i syntetyzowane sztucznie (spis głównych grup leków wenoaktywnych przedstawiono w tab. II) [1].

Niektóre leki wymienione w tabeli II mogą występować jako pojedyncze substancje, w innych przypadkach można mieć do czynienia z wykorzystaniem ich połączeń z innymi molekułami. Przykładem powyższego podejścia może być wykorzystanie ekstraktu z ruszczyka, metylochalkonu hesperydyny (HMC, *hesperidine methyl chalcone*) oraz kwasu askorbinowego w jednym preparacie.

W piśmiennictwie dostępnych jest wiele określeń odnoszących się do tej grupy leków wykorzystywanych w leczeniu farmakologicznym objawów PCHŻ. Poza na-

Tabela II. Grupy leków wenoaktywnych [1, 19]

Grupy leków	Preparaty leków wenoaktywnych
Gamma-benzopirony (flawonoidy)	Diosminy Zmikronizowana oczyszczona frakcja flawonowa (MPFF, <i>micronized purified flavonoid fraction</i>) Rutyna i rutozyd O-(b-Hydroxyethyl)-rutozyd (troxerutin) Glukuronian kwercetyny Glukozyd kemferolu Proantocyjanidyny Antocyjany
Saponiny	Ekstrakt z nasion kasztanowca Escyna Ekstrakt z ruszczyka
Alfa benzopirony	Kumaryna
Inne ekstrakty roślinne	Ekstrakt z Ginko Biloba
Produkty syntetyczne	<i>Calcium dobesilate</i> Naftazon Banzaron

zwą leki wenoaktywne można spotkać określenia leki flebotropowe, wenoprotekcyjne, czy też weno-toniczne. Powyższe rozbieżności w nazewnictwie (dotyczy to również naszego kraju) wynikają niewątpliwie z braku jego usystematyzowania; odzwierciedlają jednak równocześnie najczęstsze oczekiwania dotyczące założeń leczenia farmakologicznego PCHŻ. Na użytek tego artykułu wykorzystano określenie leki wenoaktywne ujęte w aktualnym słowniku terminologii flebologicznej (Vein Glossary) opracowanym pod przewodnictwem prof. Micheale Perrin [20]. Słownik ten został wydany w 2020 roku i definiuje leki wenoaktywne jako heterogenną grupę substancji pochodzenia roślinnego, zwierzęcego lub też tworzonych syntetycznie, wykazujących działanie na redukcję obrzęku i objawów podmiotowych związanych z występowaniem przewlekłych zaburzeń układu żylnego (*Venoactive drugs: a heterogeneous group of plant-derived, animal-derived, or synthetic medicinal products that have effects on edema and symptoms associated with chronic venous disorders*). W dalszej części definicji autorzy Vein Glossary zauważają, że chociaż leki wenoaktywne należą do różnych grup preparatów, wykazują one podobne kierunki działania zmierzające do uszczelnienia bariery śródbłonkowej, poprawy drenażu limfatycznego, redukcji obręzków ortostatycznych, poprawy tonusu żylnego (napięcia ściany żył), redukcji przylegania leukocytów do ścian żył i zastawek żylnych, hamowania uwalniania mediatorów zapalenia, redukcji lepkości krwi i wpływu na deformacje krwinek czerwonych [20].

Zgodnie z doniesieniami piśmiennictwa oraz badaniami z zakresu nauk podstawowych nie wszystkie leki zaliczane do wenoaktywnych działają dokładnie w ten sam sposób [1]; nie wszystkie działają również w każdym z proponowanych kierunków (tab. III). Należy również podkreślić, że nie wszystkie aktywności tej grupy leków zostały do końca poznane i w pełni wyjaśnione.

Jednym z głównych działań leków zaliczanych do grupy preparatów wenoaktywnych jest **wpływ na zwiększenie napięcia ściany żyły — tonusu żylnego** [1, 21]. Tego rodzaju działanie może wynikać z wpływu na metabolizm noradrenaliny, jak również z wpływu na funkcję receptorów alfa-1-adrenergicznych. Korzystny wpływ na wzrost

Tabela III. Działanie leków wenoaktywnych (zmodyfikowane na podstawie [21–23])

	Flawonidy				Saponiny		Produkty syntetyczne
	Zmikronizowana oczyszczona frakcja flawonowa	Rutyna i rutozyd	Antocyjany (<i>vitis vinifera</i>)	Proantocyjanidyny (<i>vitis vinifera</i>)	HCSE, escyna	Ruszczyk	Calcium dobesilate
Wpływ na tonus naczyń żylnych (napięcie)	+	+			+	+	+
Wpływ na zmiany w ścianie naczyń i zastawki żyłne	+					+	
Wpływ na uszczelnienie bariery śródbłonkowej naczyń mikrokrążenia	+	+		+	+	+	+
Poprawa drenażu limfatycznego	+	+				+	+
Zaburzenia hemoreologiczne	+	+					+
Wpływ na generację wolnych rodników tlenowych	+	+	+	+	+		+

+ — potwierdzone w badaniach działanie leków wenoaktywnych; HCSE (*horse chest-nut seed extract*) — wyciąg z nasion kasztanowca zwyczajnego

napięcia ściany naczyń żylnych udokumentowano dla wielu często stosowanych leków, w tym dla MPFF, rutyny i rutozydów, escyny, ekstraktu ruszczyka oraz *calcium dobesilate* [1, 21]. Kolejnym istotnym działaniem leków wenoaktywnych jest **ograniczenie/hamowanie reakcji zapalnej zarówno w obrębie ściany żyły, jak i w okolicach zastawek żylnych oraz w obrębie mikrokrążenia** [1]. Hamujący wpływ leków wenoaktywnych na reakcję zapalną może dotyczyć różnych jej składowych, jak również różnych poziomów aktywacji reakcji zapalnej począwszy od aktywacji komórek śródbłonka, leukocytów, ekspresji molekuł adhezyjnych, przechodzenia leukocytów poza światło naczyń czy też generacji wolnych rodników tlenowych [1, 21]. Potencjalnie istotne znaczenie ma też hamowanie aktywacji i gromadzenie się komórek leukocytnych w okolicy zastawek żylnych u pacjentów z nadciśnieniem w układzie żylnym [24]. Niewątpliwie korzystnym efektem działania leków wenoaktywnych jest również **uszczelnienie bariery śródbłonkowej** [1, 25]. Powyższy efekt może być wynikiem zarówno hamowania aktywacji komórek śródbłonka, jak i wynikiem ograniczenia reakcji zapalnej oraz w produkcji wolnych rodników tlenowych i ekspresji czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) [1].

Potencjalnie istotny wpływ leków wenoaktywnych może ujawniać się również w przypadku wielu patologii prowadzących do powstania zmian skórnych w przebiegu PCHŻ powodowanych nie tylko przewlekłym nadciśnieniem żylnym i obrzękiem, ale również aktywacją reakcji zapalnej w tkankach miękkich kończyny, włóknieniem tkanek, czy też wzmożoną ekspresją i aktywacją metaloproteinaz [1]. Ważnym punktem uchwytu działania leków tej grupy jest również wpływ **na poprawę drenażu limfatycznego**, niewystracającego lub upośledzonego zwykle u chorych z PCHŻ. Działanie zwiększające drenaż limfatyczny wykazano w badaniach doświadczalnych w przypadku wielu leków wenoaktywnych, w tym α -benzopyronów, MPFF, ekstraktu z ruszczyka oraz *calcium dobesilate* [1].

Sulodeksyd a leki wenoaktywne — naczynioprotekcyjne właściwości glikozaminoglikanów

Zgodnie z przytoczoną powyżej definicją leków wenoaktywnych, aktualna wiedza na temat skuteczności klinicznej sulodeksydu umiejscawia go wśród tej grupy leków stosowanych w leczeniu PCHŻ. Należy podkreślić, że informacje o korzystnym profilu skuteczności klinicznej opierają się również na wielu badaniach z zakresu nauk podstawowych potwierdzających wpływ sulodeksydu na wiele składowych procesów związanych z konsekwencjami występowania nadciśnienia żylnego i obecności PCHŻ.

Sulodeksyd pod względem chemicznym jest zaliczany do glikozaminoglikanów i składa się w 80% z niskocząsteczkowej, szybko przemieszczającej się w elektroforezie heparyny (FMH, *fast moving heparin*) oraz w 20% z siarczanu dermatanu. Główna komponenta składowa sulodeksydu — FMH różni się od heparyny niefrakcjonowanej zarówno masą, jak i zredukowaną aktywnością antykoagulacyjną, niewykrywalną zwykle przy stosowaniu leku w formie doustnej w standardowych przesiewowych testach laboratoryjnych wykonywanych pod tym kątem. Składowa FMH sulodeksydu charakteryzuje się powinowactwem do antytrombiny III, siarczan dermatanu hamuje natomiast czynnik IIa poprzez wpływ na kofaktor II heparyny [25–27].

Jednym z niewątpliwie głównych celów działania sulodeksydu pozostają komórki śródbłonka naczyniowego. Działanie ochronne na komórki śródbłonka wiąże się między innymi z zachowaniem i odbudową struktury glikokaliksu na powierzchni komórek warstwy śródbłonkowej [28, 29].

Glikokaliks pełni wiele istotnych funkcji, w tym odgrywa rolę w zachowaniu właściwego napięcia ściany naczyniowej, regulacji przepuszczalności bariery śródbłonkowej, czy też odpowiedzi na obecność napięć ścinających (*shear stress*). Ważną rolą glikokaliksu jest też wpływ na interakcje pomiędzy komórkami śródbłonka oraz leukocytami i płytkami krwi [30, 31].

Obecność prawidłowego glikokaliksu jest również odpowiedzialna za utrzymanie właściwego potencjału przeciwkrzepliwego ściany naczyń kontaktującej się z elementami krwi. Związane jest to z obecnością i uwalnianiem w obrębie warstwy glikokaliksu antytrombiny III, kofaktora II heparyny oraz inhibitorów aktywacji układu krzepnięcia zależnej od czynnika tkankowego. Sulodeksyd, wpływając na odbudowę glikokaliksu, zapewnia nie tylko hamowanie aktywacji układu krzepnięcia, ale również zwiększa potencjał układu fibrynolitycznego poprzez hamowanie inhibitora aktywacji plazminogenu (PAI-1, *plasma activator inhibitor 1*) oraz indukcję ekspresji tkankowego aktywatora plazminogenu [32–34].

Wśród innych opisanych efektów działania sulodeksydu można wymienić wpływ na hamowanie agregacji płytek, jak również wpływ na redukcję stężenia fibrynogenu [35–37].

Zgodnie z doniesieniami piśmiennictwa i wykonanymi badaniami zastosowanie sulodeksydu umożliwia kontrolę wielu procesów zarówno na poziomie śródbłonna naczyniowego, jak i ściany żył oraz naczyń mikrokrążenia i tkanek miękkich. Wśród powyższych aktywności związanych z działaniem glikozaminoglikanów należy wymienić hamowanie reakcji zapalnej, między innymi przez hamowanie ekspresji molekuł adhezyjnych i hamowanie adhezji leukocytów do powierzchni komórek śródbłonna oraz hamowanie uwalniania wielu czynników prozapalnych i cytokin [28, 32, 35–38]. W wykonanych badaniach udokumentowano również wpływ sulodeksydu na kontrolę stresu oksydacyjnego, a także zmniejszenie przepuszczalności ściany naczyniowej na poziomie mikrokrążenia [34, 41, 42] (tab. IV).

Niezwykle ważnym elementem działania sulodeksydu zarówno na poziomie ściany naczyń żylnych, jak i przede wszystkim pozostałych tkanek miękkich kończyny poddanych działaniu procesów uszkodzających związanych z występowaniem nadciśnienia żylnego jest wpływ na aktywność metaloproteinaz. Enzymy z grupy metaloproteinaz są jednym z kluczowych czynników prowadzących do degradacji macierzy międzykomórkowej i uszkodzenia tkanek miękkich, w tym uszkodzenia prowadzącego do jednego z najcięższych powikłań miejscowych PCHŻ — owrzodzenia żylnego goleni [15–18]. Są one również istotną składową procesów uszkodzających i prowadzących do przebudowy ściany żył w przypadku nadciśnienia żylnego.

Zgodnie z wynikami wykonanych badań, sulodeksyd hamuje syntezę, uwalnianie, jak również aktywność metaloproteinaz [34, 43, 44]. Dotyczy to zarówno ich poziomu wykrywalnego w surowicy, jak i materiału pobieranego z owrzodzeń żylnych goleni [44].

Jak dowodzą badania, podanie sulodeksydu wywiera również hamujący wpływ na komórki makrofagów, ograniczając uwalnianie z nich szeregu prozapalnych cytokin [43]. W badaniach obserwowano także ograniczenie uwalniania interleukiny 2 (IL-2, *interleukin-2*), IL-6 i IL12 oraz metaloproteinazy 2 i metaloproteinazy 9 z monocytów aktywowanych płynem z owrzodzenia żylnego goleni. Komórki śródbłonna naczyniowego, aktywowane ekspozycją na osocze chorych z przewlekłą niewydolnością żylną,

Tabela IV. Główne składowe działania sulodeksydu jako leku wenoaktywnego

Składowe działania sulodeksydu jako leku wenoaktywnego
Ochrona komórek śródbłonna naczyniowego
Odbudowa glikokaliksu
Hamowanie reakcji zapalnej
Hamowanie uwalniania cytokin prozapalnych, w tym interleukin oraz czynników wzrostu
Hamowanie reakcji wolnorodnikowych
Zmniejszenie przepuszczalności naczyń mikrokrążenia (uszczelnienie bariery śródbłonkowej i ochrona śródbłonna naczyniowego)
Zwiększenie tonusu naczyń żylnych w odpowiedzi na rozciąganie
Hamowanie ekspresji i aktywności metaloproteinaz
Inne działania zapewniające homeostazę światła naczyń
Działanie przeciwkrzepliwie
Działanie profibrynolityczne

wykazują, po podaniu sulodeksydu, zmniejszenie uwalniania wolnych rodników tlenowych, czynnika chemotaktycznego monocytów-1 oraz interleukiny 6. Ligi i wsp. donoszą o hamowaniu przez sulodeksyd ekspresji zarówno interleukin (IL-1B, IL-12, IL-8, IL-10), jak i MMP-9 [45].

Ważnym odkryciem ostatnich lat z punktu widzenia właściwości przypisywanych lekom wenoaktywnym jest udokumentowany w badaniach doświadczalnych wpływ sulodeksydu na regulację napięcia ściany naczyń żylnych [46]. Jak podaje Raffetto i wsp., na podstawie badania wykonanego na wycinkach żyły głównej dolnej szczura, sulodeksyd zwiększa czynność skurczową ściany żyły w przypadku poddawania jej rozciąganiu, stabilizując równocześnie poziom metaloproteinazy 2 i 9 [46]. We wcześniej udokumentowanych badaniach potwierdzono wzrost ekspresji/aktywności tych enzymów w ścianach żył poddanych rozciągnięciu, co stanowi jedną ze składowych procesów wpływających na stopniową przebudowę ściany naczyń żylnych [47]. Powyższe obserwacje są kolejnym potwierdzeniem wielokierunkowego protekcyjnego wpływu sulodeksydu na ściany naczyń żylnych. Obok podkreślanego wpływu na hamowanie reakcji zapalnej, zmniejszenia przepuszczalności ścian naczyń mikrokrążenia, a wreszcie ochronnego działania na komórki śródbłonna naczyniowego, tego rodzaju działanie wpisuje się w wymienione w początkowej części artykułu kierunki działań leków wenoaktywnych.

Sulodeksyd — skuteczność kliniczna w leczeniu przewlekłej choroby żylnych i jej powikłań

W badaniach dotyczących skuteczności klinicznej sulodeksydu potwierdzono możliwość wykorzystania glikozaminoglikanów we wskazaniach, w których stosowane są powszechnie inne leki wenoaktywne, w tym w zakresie redukcji objawów podmiotowych.

Saviano i wsp. w badaniu na grupie 476 chorych ocenili skuteczność różnych dawek sulodeksydu (250 LSU 2 × dziennie, 500 LSU 2 × dziennie i 1000 LSU 1 × dziennie przez 60 dni) u chorych z PCHŻ. Połowę badanej popula-

cji stanowili pacjenci z pozakrzepową etiologią PCHŻ [48]. W badaniu zastosowano pomiar ciśnienia żylnego w pozycji stojącej oraz leżącej przy wykorzystaniu flebotensyometrii opartej na badaniu dopplerowskim. Pomiarów dokonywano w obrębie żył odpiszczelowych oraz piszczałkowych tylnych po 1 i 2 miesiącach leczenia. Analizując wyniki badania, wykazano zależny od dawki leku wpływ w zakresie redukcji ciśnienia żylnego, w szczególności w grupie chorych stosujących dzienną dawkę 1000 LSU sulodeksydu. Ocenie klinicznej w powyższym badaniu poddano również obecność i nasilenie (w skali 0–3) objawów podmiotowych (w tym bólu, uczucia ciężkości kończyn, parestezji, kurczy nocnych) oraz wielu objawów przedmiotowych, takich jak: obrzęki stóp i obrzęki kończyn dolnych, obrzęki uogólnione, pigmentacje, wyprysk, zapalenie tkanki podskórnej, obecność owrzodzeń, sinicy, objawów *lymphangitis* czy też obecność poszerzeń naczyń. Stosowanie sulodeksydu w istotny statystycznie sposób zmniejszyło zarówno całkowitą liczbę obecnych objawów podmiotowych i przedmiotowych, jak i ich nasilenie (obserwacje te nie dotyczyły jedynie występowania uogólnionych obrzęków, owrzodzeń kończyn dolnych i zmian o charakterze *lymphangitis* występujących jedynie w bardzo ograniczonej liczbie chorych w powyższym badaniu). Istotną obserwacją z badania było również potwierdzenie redukcji obrzęku kończyn u pacjentów stosujących sulodeksyd. Stopień zmniejszenia obrzęku wiązał się zarówno z czasem stosowania leku w czasie 2-miesięcznego leczenia, jak i dawką leku (redukcja obrzęku większa u pacjentów stosujących wyższe dawki sulodeksydu — 2×500 LSU lub 1×1000 LSU) [46]. Wpływ sulodeksydu na redukcję obrzęku kończyn u pacjentów z PCHŻ poddano ocenie w metaanalizie Bignamini i wsp., w której uwzględniono 8 badań klinicznych oceniających ten parametr, do których włączono 1005 chorych, w tym 522 leczonych sulodeksydem przez 2 miesiące, a pozostałych przez 3 miesiące. Wyniki stosowania sulodeksydu w tym wskazaniu wskazują na korzystny wpływ glikozaminoglikanów na zmniejszenie obrzęku towarzyszącego PCHŻ (standaryzowana średnia zmiana nasilenia obrzęku w stosunku do wartości wyjściowych 1,56 [95% CI 0,97–2,1]) [49]. Ciekawą obserwacją korespondującą z powyższymi obserwacjami jest badanie opublikowane przez zespół Cospite i wsp. na podstawie prospektywnego badania z randomizacją, w którym stosowano sulodeksyd lub placebo u chorych z żyłakami kończyn dolnych [50]. Badacze na podstawie oceny pletyzmograficznej ocenili współczynnik filtracji naczyń włosnaczkowych (CFCF, *coefficient of capillary filtration*) będący wykładnikiem stopnia przepuszczalności naczyń mikrokrążenia. Zgodnie z wynikami powyższego badania leczenie sulodeksydem przez 30 i 45 dni w istotny statystycznie sposób redukuje wartości powyższego indeksu mikrokrążenia w stosunku do wartości wyjściowych oraz w stosunku do stosowania placebo [50]. Podobnie jak w przypadku innych leków wenoaktywnych ważnym obszarem działania i oczekiwanej skuteczności klinicznej jest wpływ sulodeksydu na objawy podmiotowe PCHŻ. Elleuch i wsp.

w wielośrodkowym prospektywnym badaniu poddali obserwacji grupę 450 chorych z PCHŻ stosujących przez 3 miesiące sulodeksyd (2×250 LSU). Ocenie poddano obecność i stopień nasilenia objawów podmiotowych, jak również obecność objawów przedmiotowych, takich jak zaczerwienienie skóry, podwyższenie temperatury skóry lub też jej stwardnienie. Po 3 miesiącach stosowania sulodeksydu obserwowano istotnie statystycznie mniejsze nasilenie dolegliwości podawanych przez pacjentów w zakresie odczuwanego bólu, uczucia ciężkości, kurczy i parestezji kończyn. Dodatkowo odnotowano korzystny wpływ tego rodzaju leczenia w zakresie zmniejszenia temperatury skóry, jej zaczerwienienia, jak i ograniczenia induracji tkanek miękkich w obrębie kończyn dolnych. Ważnym elementem oceny w badaniu była również ocena jakości życia badanych chorych. Po 3 miesiącach leczenia sulodeksydem odnotowano korzystny wpływ tego rodzaju terapii na funkcjonalne i psychologiczne składowe tego rodzaju oceny [51]. Guevara-Saldivar i wsp. ocenili stopień nasilenia objawów podmiotowych w okresie 6 miesięcy leczenia sulodeksydem w populacji 359 chorych, w tym 119 chorych w stopniu C3 i 240 w stopniu C4 zaawansowania PCHŻ [52]. Stosowanie sulodeksydu w populacji leczonej w tym badaniu wiązało się z istotną statystycznie redukcją w zakresie nasilenia uczucia ciężkości, bólu i kurczy.

Bogachev i wsp. w badaniu opartym na obserwacji 25 chorych w stopniu C3 i C4 PCHŻ zanotowali po 3 miesiącach leczenia sulodeksydem w dawce dziennej 500 LSU, ustąpienie kurczy w obrębie kończyn dolnych (obecnych wyjściowo u 22% badanych), statystycznie istotną poprawę tolerancji i zmniejszenie dyskomfortu powodowanego pozycją siedzącą/stojącą (z 27,3% do 9,1%), zmniejszenie dolegliwości bólowych w obrębie kończyn dolnych (na podstawie oceny w skali VAS redukcja z $36,45 \pm 25,60$ do $17,50 \pm 19,27$; $p = 0,0002$) oraz statystycznie istotną redukcję objętości podudzi. Powyższym zmianom towarzyszył również spadek stężenia MMP-2 i MMP-9 oraz endoteliny w surowicy [53]. Dotychczasowe obserwacje w zakresie wpływu sulodeksydu na objawy podmiotowe PCHŻ podsumowuje również metaanaliza Bignamini i wsp. z 2020 roku [49]. Na podstawie analizy dotychczasowych badań dotyczących wpływu sulodeksydu na objawy podmiotowe PCHŻ udokumentowano korzystny wpływ stosowania leku na uczucie bólu, ciężkości kończyn oraz kurczy. Dodatkowo, poza wcześniej wspomnianym korzystnym wpływem na redukcję obrzęku u pacjentów stosujących sulodeksyd, ujęte w metaanalizie wyniki badań wskazują na korzystny wpływ stosowania tego rodzaju leczenia na redukcję wielu ocenianych parametrów laboratoryjnych związanych z rozwojem PCHŻ i związanymi z nią procesami, w tym MMP-2, MMP-9, IL-6, białka chemotaktycznego monocytów-1 (MCP-1, *monocyte chemoattractant protein-1*), rozpuszczalnej międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej (sICAM, *soluble intercellular adhesion molecule*) oraz generacji wolnych rodników tlenowych [49].

Leczenie owrzodzeń żylnych goleni

Niezwykle istotnym obszarem zastosowania glikozaminoglikanów jest leczenie owrzodzeń żylnych goleni. Udokumentowany w badaniach z zakresu nauk podstawowych wpływ tej grupy leków na wiele istotnych biomarkerów zarówno wystąpienia, jak i gojenia owrzodzeń żylnych znajduje swoje potwierdzenie również w obserwacjach klinicznych. Coccheri w badaniu opublikowanym w 2002 roku (SUAVIS study), opartym na populacji 266 chorych, porównał skuteczność leczenia standardowego owrzodzeń żylnych goleni z leczeniem uzupełnionym o stosowanie sulodeksydu w dawce 60 mg domięśniowo przez 20 dni, a następnie 100 mg dziennie doustnie przez 70 dni. Całkowite wygojenie owrzodzeń w grupie stosującej sulodeksyd uzyskano po 3 miesiącach w 52,5% przypadków, podczas gdy w grupie stosującej placebo jedynie w 32,7% [54]. W polskim badaniu opublikowanym przez Kucharzewskiego i wsp. porównującym leczenie owrzodzeń za pomocą kompresji z wykorzystaniem opatrunków uciskowych z pasty cynkowej (Unna boot) z grupą chorych poddanych takiej samej terapii uzupełnionej o stosowanie sulodeksydu obserwowano istotnie statystycznie przyspieszenie gojenia owrzodzeń. W badaniu wykorzystano stosowanie sulodeksydu w dawce 600 LRU podawanej domięśniowo przez 20 dni, a następnie 2 × 250 LRU doustnie aż do wygojenia. Po 7 tygodniach wygojenie obserwowano u 35% chorych leczonych standardową terapią oraz u 70% chorych, gdzie do tego rodzaju leczenia dodano sulodeksyd [55]. Scondotto w badaniu z randomizacją dotyczącym 94 chorych z owrzodzeniem goleni w przebiegu pierwotnej PCHŻ lub też zespołu pozakrzepowego porównał dwie grupy chorych leczonych z zastosowaniem terapii uciskowej i miejscowego leczenia ran w porównaniu z tego rodzaju terapią skojarzoną z podawaniem sulodeksydu. Wygojenie owrzodzeń po 60 dniach obserwowano w 36% terapii standardowej oraz u 58% chorych, u których w leczeniu dodatkowo zastosowano sulodeksyd. Korzystniejszy był też czas do wygojenia owrzodzenia w grupie leczonej sulodeksydem — 72 dni vs. 110 dni (terapia standardowa) [56]. Zgodnie z wynikami analizy Cochrane opartej na ocenie wyników 4 badań Scondotto (1999), Coccheri (2002), Kucharzewski (2003), Zou (2007) uzupełnienie terapii standardowej owrzodzeń o podanie sulodeksydu istotnie zwiększa odsetek całkowitych wygojeń w przypadku chorych z owrzodzeniami żylnymi goleni (z 29,8% do 49,4%) [57]. Wyniki powyższych badań zostały zauważone także w aktualnych wytycznych postępowania u chorych z PCHŻ. Wspomniane w początkowej części artykułu wytyczne z 2018 roku (Nicolaidis i wsp. International Angiology 2018) umiejscawiają sulodeksyd wśród leków z najwyższym poziomem dowodów naukowych potwierdzających skuteczność w leczeniu uzupełniającym owrzodzeń żylnych goleni (zgodnie z dokumentem wytycznych, poziom dowodów naukowych — A dla sulodeksydu, pentoksyfiliny i MPFF — zmikronizowanej oczyszczonej frakcji flawonowej) [1].

Naczynioprotekcyjne działanie sulodeksydu w innych schorzeniach naczyniowych — powikłania naczyniowe cukrzycy, choroby naczyń obwodowych

Poza niewątpliwie dużym obszarem potencjalnego zastosowania w leczeniu PCHŻ, stosowanie glikozaminoglikanów wykazuje korzyści kliniczne także w innych wskazaniach klinicznych. Wśród nich można wymienić z pewnością zastosowanie w leczeniu powikłań naczyniowych cukrzycy, w tym u chorych z przewlekłym niedokrwieniem kończyn na tle angiopatii cukrzycowej, stosowanie u chorych z retinopatią cukrzycową oraz u pacjentów z nefropatią cukrzycową i towarzyszącą mikro- i makroalbuminurią. Wykonane badania potwierdzają również możliwości wykorzystania glikozaminoglikanów w celu wydłużenia dystansu chodzenia u chorych z przewlekłym niedokrwieniem kończyn.

Nefropatia cukrzycowa

Nefropatia cukrzycowa dotyczy 20–40% chorych z cukrzycą [58]. Jedną z podstawowych składowych patofizjologii nefropatii cukrzycowej jest uszkodzenie błony podstawnej kłębuszków nerkowych [59]. Pogrubienie błony podstawnej, zmiany w komórkach mezangium i naczyniach mikrokrążenia, przechodzenie mikrocząstek przez błonę podstawną oraz reakcja zapalna towarzysząca wtórnie tym procesom, jak również nerkowe zaburzenia hemodynamiczne pod postacią hiperfiltracji i nadciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego rozwijają się początkowo bez rozpoznawalnych objawów klinicznych z równocześnie towarzyszącą im mikroalbuminurią, wykrywaną w badaniach [60–62]. Dalsze etapy uszkodzenia nerek, w tym pojawienie się makroalbuminurii i towarzyszącego jej zwykle pogorszenia funkcji nerek mogą prowadzić i często prowadzą do progresji choroby i w efekcie wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek [63].

Z punktu widzenia terapeutycznego zastosowanie sulodeksydu znajduje swoje uzasadnienie zarówno na wczesnym etapie choroby z towarzyszącą mikroalbuminurią, jak i, co potwierdziły badania kliniczne, również w późniejszym etapie choroby ze stwierdzanymi zmianami o charakterze makroalbuminurii. Potwierdzenie korzystnego wpływu stosowania sulodeksydu na redukcję proteinurii, jak również ochronny wpływ na komórki śródłonka w przypadku cukrzycy i nefropatii cukrzycowej można również znaleźć w badaniach eksperymentalnych na modelach zwierzęcych [64–67].

Istotnym elementem naczynioprotekcyjnego wpływu sulodeksydu u chorych z zaburzeniami towarzyszącymi cukrzycy jest odbudowa i zachowanie prawidłowej warstwy glikokaliksu na powierzchni komórek śródłonka w tej grupie pacjentów. Jak podaje Broekhuizen i wsp., 8-tygodniowe stosowanie sulodeksydu u chorych z cukrzycą typu 2 w istotny statystycznie sposób zwiększało grubość warstwy glikokaliksu w naczyniach okolicy podjęzykowej, jak również w naczyniach siatkówki (w ocenie

opartej na angiografii fluorescencyjnej z zielenią indocyjaninową) oraz korzystnie wpływało na zmniejszenie przepuszczalności ściany naczyń [badanie na podstawie oceny ucieczki albumin w naczyniach włosowatych (TERalb, *transcapillary escape rate of albumin*)] [28].

Pisząc o nefropatii cukrzycowej, należy zauważyć, że glikozaminoglikany to nie tylko istotne elementy składowe glikokaliksu na powierzchni śródbłonka, ale również jeden z elementów składowych błony podstawnej kłębuszka nerkowego [66]. Na niewątpliwie pluripotencjalny korzystny efekt stosowania sulodeksydu u pacjentów z nerkowymi powikłaniami cukrzycy składa się również hamowanie reakcji zapalnej oraz stresu oksydacyjnego [67–71]. Wśród innych korzystnych działań sulodeksydu w przypadku nefropatii cukrzycowej należy wymienić hamowanie heparyny-1 i zapobieganie związaniu z działaniem czynnika wzrostu fibroblastów (FGF-2, *fibroblast growth factor*) fenotypowemu przekształceniu komórek nabłonkowych kanalików nerkowych w kierunku mezenchymalnym i postępującym procesom włóknienia, jak również hamowanie syntezy VEGF [30, 72].

W opublikowanym w 2021 roku przeglądzie systemowym i metaanalizie prac dotyczących wykorzystania sulodeksydu w leczeniu powikłań indukowanych cukrzycą Bignamini i wsp. dokonali analizy 34 badań dotyczących chorych z nefropatią cukrzycową [71]. Mimo że populacje badanych chorych charakteryzowała duża heterogenność, w większości analizowanych prób klinicznych włączonych do oceny, głównym parametrem dotyczącym skuteczności leczenia sulodeksydem była redukcja mikro- lub makroalbuminurii po leczeniu sulodeksydem. Zgodnie z uzyskanymi wynikami metaanalizy, stosowanie sulodeksydu zmniejszało wydalanie albumin z moczem. W badaniach, w których wykorzystano grupę kontrolną, stosowanie sulodeksydu w istotny sposób zredukowało poziom albuminurii [standaryzowana średnia różnica — 1,28 (95% CI: –1,67 to –0,90) w analizie uwzględniającej model z efektem zmiennym]. Ze względu na heterogenność ocenianych populacji, w tym także w zakresie stopnia zaawansowania uszkodzenia nerek, ocenie poddano wpływ sulodeksydu na redukcję zarówno mikroalbuminurii, jak i makroalbuminurii u chorych z nefropatią cukrzycową. Mimo że wśród analizowanych prac znalazły się dwa doniesienia niepotwierdzające jednoznacznie obserwacji dotyczących redukcji białkomoczu (Lewis 2011, Pacham 2013), zarówno w grupie prac uwzględniających poziom makroalbuminurii, jak i prac oceniających wpływ glikozaminoglikanów na makroalbuminurię, odnotowano korzystny wpływ sulodeksydu na analizowane parametry (standaryzowana średnica różnic dla redukcji mikroalbuminurii — 1,14; [95% CI: –1,59 to –0,68; $p < 0.01$] oraz makroalbuminurii — 1,97; [95% CI: –3,07 to –0,86; $p < 0,01$]) [62, 73, 74]. W analizie nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dotyczących skuteczności leczenia w zależności od drogi podania leku w badanych grupach. Zarówno w grupie pacjentów leczonych za pomocą parenteralnie podawanego sulodeksydu, jaki w przypadku doustnego podawania leku obserwowano korzystny wpływ na redukcję poziomu białkomoczu u pa-

cientów stosujących sulodeksyd. Ważną obserwacją wynikającą z analizy badań był czas utrzymywania się efektu terapii glikozaminoglikanami. Korzystny wynik kliniczny pod postacią zmniejszenia albuminurii utrzymywał się w czasie stosowania terapii oraz w krótkim okresie po stosowaniu terapii, a zgodnie z obserwacjami, w okresie do 3 miesięcy po zakończeniu stosowania leczenia obserwowano ponowny wzrost albuminurii [71].

Mimo że wystąpienie białkomoczu u chorego z nefropatią cukrzycową nie musi w każdym przypadku oznaczać jednoznacznie wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek, pojawienie się tego powikłania należy uznać za niewątpliwie negatywny czynnik rokowniczy. Potwierdzenie tego rodzaju obserwacji można znaleźć między innymi w metaanalizie Heerspink i wsp. opartej na ocenie badań z randomizacją dotyczących różnych sposobów leczenia chorób nerek przebiegających z albuminurią (29 979 chorych, w tym 71% z cukrzycą) [75]. Autorzy tej metaanalizy wykazali związek występowania albuminurii (w szczególności w przypadku jej wysokiego poziomu w chwili rozpoznania) z możliwością progresji niewydolności nerek do postaci schyłkowej (ESRD, *end stage renal disease*). W aspekcie powyższych obserwacji wdrożenie leczenia sulodeksydem i uzyskanie redukcji albuminurii wynikającej z działania glikozaminoglikanów wydają się zatem jedną z istotnych możliwości terapeutycznych potencjalnie zmniejszających ryzyko zmian prowadzących do wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Retinopatia cukrzycowa

Protেকcyjne działanie glikozaminoglikanów wykorzystano również w leczeniu niektórych postaci retinopatii cukrzycowej, jednego z częstszych powikłań wieloletniej cukrzycy [76, 77]. Zbyt skąpe ramy obecnego opracowania nie pozwalają z pewnością na bardzo dokładne omówienie wszystkich mechanizmów oraz patogenezy retinopatii cukrzycowej. Istotne w aspekcie treści artykułu wydaje się jednak omówienie możliwości wpływu glikozaminoglikanów na możliwości skutecznego leczenia chorych z nieproliferacyjną postacią retinopatii cukrzycowej.

Jednym z istotnych stwierdzanych odchyień w badaniach mikroskopowych u chorych z retinopatią cukrzycową jest pogrubienie błony podstawnej naczyń włośniczkowych siatkówki i zmiany degeneracyjne w obrębie perycytów naruszające w istotny sposób integralność bariery ściany naczyniowej w tym obszarze. Powolne zastępowanie glikozaminoglikanów zlokalizowanych w obrębie błony podstawnej przez kolagen wywiera dalszy wpływ na patologiczne zwiększenie przepuszczalności ściany naczyniowej. Utrzymywanie się zwiększonej przepuszczalności ściany naczyń powoduje przechodzenie poza światło naczynia protein osocza, jak również depozytów lipidowych i powstawanie tak zwanych twardych wysięków (HE, *hard exudates*) [76–78]. Song i wsp. w badaniu z randomizacją opartym na grupie 130 chorych z łagodną lub umiarkowaną nieproliferacyjną retinopatią cukrzycową stosowali sulodeksyd w dawce dobowej 50 mg lub placebo przez okres 12 miesięcy. Głównym punktem

końcowym badania była poprawa w zakresie obecności twardych wysięków (HE) w obrębie siatkówki ocenianych w 10-stopniowej skali. Stosowanie sulodeksydu w porównaniu z placebo wiązało się z istotną statystycznie poprawą [OR 2,79 (95% CI 1,155–6,743; $p = 0,023$)] w zakresie ciężkości HE, bez zwiększenia częstości zdarzeń niepożądanych leczenia farmakologicznego w porównaniu z grupą stosującą placebo [79]. Podobne obserwacje zawarto w innym wcześniej opublikowanym prospektywnym otwartym badaniu, w którym z trakcie 4-miesięcznej terapii sulodeksydem monitorowano zmiany o charakterze twardych wysięków, uzyskując istotną redukcję zarówno ciężkości HE, jak i poprawę w zakresie nieprawidłowości naczyń mikrokrążenia siatkówki (IRMA, *intraretinal microvascular abnormalities*) [80].

Biorąc pod uwagę pluripotencjalne właściwości stosowania glikozaminoglikanów w leczeniu schorzeń naczyniowych, w tym także powikłań cukrzycy, uzasadnione wydają się również kolejne próby kliniczne dotyczące leczenia innych patologii tylnego odcinka gałki ocznej na podłożu naczyniowym. Jo i wsp. w badaniu opartym na modelu zwierzęcym potwierdzili możliwości hamowania neowaskularyzacji w obrębie naczyń siatkówki poprzez podawanie sulodeksydu wraz z obniżeniem stężenia VEGF, MMP-2 i MMP-9, sugerując możliwość wykorzystania tego leku w leczeniu chorób narządu wzroku związanych z neowaskularyzacją [81]. O możliwym wpływie sulodeksydu na hamowanie ekspresji VEGF donoszą również inne prace doświadczalne poświęcone badaniom nad leczeniem retinopatii cukrzycowej. Giurdanella i wsp. udokumentowali korzystny efekt sulodeksydu wywierany na komórki endotelialne siatkówki poddane ekspozycji na wysokie stężenie glukozy, polegający na hamowaniu związanych z ekspresją PLA2/COX-2/VEGF dróg zapalnych [82]. Obecnie zarejestrowanym wskazaniem związanym z ochronnym wpływem sulodeksydu na komórki śródbłonna naczyniowego, uszczelnienie bariery śródbłonkowej i zachowanie prawidłowej struktury błony podstawnej, jak również z szeregiem właściwości hamujących procesy zapalne pozostaje leczenie twardych wysięków u pacjentów z nieproliferacyjną łagodną do umiarkowanej retinopatią cukrzycową (Charakterystyka Produktu Leczniczego — Sulodeksyd).

Przewlekłe niedokrwienie kończyn

Populacja chorych z chorobą tętnic obwodowych i przewlekłym niedokrwieniem kończyn, zarówno z cukrzycą, jak i bez cukrzycy, to szczególnie interesujący obszar badań wskazujący na możliwość wykorzystania sulodeksydu w tym wskazaniu. Działanie przeciwkrzepliwe i profibrynolityczne, hamowanie reakcji zapalnej, ochronne działanie na śródbłonek, ale również działanie lipolityczne poprzez zwiększenie aktywności lipazy lipoproteinowej oraz działanie naczyniorozszerzające związane z indukcją produkcji tlenu azotu przez komórki śródbłonna naczyniowego tętnic to jedynie niektóre z właściwości sulodeksydu mające potencjalny wpływ na stan układu tętniczego [83–85]. W wykonanych badaniach udowodniono również wpływ sulodeksydu na proliferację rów-

no komórek neointymy, jak i komórek mięśni gładkich w przypadku modelu zwierzęcego opartego na uszkodzeniu ściany tętnicy szyjnej cewnikiem balonowym. Sulodeksyd zwiększa również ekspresję czynnika wzrostu hepatocytów biorącego udział w wielu procesach naprawczych w układzie naczyniowym, jak również w istotny sposób hamuje procesy oksydacyjne i produkcję wolnych rodników tlenowych [86–88].

We wspomnianej już wcześniej metaanalizie opublikowanej w 2021 roku przez Bignamini i wsp., ocenie podano między innymi wpływ sulodeksydu na leczenie powikłań w zakresie krążenia obwodowego (kończyn) u chorych na cukrzycę. W analizie ujęto 2 badania prospektywne niekontrolowane oraz 6 badań porównawczych, z których w 5 badaniach oceniono pacjentów z chorobą tętnic obwodowych (przewlekłe niedokrwienie kończyn), w jednym leczenie owrzodzeń troficznych związane z cukrzycą i w jednym leczenie stopy cukrzycowej [71].

Zgodnie z wynikami metaanalizy, w badaniach udokumentowano istotne wydłużenie dystansu chodzenia bez bólu o średnio 84 metry w okresie 12–27 tygodni leczenia, które było o około 60% większe niż efekt osiągnięty w grupie kontrolnej [71, 89–91]. W 6 analizowanych badaniach zanotowano również istotne wydłużenie maksymalnego dystansu chodzenia o średnio 316 metrów (95% CI: 177–456). W badaniach, w których ujęto grupę kontrolną, stosowanie sulodeksydu powodowało istotnie statystycznie 2,4-krotnie wydłużenie maksymalnego dystansu chodzenia w porównaniu z grupą kontrolną [69]. Istotna klinicznie wydaje się również obserwacja dotycząca leczenia chorych z owrzodzeniem troficznym w przebiegu cukrzycy. Stosowanie sulodeksydu przyspieszało gojenie owrzodzeń o 27 dni (95% CI 23–31 dni) oraz zwiększało szansę na wygojenie [1,8 razy w porównaniu z grupą kontrolną (95% CI 1,4–2,4)] [71].

Przewlekłe niedokrwienie kończyn na tle miażdżycy tętnic

Opisane powyżej obserwacje dotyczące leczenia przewlekłego niedokrwienia kończyn pod postacią chromania przestankowego u chorych z rozpoznąną cukrzycą znajdują swoje potwierdzenie, także w grupie chorych ze zmianami obturacyjnymi na tle zmian miażdżycowych. W badaniu Coccheri i wsp., w którym zaledwie u części chorych (23–25%) z przewlekłym niedokrwieniem kończyn na tle miażdżycy rozpoznano współistniejącą cukrzycę, uzyskana poprawa kliniczna nie różniła się pomiędzy grupą chorych z cukrzycą i bez cukrzycy. W badaniu tym poddano randomizacji 286 chorych w II stopniu niedokrwienia według Fontaine. Pierwotnym punktem końcowym było wydłużenie dystansu chodzenia bez bólu o 100%, które uzyskano u 23,8% chorych stosujących sulodeksyd oraz u 9,1% chorych otrzymujących placebo ($p = 0,001$). Wydłużenie dystansu chromania bez bólu po 27 tygodniach stosowania leku wyniosło średnio 83.2 ± 8.6 metrów (+64.7% w stosunku do wartości wyjściowych dla grupy leczonej sulodeksydem) oraz 36.7 ± 6.2 m (+29.9% w stosunku do wartości wyjściowych dla grupy placebo) — różnica ta była istotna statystycznie ($p = 0.001$) [89].

Autorzy opublikowanego w 2020 roku przeglądu systemowego oraz metaanalizy prac odnoszących się do wpływu sulodeksydu na wydłużenie dystansu chodzenia bez bólu u chorych z przewlekłym niedokrwieniem kończyn ocenili wyniki 11 prac. Oceniając wyniki stosowania sulodeksydu po 90 dniach stosowania, badacze stwierdzili zwiększenie początkowego dystansu chodzenia (*initial claudication distance*) o $68,9 \pm 11,9$ m na zakończenie leczenia ($p < 0.001$). W przypadku badań, w których zastosowano placebo, różnica wyniosła 91,4 metra i była także istotna statystycznie ($p < 0.001$) [92].

Sulodeksyd w innych sytuacjach klinicznych — co nowego?

Pluripotencjalne działanie sulodeksydu oraz potencjalne korzyści ze stosowania glikozaminoglikanów uzasadniają podejmowane próby stosowania tego rodzaju terapii także w innych sytuacjach klinicznych, z których kilka wymieniono poniżej.

Zapobieganie nawrotom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Skuteczna prewencja nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻCHZZ) to niewątpliwie wyzwanie kliniczne u chorych po epizodzie zakrzepicy żył głębokich i/lub zatorowości płucnej. Optymalny czas trwania leczenia antykoagulacyjnego określany jest zwykle na podstawie racjonalnej oceny balansu klinicznego pomiędzy ryzykiem nawrotu choroby a ryzykiem powikłań krwotocznych. Wśród dostępnych obecnie opcji prewencji nawrotu ŻCHZZ należy wymienić pełne leczenie antykoagulacyjne za pomocą antagonistów witaminy K lub leków z grupy DOAC, zredukowane dawki apiksabanu lub rywaroksabanu, czy też stosowanie kwasu acetylosalicylowego oraz sulodeksydu. Skuteczność tego ostatniego sposobu postępowania oceniono w badaniu SURVET, w którym poddano randomizacji chorych po epizodzie nieprovokowanej ŻCHZZ i przynajmniej 3–6 miesiącach leczenia antykoagulacyjnego [93]. W grupie chorych włączonych do ramienia z sulodeksydem zastosowano 24-miesięczne leczenie sulodeksydem w dawce 2×500 LSU (2×2 kapsułki), w grupie kontrolnej chorzy otrzymywali placebo. W ciągu 2-letniej obserwacji przypadki nawrotu obserwowano u 15 spośród 307 chorych otrzymujących sulodeksyd oraz u 30 spośród 308 chorych otrzymujących placebo (HR 0,49; 95% CI 0,27–0,92; $p = 0,02$). W grupie otrzymującej sulodeksyd poza istotną statystycznie redukcją częstości nawrotu ŻCHZZ nie obserwowano „dużych powikłań” krwotocznych. Wyniki badania SURVET stały się podstawą do umieszczenia sulodeksydu w szeregu wytycznych we wskazaniu — zapobieganie nawrotom ŻCHZZ u chorych, u których indywidualna ocena ryzyka nawrotu i ryzyka krwawienia przemawia za wyborem tej opcji postępowania (zgodnie z protokołem badania SURVET dotyczy to pacjentów po okresie terapeutycznej 3–6-miesięcznej antykoagulacji) [91].

Obserwacje dotyczące stosowania sulodeksydu u chorych po przebytej zakrzepicy żył głębokich sugerują

również możliwy wpływ tego leku na redukcję występowania zespołu pozakrzepowego w okresie odległym po epizodzie zakrzepicy żył głębokich. Luzzi i wsp. porównali 3 grupy chorych, u których zakończono standardowe leczenie antykoagulacyjne [94]. U 167 pacjentów po zakończeniu antykoagulacji nie podawano już leczenia przeciwkrzepliwego, a leczenie oparto na standardowo wykorzystywane w tej sytuacji zastosowanie leczenia uciskowego, kontrolowanie czynników nawrotu zakrzepicy, masy ciała oraz regularne ćwiczenia. W pozostałych grupach poza tego rodzaju postępowaniem stosowano sulodeksyd (124 chorych) lub kwas acetylosalicylowy (48 chorych). Oceniając wyniki powyższego postępowania w 5-letniej obserwacji, w grupie postępowania standardowego stwierdzono 18,23% przypadków zespołu pozakrzepowego, w grupie stosującej kwas acetylosalicylowy 23,5%, a w grupie leczonej przewlekłe sulodeksydem 12,17%. Te niewątpliwie zachęcające obserwacje wymagają oczywiście potwierdzenia w dalszych badaniach ze względu na wiele istotnych punktów uchwytu działania glikozaminoglikanów, w tym działanie przeciwkrzepliwie, hamujące reakcję zapalną, oraz działanie ochronne na śródbłonek naczyniowy. Zastosowanie glikozaminoglikanów w prewencji zespołu pozakrzepowego wydaje się niezwykle obiecujące.

Sulodeksyd w prewencji hiperpigmentacji po zabiegach skleroterapii

Przebarwienia po zabiegach skleroterapii to jedno z najczęściej występujących powikłań po tego rodzaju zabiegach. W większości przypadków przebarwienia po skleroterapii mają charakter przejściowy i ustępują w kolejnych tygodniach, miesiącach po zabiegu (dotyczy 80–90% przypadków). Zdecydowanie największym problemem są jednak przebarwienia utrzymujące się stale i zwykle trudno reagujące na jakiegokolwiek leczenie. Gromadzenie się hemosyderyny w okolicy leczonych naczyń żylnych, przewlekła indukowana depozytami hemosyderyny reakcja zapalna są wymieniane jako najczęściej obecne przyczyny przebarwień głębokich warstw skóry towarzyszących skleroterapii [95].

Trombektomia naczyń żylnych poddanych skleroterapii i usunięcie zgromadzonego w nich zakrzepu to niewątpliwie jedna z najczęściej stosowanych metod postępowania zmniejszających ryzyko wystąpienia i utrzymywania się przebarwień. Wśród innych metod zaproponowanych w ostatnim okresie, tym razem farmakologicznych, można wymienić stosowanie sulodeksydu w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia przebarwień po skleroterapii (ryc. 1).

W badaniu z randomizacją opublikowanym w 2021 roku przedstawiono wyniki stosowania 3-miesięcznej terapii sulodeksydem (początek terapii przed zabiegiem skleroterapii) na występowanie przebarwień pozabiegowych [96]. Do badania zakwalifikowano 720 chorych poddanych skleroterapii, spośród których u 354 z nich stosowano sulodeksyd 2 razy dziennie przez 7 dni przed zabiegiem, kontynuując podawanie leku przez 3 miesiące. W grupie kontrolnej (297 chorych) wykonano zabiegi skleroterapii bez stosowania sulodeksydu w okresie okołozabiegowym. Wśród 609 chorych, którzy ukończyli zaplanowa-



Rycina 1. Przykłady przebarwień po skleroterapii żyłaków, żył retikularnych i pajęczków żylnych

ną obserwację w badaniu, po miesiącu przebarwienia obserwowano istotnie częściej u pacjentów w grupie kontrolnej (14,8%) w stosunku do grupy leczonej sulodeksydem (8,7%; $p = 0,01$). Po 3 miesiącach obecność hiperpigmentacji stwierdzano u 5,1% chorych z grupy stosującej sulodeksyd i u 10,4% chorych z grupy kontrolnej ($p = 0,02$). U pacjentów, u których stwierdzano obecność hiperpigmentacji po miesiącu obserwacji, średni obszar powierzchni, którego dotyczyły hiperpigmentacje, obejmował 10,7% całej powierzchni leczonej skleroterapią w grupie leczonej sulodeksydem oraz 18,2% w grupie kontrolnej. Ważną obserwacją jest również fakt braku wpływu stosowania sulodeksydu na skuteczność wykonywanych zabiegów skleroterapii [96].

Zastosowania sulodeksydu u pacjentów z COVID-19

Profil działania sulodeksydu, działanie przeciwzakrzepowe, profibrynolityczne (zwiększenie poziomu tkankowego aktywatora plazminogenu, hamowanie agregacji płytek), hamowanie reakcji zapalnej, jak również ochrona śródbłonna naczyniowego wydają się niezwykle atrakcyjne z punktu widzenia terapeutycznego u chorych z infekcją COVID-19, jak również towarzyszącymi jej powikłaniami [96–99].

Ciekawą obserwacją kliniczną potwierdzającą korzyści działania sulodeksydu w tej sytuacji klinicznej jest badanie z randomizacją przeprowadzone przez Gonzalez-Ochoa i wsp., opublikowane w 2021 roku [96]. Celem pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa sulodeksydu u ambulatoryjnych pacjentów z infekcją Covid. W badaniu prowadzonym w populacji pacjentów ambulatoryjnych, sulodeksyd podawano doustnie przez 21 dni, rozpoczynając leczenie najpóźniej do 3 dnia od pojawienia się objawów choroby. W badaniu zrandomizowano 312 pacjentów (157 w ramieniu sulodeksydu i 155 pacjentów w ramieniu z placebo). Mimo że w badaniu nie udokumentowano statystycznie istotnych różnic w zakresie śmiertelności związanej z COVID-19, wykazano jednak

istotną statystycznie korzyść ze stosowania sulodeksydu w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego jakim była konieczność hospitalizacji [ITT: 15% vs. 24%, $p = 0,04$; per protocol: 18% vs. 29%, RR = 0,60 (95% CI: 0,37; 0,96); NNT = 9]. U chorych leczonych sulodeksydem obserwowano również istotnie statystycznie krótszy czas wymaganej tlenoterapii (o ile była konieczna): 9 vs. 11,5 dni, $p = 0,02$ [100].

Stosowanie sulodeksydu w grupie pacjentów z COVID-19 wymaga niewątpliwie dalszych badań definiujących grupy pacjentów odnoszących największą korzyść z jego stosowania. W aspekcie pluripotencjalnego wpływu sulodeksydu na zachowanie funkcji śródbłonna naczyniowego i homeostazy układu naczyniowego, zastosowanie glikozaminoglikanów wydaje się obiecującym sposobem postępowania nie tylko w przypadku ostrej fazy choroby, ale również w jej późniejszych etapach związanych z koniecznością odbudowy homeostazy w obrębie układu naczyniowego oraz odbudowy prawidłowej funkcji komórek śródbłonna.

Wpływ sulodeksydu na redukcję śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i występowanie powikłań naczyniowych

Ciekawą obserwacją wynikającą z analizy wielu badań ostatnich lat odnoszących się do wykorzystania sulodeksydu w leczeniu różnego rodzaju powikłań chorób naczyń jest wpływ jego zastosowania na śmiertelność, w tym śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Już w 1994 roku Condorelli i wsp. w badaniu z randomizacją poświęconemu chorym po zawale mięśnia sercowego udowodnili korzystny wpływ stosowania glikozaminoglikanów na śmiertelność w tej grupie chorych [101]. Do badania włączono 3986 chorych po zawale serca otrzymujących standardową terapię lub też tego rodzaju leczenie uzupełnione o stosowanie sulodeksydu (600 LRU 1 × dziennie i.m. przez miesiąc, następnie 2 × dziennie doustnie 500 LRU). W obserwacji 12-mie-

sięcej stwierdzono 32-procentowe, istotne statystycznie, zmniejszenie ryzyka zgonu oraz istotne zmniejszenie ryzyka ponownego zawału serca (4,6% vs. 3,35%; redukcja ryzyka: 28%; $p = 0,035$). W metaanalizie opublikowanej w 2020 roku przez Bikdeli i wsp. poddano ocenie wyniki 6 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją, w których raportowano wyniki z uwzględnieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych w badanych grupach chorych [102]. W 6 badaniach klinicznych włączono 7596 chorych ze średnim czasem obserwacji 11,6 miesiąca. Grupę porównawczą stanowili chorzy, u których stosowano placebo lub też nie stosowano leczenia sulodeksydem. Różnicowane wskazania do włączenia do powyższych badań obejmowały chorych po ostrej fazie zawału serca, chorych z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych oraz stabilnym dystansem chromania, pacjentów po epizodzie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (i 3–6-miesiącach terapeutycznej antykoagulacji), chorych z cukrzycą i towarzyszącą mikro- i makroalbuminurią. Zgodnie z wynikami omawianej metaanalizy stosowanie sulodeksydu zmniejszało całkowitą śmiertelność (OR 0,67, 95% [CI 0,52–0,85], $p = 0,001$) badanej populacji, jak również zmniejszało śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych (OR 0,44, [95% CI: 0,22–0,9], $p = 0,02$). W analizie zanotowano również spadek ryzyka wystąpienia zawału serca (OR 0,70 [95% CI: 0,51–0,96], $p = 0,03$) oraz ryzyka nawrotu ŻCHZZ (OR 0,44 [95% CI: 0,24–0,81], $p = 0,008$) [100]. Obiecujące wyniki powyższych obserwacji, sugerujące plejotropowy, korzystny klinicznie efekt stosowania glikozaminoglikanów, wymagają potwierdzenia w dedykowanych badaniach klinicznych ze zdefiniowanym punktem końcowym w postaci śmiertelności i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Podobnie jak i opisane powyżej inne klinicznie efektywne zastosowanie sulodeksydu, wpisują się one w naczynioprotekcyjne właściwości tego preparatu.

Zastosowanie glikozaminoglikanów u chorych ze współistniejącą objawową przewlekłą chorobą żylną i cukrzycą

Wykorzystanie sulodeksydu w leczeniu pacjentów z PCHŻ i współistniejącą cukrzycą to jeden z niezwykle aktualnych tematów badawczych opartych na analizie wielu wspólnych dla obu schorzeń czynników ryzyka oraz występujących zaburzeń. Przewlekłe choroby żył, jak również cukrzyca to dwie ze zdecydowanie często występujących przewlekłych chorób w populacji krajów zachodnich. Zgodnie z opublikowanymi doniesieniami występowanie cukrzycy dotyczy aż 10–30% chorych z PCHŻ (częściej niż w populacji ogólnej), co więcej obecność cukrzycy znacznie częściej dotyczy chorych z ciężkimi postaciami przewlekłej niewydolności żyłnej, jak również w istotny sposób może wpływać i przyspieszać pogorszenie stanu miejscowego powodowanego przez PCHŻ [103–105]. Zgodnie z opublikowanymi doniesieniami obecność cukrzycy może mieć również znaczenie w aspekcie rokowania u pacjentów, u których występuje ryzyko pojawienia się objawów zespołu pozakrzepowego. Według wyników analizy rejestru RIETE, występowanie

cukrzyca zwiększało ryzyko pojawienia się owrzodzenia żylnego goleni w okresie roku po epizodzie zakrzepicy żył głębokich [106].

Obserwacje wynikające z praktyki dnia codziennego, jak również doniesienia z piśmiennictwa sugerują występowanie wielu czynników ryzyka wspólnych zarówno dla PCHŻ, jak i cukrzycy, wśród których można wymienić:

- nadwagę/otyłość;
- wiek pacjenta;
- predyspozycje rodzinne (czynniki genetyczne);
- ciążę, leczenie hormonalne;
- ograniczoną aktywność ruchową.

Częste występowanie PCHŻ u chorych na cukrzycę, jak również wysoki odsetek pacjentów z cukrzycą w populacji pacjentów dotkniętych PCHŻ, poza obecnością wspólnych czynników ryzyka, wiąże się również z wieloma wspólnymi dla obu schorzeń procesami na poziomie tkankowym i komórkowym. Wśród nich należy wymienić między innymi: aktywację komórek śródbłonka naczyniowego, zwiększenie przepuszczalności bariery śródbłonkowej, czy też upośledzenie drenażu limfatycznego prowadzące do powstania miejscowego obrzęku. Wśród innych obserwowanych procesów dotyczących obu schorzeń (cukrzyca i PCHŻ) warto wymienić obecność stresu oksydacyjnego i generację wolnych rodników tlenowych oraz aktywację reakcji zapalnej i uszkodzenie naczyń mikrokrążenia. W przypadku obu schorzeń niezwykle istotną rolę odgrywa zarówno dysfunkcja komórek śródbłonka, jak i reakcja zapalna towarzysząca zmianom na poziomie ściany naczyniowej i zmianom w obrębie tkanek miękkich kończyn.

Obok wielu przypadków klinicznych związanych z współwystępowaniem przewlekłych chorób układu żylnego i cukrzycy, w przypadku tego ostatniego schorzenia obecność dysfunkcji komórek śródbłonka, jak również zwiększonej przepuszczalności bariery śródbłonkowej sprzyja występowaniu obrzęku [107–109]. Do nasilenia obrzęku mogą również prowadzić inne sytuacje kliniczne stwierdzane u chorych na cukrzycę, w tym ograniczenie czynności pompy mięśniowej goleni oraz pompy żyłnej stopy mogące występować u pacjentów ze stopą cukrzycową czy też objawami neuropatii obwodowej. Obrzęk może również nasilać obecność schorzeń współistniejących w populacji pacjentów z cukrzycą, wśród nich obecność niewydolności nerek, przewlekłej niewydolności krążenia czy też stosowanie niektórych leków hipoglikemicznych [104, 109, 110]. Ważnym czynnikiem wpływającym na występowanie obrzęku kończyn u chorych na cukrzycę jest również dysfunkcja układu naczyń limfatycznych oraz często obecna otyłość czy też w krańcowych przypadkach powikłania infekcyjne stopy cukrzycowej [104].

Właściwości naczynioprotekcyjne glikozaminoglikanów oraz działanie ukierunkowane na zachowanie prawidłowej funkcji śródbłonka naczyniowego i przepuszczalności ściany naczyń sugerują możliwość zastosowania tego rodzaju terapii u chorych, u których mamy do czynienia ze współistnieniem obu powyższych schorzeń. Niewątpliwym uzasadnieniem dla tych badań i prób kli-



Rycina 2. Przykłady współistnienia przewlekłej choroby żył i cukrzycy. **A.** Zmiany troficzne w przebiegu niewydolności żył powierzchniowych u pacjenta z cukrzycą. **B.** Obrzęk stopy u pacjenta z wieloletnią cukrzycą stosującego leki doustne oraz przewlekła choroba żylna z widocznymi żyłakami. **C.** Pacjent z wieloletnią cukrzycą i obrzękami o typie mieszanym: przewlekła choroba żylna, cukrzyca, niewydolność naczyń limfatycznych. **D.** Pacjent ze stopą cukrzycową i przewlekłą chorobą żylną. **E.** Owrzodzenie żylnie goleni u pacjenta z niewydolnością żylną i wieloletnią cukrzycą stosującego leki doustne — dodatkowo ograniczenie ruchomości w stawie skokowym

nicznych jest wiele opisanych powyżej procesów i zaburzeń wspólnych dla obu tych jednostek chorobowych oraz omówiony we wcześniejszej części artykułu korzystny wpływ glikozaminoglikanów na procesy patologiczne dotyczące obu powyższych schorzeń. Dotychczas dostępne są jedynie nieliczne prace wskazujące na skuteczność kliniczną równoczesnego leczenia powikłań obu wymienionych schorzeń za pomocą leków z grupy glikozaminoglikanów [111, 112].

Potwierdzona skuteczność glikozaminoglikanów w przypadku pacjentów z PCHŻ, jak również u chorych z powikłaniami cukrzycy skłania do przeprowadzenia badań mających na celu określenie grupy chorych odnoszących największe korzyści z tego rodzaju postępowania (ryc. 2).

Podsumowanie

Wykonane badania w ramach eksperymentów *in vivo* i *in vitro*, jak również obserwacje kliniczne dotyczące skuteczności stosowania glikozaminoglikanów u chorych z PCHŻ dostarczają dowodów naukowych umiejscawiających obecnie sulodeksyd wśród preparatów wpisujących się w definicję leków wenoaktywnych. Naczynioprotekcyjnego efektu działania sulodeksydu dowodzi nie tylko jego skuteczność kliniczna w eliminacji objawów PCHŻ, w tym również obrzęku, czy też owrzodzeń żylnych goleni, ale również pluripotencjalne działanie wykazujące skuteczność w leczeniu innych schorzeń związanych z uszkodzeniem śródbłonna naczyniowego.

Konflikt interesów

Badacz w badaniu SURVET, honoraria za wykłady edukacyjne (Firma AlfaSigma)

Piśmiennictwo

- Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. *Int Angiol.* 2018; 37(3): 181–254, doi: [10.23736/S0392-9590.18.03999-8](https://doi.org/10.23736/S0392-9590.18.03999-8), indexed in Pubmed: [29871479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29871479/).
- Fowkes FG, Evans CJ, Lee AJ. Prevalence and risk factors of chronic venous insufficiency. *Angiology.* 2001; 52(Suppl 1): S5–15, doi: [10.1177/0003319701052001S02](https://doi.org/10.1177/0003319701052001S02), indexed in Pubmed: [11510598](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11510598/).
- Gohel MS, Davies AH. Pharmacological agents in the treatment of venous disease: an update of the available evidence. *Curr Vasc Pharmacol.* 2009; 7(3): 303–308, doi: [10.2174/157016109788340758](https://doi.org/10.2174/157016109788340758), indexed in Pubmed: [19601855](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19601855/).
- Carpentier PH, Maricq HR, Biro C, et al. Prevalence, risk factors, and clinical patterns of chronic venous disorders of lower limbs: a population-based study in France. *J Vasc Surg.* 2004; 40(4): 650–659, doi: [10.1016/j.jvs.2004.07.025](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2004.07.025), indexed in Pubmed: [15472591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15472591/).
- Jawien A. The influence of environmental factors in chronic venous insufficiency. *Angiology.* 2003; 54 Suppl 1: S19–S31, doi: [10.1177/0003319703054001S04](https://doi.org/10.1177/0003319703054001S04), indexed in Pubmed: [12934754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12934754/).
- Rabe E, Pannier-Fischer P, Bromen K, et al. Bonner Venenstudie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie. Epidemiologische Untersuchung zur Frage der Häufigkeit und Ausprägung von chronischen Venenkrankheiten in der städtischen und ländlichen Wohnbevölkerung. *Phlebologie.* 2003; 32: 1–14.
- Urbanek T, Dorobisz A, Gabriel M, et al. Assessment of public awareness in the field of epidemiology, prevention and treatment of chronic venous diseases in Poland. *Phlebological Review.* 2015; 2: 45–53, doi: [10.5114/pr.2015.54035](https://doi.org/10.5114/pr.2015.54035).
- Pitsch FV. CONSULT Program: interim results from the first 70 000 screened patients in 13 countries. *Phlebology.* 2012; 19: 132–137.
- Howlader MH, Smith PD. Symptoms of chronic venous disease and association with systemic inflammatory markers. *J Vasc Surg.* 2003; 38(5): 950–954, doi: [10.1016/s0741-5214\(03\)00600-1](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(03)00600-1), indexed in Pubmed: [14603199](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14603199/).
- Lurie F, Passman M, Meisner M, et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020; 8(3): 342–352, doi: [10.1016/j.jvsv.2019.12.075](https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2019.12.075), indexed in Pubmed: [32113854](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32113854/).
- Urbanek T, Skop B, Ziaja K, et al. Sapheno-femoral junction pathology: molecular mechanism of saphenous vein incompetence. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2004; 10: 311–312, doi: [10.1177/107602960401000403](https://doi.org/10.1177/107602960401000403), indexed in Pubmed: [15497017](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15497017/).
- Raffetto JD. Pathophysiology of Chronic Venous Disease and Venous Ulcers. *Surg Clin North Am.* 2018; 98(2): 337–347, doi: [10.1016/j.suc.2017.11.002](https://doi.org/10.1016/j.suc.2017.11.002), indexed in Pubmed: [29502775](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29502775/).
- Kirsch D, Dienes HP, Küchle R, et al. Changes in the extracellular matrix of the vein wall—the cause of primary varicosis? *Vasa.* 2000; 29(3): 173–177, doi: [10.1024/0301-1526.29.3.173](https://doi.org/10.1024/0301-1526.29.3.173), indexed in Pubmed: [11037714](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11037714/).
- Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Smith PD, et al. Chronic venous disease. *N Engl J Med.* 2006; 355(5): 488–498, doi: [10.1056/NEJMra055289](https://doi.org/10.1056/NEJMra055289), indexed in Pubmed: [16885552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16885552/).
- Ortega MA, Fraile-Martínez O, García-Montero C, et al. Understanding chronic venous disease: A critical overview of its pathophysiology and medical management. *J Clin Med.* 2021; 10(15), doi: [10.3390/jcm10153239](https://doi.org/10.3390/jcm10153239), indexed in Pubmed: [34362022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34362022/).
- Meissner MH, Eklof Bo, Smith PC, et al. Primary chronic venous disorders. *J Vasc Surg.* 2007; 46 Suppl S: 54S–67S, doi: [10.1016/j.jvs.2007.08.038](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.08.038), indexed in Pubmed: [18068562](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18068562/).
- Lim CS, Davies AH. Pathogenesis of primary varicose veins. *Br J Surg.* 2009; 96(11): 1231–1242, doi: [10.1002/bjs.6798](https://doi.org/10.1002/bjs.6798), indexed in Pubmed: [19847861](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19847861/).
- Raffetto J, Khalil R. Matrix metalloproteinases in venous tissue remodeling and varicose vein formation. *Curr Vasc Pharmacol.* 2008; 6(3): 158–172, doi: [10.2174/157016108784911957](https://doi.org/10.2174/157016108784911957), indexed in Pubmed: [18673156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18673156/).
- Nicolaides AN, Kakkos S, Eklof B, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs: guidelines according to scientific evidence. Chapter 8: Venoactive Drugs. *Int Angiol.* 2014; 33: 126–139.
- Vein glossary red. M. Perrin, Institut la Conférence Hippocrate, Cedex, Francja 2018.
- Nicolaides A, Kakkos S, Eklof B, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol.* 2014; 33: 87–208, indexed in Pubmed: [24780922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24780922/).
- Monjotin N, Tenca G. Lymphotonic activity of Ruscus extract, hesperidin methyl chalcone and vitamin C in human lymphatic smooth muscle cells. *Microvasc Res.* 2022; 139: 104274, doi: [10.1016/j.mvr.2021.104274](https://doi.org/10.1016/j.mvr.2021.104274), indexed in Pubmed: [34717967](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34717967/).
- Raully-Lestienne I, Heusler P, Cussac D, et al. Contribution of muscarinic receptors to in vitro and in vivo effects of Ruscus extract. *Microvasc Res.* 2017; 114: 1–11, doi: [10.1016/j.mvr.2017.05.005](https://doi.org/10.1016/j.mvr.2017.05.005), indexed in Pubmed: [28529172](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28529172/).
- Bergan JJ, Pascarella L, Schmid-Schönbein GW. Pathogenesis of primary chronic venous disease: Insights from animal models of venous hypertension. *J Vasc Surg.* 2008; 47(1): 183–192, doi: [10.1016/j.jvs.2007.09.028](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.09.028), indexed in Pubmed: [18178472](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18178472/).
- Hoppensteadt DA, Fareed J. Pharmacological profile of sulodexide. *Int Angiol.* 2014; 33: 229–35, indexed in Pubmed: [24936531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24936531/).
- Dou H, Song A, Jia S, et al. Heparinoids danaparoid and sulodexide as clinically used drugs. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2019; 163: 55–74, doi: [10.1016/bs.pmbts.2019.02.005](https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2019.02.005), indexed in Pubmed: [31030761](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31030761/).
- Andreozzi GM. Sulodexide in the treatment of chronic venous disease. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2012; 12(2): 73–81, doi: [10.2165/11599360-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11599360-000000000-00000), indexed in Pubmed: [22329592](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22329592/).
- Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij HL, et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2010; 53(12): 2646–2655, doi: [10.1007/s00125-010-1910-x](https://doi.org/10.1007/s00125-010-1910-x), indexed in Pubmed: [20865240](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20865240/).
- Mannello F, Ligi D, Raffetto JD. Glycosaminoglycan sulodexide modulates inflammatory pathways in chronic venous disease. *Int Angiol.* 2014; 33(3): 236–242, indexed in Pubmed: [24936532](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24936532/).
- Masola V, Zaza G, Onisto M, et al. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. *Int Angiol.* 2014; 33(3): 243–254, indexed in Pubmed: [24936533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24936533/).
- Zhang X, Sun D, Song J, et al. Endothelial cell dysfunction and glycocalyx – A vicious circle. *Matrix Biology.* 2018; 71-72: 421–431, doi: [10.1016/j.matbio.2018.01.026](https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.01.026), indexed in Pubmed: [29408548](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29408548/).
- Ceriello A, Quatraro A, Marchi E, et al. Impaired fibrinolytic response to increased thrombin activation in type 1 diabetes mellitus: effects of the glycosaminoglycan sulodexide. *Diabete Metab.* 1993; 19(2): 225–229, indexed in Pubmed: [8339853](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8339853/).

33. Agrati AM, Mauro M, Savasta CA. double-blind, cross-over, placebo-controlled study of the profibrinolytic and antithrombotic effects of oral sulodexide. *Adv Ther.* 1992; 9: 147–155.
34. Carroll BJ, Piazza G, Goldhaber SZ. Sulodexide in venous disease. *J Thromb Haemost.* 2019; 17(1): 31–38, doi: [10.1111/jth.14324](https://doi.org/10.1111/jth.14324), indexed in Pubmed: [30394690](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30394690/).
35. Barbanti M, Guizzardi S, Calanni F, et al. Antithrombotic and thrombolytic activity of sulodexide in rats. *Int J Clin Lab Res.* 1992; 22(3): 179–184, doi: [10.1007/BF02591420](https://doi.org/10.1007/BF02591420), indexed in Pubmed: [1520915](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1520915/).
36. Mauro M, Ferraro G, Palmieri GC. Profibrinolytic and antithrombotic effects of sulodexide oral administration: a double-blind, cross-over, placebo-controlled study. *Curr Ther Res.* 1992; 51: 342–350.
37. Cerletti C, Rajtar G, Marchi E, et al. Interaction between glycosaminoglycans, platelets, and leukocytes. *Semin Thromb Hemost.* 1994; 20(3): 245–253, doi: [10.1055/s-2007-1001909](https://doi.org/10.1055/s-2007-1001909), indexed in Pubmed: [7824958](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7824958/).
38. Borawski J, Dubowski M, Pawlak K, et al. Effect of sulodexide on plasma transforming growth factor-beta1 in healthy volunteers. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2010; 16(1): 60–65, doi: [10.1177/1076029608326170](https://doi.org/10.1177/1076029608326170), indexed in Pubmed: [19117965](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19117965/).
39. Coccheri S, Mannello F, Coccheri S, et al. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Des Devel Ther.* 2013; 8: 49–65, doi: [10.2147/DDDT.S6762](https://doi.org/10.2147/DDDT.S6762), indexed in Pubmed: [24391440](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24391440/).
40. Young E, Young E. The anti-inflammatory effects of heparin and related compounds. *Thromb Res.* 2008; 122(6): 743–752, doi: [10.1016/j.thromres.2006.10.026](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2006.10.026), indexed in Pubmed: [17727922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17727922/).
41. Urbanek T, Zbigniew K, Begier-Kraśnińska B, et al. Sulodexide suppresses inflammation in patients with chronic venous insufficiency. *Int Angiol.* 2015; 34(6): 589–596, indexed in Pubmed: [26044841](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26044841/).
42. Suminska-Jasinska K, Polubinska A, Ciszewicz M, et al. Sulodexide reduces senescence-related changes in human endothelial cells. *Med Sci Monit.* 2011; 17(4): CR222–CR226, doi: [10.12659/msm.881719](https://doi.org/10.12659/msm.881719), indexed in Pubmed: [21455109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21455109/).
43. Mannello F, Ligi D, Canale M, et al. Sulodexide down-regulates the release of cytokines, chemokines, and leukocyte colony stimulating factors from human macrophages: role of glycosaminoglycans in inflammatory pathways of chronic venous disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014; 12(1): 173–185, doi: [10.2174/1570161111666131126144025](https://doi.org/10.2174/1570161111666131126144025), indexed in Pubmed: [24279420](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24279420/).
44. Serra R, Gallelli L, Conti A, et al. The effects of sulodexide on both clinical and molecular parameters in patients with mixed arterial and venous ulcers of lower limbs. *Drug Des Devel Ther.* 2014; 8: 519–527, doi: [10.2147/DDDT.S61770](https://doi.org/10.2147/DDDT.S61770), indexed in Pubmed: [24872682](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24872682/).
45. Ligi D, Mosti G, Croce L, et al. Chronic venous disease – Part I: Inflammatory biomarkers in wound healing. *Biochim Biophys Acta (BBA) Molecular Basis of Disease.* 2016; 1862(10): 1964–1974, doi: [10.1016/j.bbadis.2016.07.018](https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.07.018).
46. Raffetto JD, Yu W, Wang Xi, et al. Sulodexide improves contraction and decreases matrix metalloproteinase-2 and -9 in veins under prolonged stretch. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2020; 75(3): 211–221, doi: [10.1097/FJC.0000000000000778](https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000778), indexed in Pubmed: [31738197](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31738197/).
47. Kucukguven A, Khalil RA, Kucukguven A, et al. Matrix metalloproteinases as potential targets in the venous dilation associated with varicose veins. *Curr Drug Targets.* 2013; 14(3): 287–324, indexed in Pubmed: [23316963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23316963/).
48. Saviano M, Maleti O, Liguori L, et al. Double-blind, double-dummy, randomized, multi-centre clinical assessment of the efficacy, tolerability and dose-effect relationship of sulodexide in chronic venous insufficiency. *Curr Med Res Opin.* 1993; 13(2): 96–108, doi: [10.1185/03007999309111538](https://doi.org/10.1185/03007999309111538), indexed in Pubmed: [8325047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8325047/).
49. Bignamini AA, Matuška J, Bignamini AA, et al. Sulodexide for the symptoms and signs of chronic venous disease: a systematic review and meta-analysis. *Adv Ther.* 2020; 37(3): 1013–1033, doi: [10.1007/s12325-020-01232-1](https://doi.org/10.1007/s12325-020-01232-1), indexed in Pubmed: [31989486](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31989486/).
50. Cospite M, Ferrara F, Cospite V, et al. Sulodexide and the microcirculatory component in microphlebopathies. *Curr Med Res Opin.* 1992; 13(1): 56–60, doi: [10.1185/03007999209115223](https://doi.org/10.1185/03007999209115223), indexed in Pubmed: [1468246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1468246/).
51. Elleuch N, Zidi H, Bellamine Z, et al. Sulodexide in patients with chronic venous disease of the lower limbs: clinical efficacy and impact on quality of life. *Adv Ther.* 2016; 33(9): 1536–1549, doi: [10.1007/s12325-016-0359-9](https://doi.org/10.1007/s12325-016-0359-9), indexed in Pubmed: [27397587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27397587/).
52. Guevara-Saldivar MI, Garza-Ruiz AF, Guevara-Saldivar MI, et al. Sulodexide for the management of chronic venous disease in clinical stages C3 and C4 Open observational study. *Rev Mex Angiol.* 2017; 17: 15–22.
53. Bogachev Vlu, Golovanova OV, Malysheva IN. [Efficacy of sulodexide in treatment of chronic venous insufficiency. Results of the ACCORD trial]. *Angiol Sosud Khir.* 2017; 23(3): 83–88, indexed in Pubmed: [28902818](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28902818/).
54. Coccheri S, Scodotto G, Agnelli G, et al. Venous arm of the SUAAVIS (Sulodexide Arterial Venous Italian Study) Group. Randomised, double blind, multicentre, placebo controlled study of sulodexide in the treatment of venous leg ulcers. *Thromb Haemost.* 2002; 87(6): 947–952, indexed in Pubmed: [12083500](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12083500/).
55. Kucharzewski M, Franek A, Koziolok H. Treatment of venous leg ulcers with sulodexide. *Phlebologie* 2003; 32; 115: 120.
56. Scodotto G, Aloisi D, Ferrari P, et al. Treatment of venous leg ulcers with sulodexide. *Angiology.* 1999; 50(11): 883–889, doi: [10.1177/000331979905001102](https://doi.org/10.1177/000331979905001102), indexed in Pubmed: [10580352](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10580352/).
57. Wu B, Lu J, Yang M, et al. Sulodexide for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016(6): CD010694, doi: [10.1002/14651858.CD010694.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010694.pub2), indexed in Pubmed: [27251175](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27251175/).
58. Radbill B, Murphy B, LeRoith D. Rationale and strategies for early detection and management of diabetic kidney disease. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83(12): 1373–1381, doi: [10.1016/S0025-6196\(11\)60786-6](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(11)60786-6), indexed in Pubmed: [19046557](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19046557/).
59. Rudberg S, Osterby R. Diabetic glomerulopathy in young IDDM patients. Preventive and diagnostic aspects. *Horm Res.* 1998; 50 Suppl 1: 17–22, doi: [10.1159/000053097](https://doi.org/10.1159/000053097), indexed in Pubmed: [9676992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9676992/).
60. Rossing P. Diabetic nephropathy: worldwide epidemic and effects of current treatment on natural history. *Curr Diab Rep.* 2006; 6(6): 479–483, doi: [10.1007/s11892-006-0083-y](https://doi.org/10.1007/s11892-006-0083-y), indexed in Pubmed: [17118233](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17118233/).
61. Sarafidis PA, Khosla N, Bakris GL. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49(1): 12–26, doi: [10.1053/j.ajkd.2006.10.014](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.10.014), indexed in Pubmed: [17185142](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17185142/).
62. Khosla N, Bakris G. Lessons learned from recent hypertension trials about kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1(2): 229–235, doi: [10.2215/CJN.00840805](https://doi.org/10.2215/CJN.00840805), indexed in Pubmed: [17699211](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17699211/).
63. Timothy C. Evans, Peter Capell Nefropatia cukrzycowa. *Diabetol Prakt* 2001; 2: 15–20.
64. Yung S, Chau MKM, Zhang Q, et al. Sulodexide decreases albuminuria and regulates matrix protein accumulation in C57BL/6 mice with streptozotocin-induced type I diabetic nephropathy. *PLoS One.* 2013; 8(1): e54501, doi: [10.1371/journal.pone.0054501](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054501), indexed in Pubmed: [23349910](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23349910/).
65. Gambaro G, Cavazzana AO, Luzi P, et al. Glycosaminoglycans prevent morphological renal alterations and albuminuria in diabetic rats. *Kidney Int.* 1992; 42(2): 285–291, doi: [10.1038/ki.1992.288](https://doi.org/10.1038/ki.1992.288), indexed in Pubmed: [1328749](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1328749/).
66. Kristová V, Lišková S, Sotníková R, et al. Sulodexide improves endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetes

- in rats. *Physiol Res*. 2008; 57(3): 491–494, doi: [10.33549/physiolres.931506](https://doi.org/10.33549/physiolres.931506), indexed in Pubmed: [18597586](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18597586/).
67. Liu YuN, Zhou J, Li T, et al. Sulodexide protects renal tubular epithelial cells from oxidative stress-induced injury via upregulating Klotho expression at an early stage of diabetic kidney disease. *J Diabetes Res*. 2017; 2017: 4989847, doi: [10.1155/2017/4989847](https://doi.org/10.1155/2017/4989847), indexed in Pubmed: [28929120](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28929120/).
 68. Hała A. Budowa kłębuszka nerkowego. *Pol J Pathol*. 2011; 1(suplement 1): s3–7.
 69. Shu J, Zeng Ly, Lin Ky, et al. [Renal protective effects of sulodexide in diabetic rats and its anti-oxidative mechanism]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2009; 29(4): 778–780, indexed in Pubmed: [19403420](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19403420/).
 70. Gabryel B, Jarząbek K, Machnik G, et al. Superoxide dismutase 1 and glutathione peroxidase 1 are involved in the protective effect of sulodexide on vascular endothelial cells exposed to oxygen-glucose deprivation. *Microvasc Res*. 2016; 103: 26–35, doi: [10.1016/j.mvr.2015.10.001](https://doi.org/10.1016/j.mvr.2015.10.001), indexed in Pubmed: [26477504](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26477504/).
 71. Bignamini A, Chebil A, Gambaro G, et al. Sulodexide for diabetic-induced disabilities: a systematic review and meta-analysis. *Adv Ther*. 2021; 38: 1483–1513, doi: [10.1007/s12325-021-01620-1](https://doi.org/10.1007/s12325-021-01620-1), indexed in Pubmed: [33502688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33502688/).
 72. Cha JJ, Kang YS, Hyun YY, et al. Sulodexide improves renal function through reduction of vascular endothelial growth factor in type 2 diabetic rats. *Life Sci*. 2013; 92(23): 1118–1124, doi: [10.1016/j.lfs.2013.04.008](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.04.008), indexed in Pubmed: [23643633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23643633/).
 73. Lewis EJ, Lewis JB, Greene T, et al. Collaborative Study Group. Sulodexide for kidney protection in type 2 diabetes patients with microalbuminuria: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2011; 58(5): 729–736, doi: [10.1053/j.ajkd.2011.06.020](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.06.020), indexed in Pubmed: [21872376](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21872376/).
 74. Packham DK, Wolfe R, Reutens AT, et al. Collaborative Study Group. Sulodexide fails to demonstrate renoprotection in overt type 2 diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23(1): 123–130, doi: [10.1681/ASN.2011040378](https://doi.org/10.1681/ASN.2011040378), indexed in Pubmed: [22034636](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22034636/).
 75. Heerspink HJL, Greene T, Tighiouart H, et al. Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7: 128–139.
 76. Rusin P, Majsterek I. Molekularne podstawy retinopatii cukrzycowej. *Postepy Hig Med Dosw*. 2007; 61: 786–796.
 77. Jewusiak – Rogulska M, Kocięcki J. Epidemiologia, klasyfikacja i nowoczesne metody leczenia retinopatii cukrzycowej. *Nowiny Lekarskie*. 2013; 82: 253–258.
 78. Tarr J, Kaul K, Chopra M, et al. Pathophysiology of Diabetic Retinopathy Hindawi Publishing Corporation ISBN Ophthalmology; 2013: ID.
 79. Song JH, Chin HS, Kwon OW, et al. DRESS Research Group. Effect of sulodexide in patients with non-proliferative diabetic retinopathy: diabetic retinopathy sulodexide study (DRESS). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015; 253: 829–37, doi: [10.1007/s00417-014-2746-8](https://doi.org/10.1007/s00417-014-2746-8), indexed in Pubmed: [25112845](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25112845/).
 80. Rubbi F, Caramazza R, Boccia S. The effects of sulodexide on diabetic retinopathy. *Minerva Cardioangiol*. 2000; 48(Suppl 1): 81–2.
 81. Jo H, Jung S, Kang J, et al. Sulodexide inhibits retinal neovascularization in a mouse model of oxygen-induced retinopathy. *BMB Rep*. 2014; 47: 637–642, doi: [10.5483/bmbrep.2014.47.11.009](https://doi.org/10.5483/bmbrep.2014.47.11.009), indexed in Pubmed: [24602608](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24602608/).
 82. Giurdanella G, Lazzara F, Caporarello N, et al. Sulodexide prevents activation of the PLA2/COX-2/VEGF inflammatory pathway in human retinal endothelial cells by blocking the effect of AGE/RAGE. *Biochem Pharmacol*. 2017; 142: 145–154, doi: [10.1016/j.bcp.2017.06.130](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.06.130), indexed in Pubmed: [28651842](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28651842/).
 83. Raffetto JD, Calanni F, Mattana P, et al. Sulodexide promotes arterial relaxation via endothelium-dependent nitric oxide-mediated pathway. *Biochem Pharmacol*. 2019; 166: 347–356, doi: [10.1016/j.bcp.2019.04.021](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.04.021), indexed in Pubmed: [31014752](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31014752/).
 84. Radhakrishnamurthy B, Sharma C, Bhandaru RR, et al. Studies of chemical and biologic properties of a fraction of sulodexide, a heparin-like glycosaminoglycan. *Atherosclerosis*. 1986; 60(2): 141–149, doi: [10.1016/0021-9150\(86\)90006-7](https://doi.org/10.1016/0021-9150(86)90006-7), indexed in Pubmed: [3087374](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3087374/).
 85. Lauver DA, Lucches B. Sulodexide: A renewed interest in this glycosaminoglycan. *Cardiovasc Drug Rev*. 2006; 24: 214–226, doi: [10.1111/j.1527-3466.2006.00214.x](https://doi.org/10.1111/j.1527-3466.2006.00214.x), indexed in Pubmed: [17214598](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17214598/).
 86. Połubińska A, Staniszewski R, Baum E, et al. Sulodexide modifies intravascular homeostasis what affects function of the endothelium. *Adv Med Sci*. 2013; 58(2): 304–310, doi: [10.2478/ams-2013-0016](https://doi.org/10.2478/ams-2013-0016), indexed in Pubmed: [24421218](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24421218/).
 87. Park HY, Kang S, Kim GY, et al. Inhibition of neointimal proliferation of rat carotid artery by sulodexide. *J Korean Med Sci*. 1997; 12(3): 210–214, doi: [10.3346/jkms.1997.12.3.210](https://doi.org/10.3346/jkms.1997.12.3.210), indexed in Pubmed: [9250916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9250916/).
 88. Borawski J, Dubowski M, Pawlak K, et al. Sulodexide induces hepatocyte growth factor release in humans. *Eur J Pharmacol*. 2007; 558(1-3): 167–171, doi: [10.1016/j.ejphar.2006.12.009](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.12.009), indexed in Pubmed: [17258198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17258198/).
 89. Coccheri S, Scondotto G, Agnelli G, et al. Arterial Arm of the Suavis (Sulodexide Arterial Venous Italian Study) group. Sulodexide in the treatment of intermittent claudication. Results of a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *Eur Heart J*. 2002; 23(13): 1057–1065, doi: [10.1053/euhj.2001.3033](https://doi.org/10.1053/euhj.2001.3033), indexed in Pubmed: [12093059](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12093059/).
 90. Moldovan C, Marc F, Farcas D. Sulodexide treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and intermittent claudication. *Eur J Int Med*. 2011; 22: S63.
 91. Bregovsky V, Zalesskaya A. The use of sulodexide in obliterating atherosclerosis of the lower extremities in patients with diabetes mellitus. *Prob Endocrinol*. 1998; 44: 16–8.
 92. Gaddi AV, Capello F, Gheorghe-Fronea OF, et al. Sulodexide improves pain-free walking distance in patients with lower extremity peripheral arterial disease: A systematic review and meta-analysis. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2020; 9: 2048004020907002, doi: [10.1177/2048004020907002](https://doi.org/10.1177/2048004020907002), indexed in Pubmed: [32110390](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32110390/).
 93. Andreozzi GM, Bignamini AA, Davi G, et al. Visonà A; SURVET Study Investigators. Sulodexide for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: The Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis (SURVET) Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Circulation*. 2015; 132: 1891–1897, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016930](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016930), indexed in Pubmed: [26408273](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26408273/).
 94. Luzzi R, Belcaro G, Dugall M, et al. The efficacy of sulodexide in the prevention of postthrombotic syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014; 20(6): 594–599, doi: [10.1177/1076029614533143](https://doi.org/10.1177/1076029614533143), indexed in Pubmed: [24781035](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24781035/).
 95. Goldman MP, Sadick NS, Weiss RA. Cutaneous necrosis, telangiectatic matting, and hyperpigmentation following sclerotherapy. Etiology, prevention, and treatment. *Dermatol Surg*. 1995; 21(1): 19–29; quiz 31, doi: [10.1111/j.1524-4725.1995.tb00107.x](https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1995.tb00107.x), indexed in Pubmed: [7600016](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7600016/).
 96. Gonzalez-Ochoa AJ, Carrillo J, Manriquez D, et al. Reducing hyperpigmentation after sclerotherapy: A randomized clinical trial. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021; 9(1): 154–162, doi: [10.1016/j.jvsv.2020.06.019](https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.06.019), indexed in Pubmed: [32739509](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32739509/).
 97. Szolnoky G. Sulodexide may be a real alternative to low molecular weight heparins in the prevention of COVID-19 induced vascular complications. *Dermatol Ther*. 2020; 33(6): e14437, doi: [10.1111/dth.14437](https://doi.org/10.1111/dth.14437), indexed in Pubmed: [33078864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33078864/).
 98. Magnani HN. Rationale for the Role of Heparin and Related GAG Antithrombotics in COVID-19 Infection. *Clin Appl Thromb Hemost*.

- 2021; 27: 1076029620977702, doi: [10.1177/1076029620977702](https://doi.org/10.1177/1076029620977702), indexed in Pubmed: [33539214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33539214/).
99. Bikdeli B, Madhavan MV, Gupta A, et al. Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group. Pharmacological Agents Targeting Thromboinflammation in COVID-19: Review and Implications for Future Research. *Thromb Haemost.* 2020; 120(7): 1004–1024, doi: [10.1055/s-0040-1713152](https://doi.org/10.1055/s-0040-1713152), indexed in Pubmed: [32473596](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32473596/).
 100. Gonzalez-Ochoa AJ, Raffetto JD, Hernández AG, et al. Sulodexide in the Treatment of Patients with Early Stages of COVID-19: A Randomized Controlled Trial. *Thromb Haemost.* 2021; 121(7): 944–954, doi: [10.1055/a-1414-5216](https://doi.org/10.1055/a-1414-5216), indexed in Pubmed: [33677827](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33677827/).
 101. Condorelli M, Chiariello M, Dagianti A, et al. IPO-V2: A prospective, multicenter, randomized, comparative clinical investigation of the effects of sulodexide in preventing cardiovascular accidents in the first year after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 23(1): 27–34, doi: [10.1016/0735-1097\(94\)90498-7](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90498-7).
 102. Bikdeli B, Chatterjee S, Kirtane AJ, et al. Sulodexide versus control and the risk of thrombotic and hemorrhagic events: meta-analysis of randomized trials. *Semin Thromb Hemost.* 2020; 46(8): 908–918, doi: [10.1055/s-0040-1716874](https://doi.org/10.1055/s-0040-1716874), indexed in Pubmed: [33086402](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33086402/).
 103. Gastaldi G, Pannier F, Rozto il K, et al. Chronic venous disease and diabetic microangiopathy: pathophysiology and commonalities. *Int Angiol.* 2021; 40(6): 457–469, doi: [10.23736/S0392-9590.21.04664-2](https://doi.org/10.23736/S0392-9590.21.04664-2), indexed in Pubmed: [34547884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34547884/).
 104. Shlyakova A, Strongin L, Kudykin M, et al. Clinical and pathogenetic features of lesions of the lower extremities in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic venous insufficiency. *Diabetes mellitus.* 2016; 19(3): 212–220, doi: [10.14341/dm200349-12](https://doi.org/10.14341/dm200349-12).
 105. Matic P, Jolic S, Tanaskovic S, et al. Chronic venous disease and comorbidities. *Angiology.* 2014; 66(6): 539–544, doi: [10.1177/0003319714541988](https://doi.org/10.1177/0003319714541988), indexed in Pubmed: [25005764](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25005764/).
 106. Galanaud JP, Bertoletti L, Amitrano M, et al. RIETE registry investigators. Predictors of Post-Thrombotic Ulcer after Acute DVT: The RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2018; 118(2): 320–328, doi: [10.1160/TH17-08-0598](https://doi.org/10.1160/TH17-08-0598), indexed in Pubmed: [29378357](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29378357/).
 107. Schiekhofer S, Balletshofer B, Andrassy M, et al. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Semin Thromb Hemost.* 2000; 26(5): 503–511, doi: [10.1055/s-2000-13206](https://doi.org/10.1055/s-2000-13206), indexed in Pubmed: [11129406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11129406/).
 108. Wiernsperger NF, Bouskela E. Microcirculation in insulin resistance and diabetes: more than just a complication. *Diabetes Metab.* 2003; 29(4 Pt 2): 6S77–87, doi: [10.1016/s1262-3636\(03\)72791-8](https://doi.org/10.1016/s1262-3636(03)72791-8), indexed in Pubmed: [14502104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14502104/).
 109. Boyd RB, Burke JP, Atkin J, et al. Significance of capillary basement membrane changes in diabetes mellitus. *J Am Podiatr Med Assoc.* 1990; 80(6): 307–313, doi: [10.7547/87507315-80-6-307](https://doi.org/10.7547/87507315-80-6-307), indexed in Pubmed: [2189988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2189988/).
 110. Thiele K, Rau M, Hartmann NUK, et al. Diabetes mellitus and heart failure. *Am J Med.* 2017; 130(6S): S40–S50, doi: [10.1016/j.amjmed.2017.04.010](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.04.010), indexed in Pubmed: [28526183](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28526183/).
 111. Katorkin SE. [Significance of endothelial protection in treatment of patients with class c6 chronic venous disease and type 2 diabetes mellitus]. *Angiol Sosud Khir.* 2015; 21(3): 99–102, 104, indexed in Pubmed: [26355928](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26355928/).
 112. Zakharova NO, Bulgakova SV, Katorkin SE, et al. The treatment of elderly and senile patients with venous trophic ulcers and type 2 diabetes mellitus. *Adv Gerontol.* 2017; 30(6): 917–924, indexed in Pubmed: [29608839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29608839/).

Adres do korespondencji

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Urbanek
Katedra i Kliniki Chirurgii Ogólnej, Chirurgii Naczyń, Angiologii i Flebologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
ul. Ziołowa 45/47, 40–635 Katowice
e-mail: urbanek.tom@interia.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 15.12.2021

Rozwój i nowe perspektywy leczenia choroby moyamoya Development and new perspectives in the treatment of moyamoya disease

Zuzanna Paluch¹, Michał Szymoniuk¹, Adrian Borkowski², Krzysztof Lider¹, Piotr Kamieniak³

¹Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Neurochirurgii i Neurochirurgii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin (Student Research Group of the Department of Neurosurgery and Pediatric Neurosurgery, Medical University of Lublin, Lublin, Poland)

²Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Wieku Podeszłego, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie, Olsztyn (Student Research Group of the Department of General, Minimally Invasive and Elderly Surgery, University of Warmia and Mazury, Olsztyn, Poland)

³Katedra i Klinika Neurochirurgii i Neurochirurgii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin (Department of Neurosurgery and Pediatric Neurosurgery, Medical University of Lublin, Lublin, Poland)

Streszczenie

Choroba moyamoya jest niezwykle rzadką chorobą naczyń mózgowych, występującą głównie u dzieci i młodych dorosłych. Charakteryzuje się przewlekłym jedno- lub obustronnym zarastaniem i zwężaniem końcowego odcinka tętnic szyjnych wewnętrznych i ich gałęzi końcowych, co prowadzi do udaru mózgu oraz zaburzeń neurologicznych. Podstawą leczenia choroby moyamoya jest chirurgiczna rewaskularyzacja naczyń, mająca na celu przywrócenie prawidłowego krążenia mózgowego i zmniejszenie częstości występowania objawów klinicznych. Chirurgiczne metody rewaskularyzacji stosowane w leczeniu choroby moyamoya obejmują techniki bezpośrednie, pośrednie oraz metody łączące techniki bezpośrednie z pośrednimi. Pośrednie metody rewaskularyzacji są bezpieczniejszym i łatwiejszym w przeprowadzeniu sposobem leczenia niż metody bezpośrednie, zwłaszcza u pacjentów młodszych i u pacjentów z chorobami współistniejącymi. Metody bezpośrednie, mimo większego ryzyka powikłań w postaci udaru czy przemijającej hiperperfuzji mózgowej, cechują się natychmiastowym przywróceniem prawidłowego przepływu krwi w zwężonych naczyniach. Ostatnio zauważa się wyraźną przewagę stosowania metod łączonych, na co wskazują liczne badania.

Słowa kluczowe: choroba moyamoya, procedury neurochirurgiczne, rewaskularyzacja mózgowia

Chirurgia Polska 2021, 23, 1–2, 34–44

Abstract

Moyamoya disease is a rare cerebrovascular disease mainly affecting children and young adults. It is characterized by progressive stenosis and eventually an occlusion of the terminal segments of the internal carotid arteries and the origin of their proximal branches, resulting in stroke and neurological manifestations. The basis of treatment of the disease is surgical revascularization to restore normal cerebral circulation and reduce the incidence of clinical symptoms. Surgical methods of revascularization used in the treatment of moyamoya disease include direct, indirect, and combining direct and indirect bypass. Indirect revascularization methods are safer and easier to treat than direct methods, especially in younger patients and in patients with comorbidities. Direct methods, despite the increased risk of complications in the form of stroke or transient cerebral hyperperfusion, are characterized by the immediate restoration of normal blood flow in the narrowed vessels. Recently, there has been a clear advantage of using combined methods with direct and indirect methods over methods performed separately, as evidenced by numerous studies.

Key words: moyamoya disease, neurosurgical procedures, cerebral revascularization

Chirurgia Polska 2021, 23, 1–2, 34–44

Wstęp

Choroba moyamoya (MMD, *moyamoya disease*) jest niezwykle rzadką chorobą naczyń mózgowych, występującą głównie u dzieci i młodych dorosłych. Po raz pierwszy MMD opisali w 1957 roku w Japonii Takeuchi i Shimizu [1]. Zespół moyamoya (MMS, *moyamoya syndrome*) cechuje się przebiegiem podobnym do MMD, ale różni się od niej tym, że występuje na tle dziedzicznych bądź nabytych schorzeń neurologicznych lub pozaneurologicznych. Choroba moyamoya charakteryzuje się przewlekłym, postępującym jedno- lub obustronnym zastoinami oraz zwężaniem naczyń wewnątrzczaszkowych — głównie końcowego odcinka części śródczaszkowej tętnicy szyjnej wewnętrznej (ICA, *internal carotid artery*) i jej gałęzi końcowych, co prowadzi do udaru mózgu oraz zaburzeń neurologicznych. W ramach kompensacji dochodzi do zwiększonej angiogenezy, która przyczynia się do powstawania licznych, drobnych, rozgałęzionych naczyń pobocznych. Powstałe wyraźne krążenie oboczne widoczne w obrazie angiograficznym jest określane przez wielu lekarzy jako „kłęby dymu” [2, 3].

Wyróżniamy cztery główne postaci MMD: krwotoczną, niedokrwienną, padaczkową oraz postać obejmującą przemijające ataki niedokrwienne (TIA, *transient ischemic attack*), przy czym najpowszechniejsze są dwie pierwsze [4]. U większości dzieci i młodzieży, u których rozpoznaje się MMD, występują objawy niedokrwienia. Jest to spowodowane nie do końca rozwiniętym krążeniem obocznym u tych pacjentów. Z kolei u dorosłych rzadko występuje postać niedokrwienna MMD, gdyż w tej grupie chorych często powstaje w ramach kompensacji dobrze uformowana sieć naczyń u podstawy mózgu. Wśród dorosłych najczęstszą postacią MMD jest postać krwotoczna [5]. Ponadto zarówno u dzieci, jak i u dorosłych chorych z MMD mogą wystąpić inne jej objawy w postaci drgawek, bólu głowy czy zaburzeń funkcji poznawczych. Częstość występowania danego objawu różni się w zależności od wieku pacjentów. Najistotniejszymi objawami klinicznymi MMD są symptomy sugerujące udar niedokrwienny mózgu. Hipoperfuzja mózgowa spowodowana postępującą niedrożnością dużych naczyń prowadzi do powtarzających się epizodów TIA lub udarów niedokrwiennych u dzieci lub młodych dorosłych. W MMD przeważnie zajęte jest krążenie przednie mózgu, a najczęstsze objawy niedokrwienia stanowią niedowład połowiczny, a następnie zaburzenia mowy oraz zaburzenia hemisensoryczne. Należy zwrócić także uwagę na takie czynniki, jak stres, zmęczenie, infekcja, odwodnienie oraz obniżone ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla (PaCO_2 , *partial CO}_2*) spowodowane hiperwentylacją, gdyż mogą się one przyczynić do przyspieszenia wystąpienia objawów niedokrwienia u chorych z MMD. Do najczęstszych objawów klinicznych MMD należy również ból głowy i choć jego patofizjologiczny mechanizm nie został do końca poznany, przypuszcza się, że może mieć ścisły związek z hipoperfuzją mózgową, ponieważ u części pacjentów ustępuje po wykonanym zabiegu chirurgicznym [6]. Celem niniejszej pracy jest omówienie etiologii oraz standardowych metod

wykorzystywanych obecnie w leczeniu MMD. Autorzy opisują próby farmakoterapii, a także stosowane obecnie zabiegi chirurgiczne poprawiające jakość życia chorych z MMD. Przegląd powstał na podstawie artykułów dostępnych w bazach PubMed, Google Scholar, Scopus, Web of Science oraz ClinicalTrials.gov przy użyciu terminów: *moyamoya*, *moyamoya pathogenesis*, *moyamoya treatment*, STA-MCA, STA-ACA, OA-PCA, EMS, EMAS, EDAS, EDAMS.

Patogeneza choroby moyamoya

Rozwój MMD zależy od czynników genetycznych, środowiskowych oraz od wieku chorego. O roli czynników pozagenetycznych świadczą dane epidemiologiczne, z których wynika, że częstość występowania MMD jest niższa niż częstość nosicielstwa powiązanego z angiogenezą i zapaleniem naczyń wariantów genu *RNF213*. Ponadto badania na myszach po modyfikacji genu *RNF213* pokazały, że MMD nie ujawnia się w przypadku obciążenia genetycznego, ale przy braku predysponujących czynników środowiskowych. Z kolei dane kliniczne wskazują na odpowiedź immunologiczną i stan zapalny jako na czynniki środowiskowe odpowiedzialne za ujawnianie się cech angiograficznych MMD [7]. Przykładowo, udowodniono wpływ na rozwój MMD miażdżycy, chorób autoimmunologicznych, zapalenia opon mózgowych, choroby von Recklinghausena, zespołu Downa, napromieniania czaszki, chorób tarczycy oraz anemii sierpowatej. Czynnikiem predykcyjnym jest także rasa azjatycka [8].

Czynniki genetyczne

Polimorfizm R4810K w genie *RNF213* na chromosomie 17q25.3 jest najsilniejszym czynnikiem genetycznym warunkującym podatność na MMD w populacji Azji Wschodniej. Wariant R4810K zidentyfikowano u 95% chorych z rodzinną MMD, u 80% ze sporadyczną MMD i u 1,8% osób w grupie kontrolnej w populacji japońskiej 2,5% u mieszkańców Azji Wschodniej, natomiast brak w populacji Azji Zachodniej [7]. Inne badania sugerują rolę wielu innych genów i licznych czynników w patogenezie MMD [8]. Obecność wariantów genu *RNF213* wiąże się nie tylko z MMD, ale także z miażdżycą tętnic wewnątrzczaszkowych i układowymi waskulopatiami (np. obwodowe zwężenie tętnicy płucnej, zwężenie tętnicy nerkowej). Ponadto częstość MMD u nosicieli wariantów genu *RNF213* szacuje się na 25%. Jednocześnie nie wszyscy chorzy z MMD są nosicielami wariantu genu *RNF213*. Homozygotyczność R4810K dotyczy 7–8% chorych z MMD i wiąże się z wcześniejszym ujawnieniem choroby i jej cięższym przebiegiem u pacjentów z populacji japońskiej i koreańskiej. Wariant R4810K może być związany z MMD typu niedokrwiennego, podczas gdy inne warianty genu *RNF213* (zwłaszcza A4399T) wiążą się z MMD typu krwotocznego [7]. Wystąpienie MMD w rodzinie zwiększa 34-krotnie ryzyko jej rozwoju u potomków [8]. Gen *RNF213* koduje stosunkowo duże białko o podwójnej aktywności AAA+ ATP-azy i ligazy E3. Eksperymenty *in vitro* i *in vivo* wykazały, że *RNF213* jest powiązany z an-

giogenezą i zapaleniem naczyń, jednak jego dokładne fizjologiczne funkcje pozostają nieznane [7].

Czynniki środowiskowe

Gen *RNF213* może być pośrednim mediatorem szlaku sygnałowego interferonu beta (IFN- β) w komórkach śródbłonka. Nosiciele R4810K mogą być podatni na niedotlenienie mózgu z powodu niedostatecznej angiogenezy naczyń stanowiących potencjalne krążenie oboczne, w szczególności w przypadkach współwystępowania stanu zapalnego i hipoksji. Cytokiny prozapalne aktywują transkrypcję *RNF213*, który działa jako wspólny efektor w dalszej części szlaku kinazy PI3-AKT w angiogenezie śródbłonkowej. Wynika z tego, że chociaż MMD nie jest chorobą zapalną, stan zapalny może odgrywać ważną rolę w jej patogeniezie [7]. Odnotowano również korelację MMD z obecnością ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigens*) klasy I i klasy II, niemniej *loci* genetyczne wykazują rozbieżności u różnych ras. Stwierdzono, że DQB1*0502 ma pozytywny związek z wystąpieniem choroby, podczas gdy DRB1*0405 i DQB1*0401 wiążą się z nim negatywnie. Wykazano też istotną korelację pomiędzy występowaniem MMD i HLA-B51. Wydaje się zatem, że obecność wariantów genu *RNF213* u chorych z MMD nie jest głównym czynnikiem, który ją wywołuje, a istotne znaczenie ma odpowiedź zapalna i immunologiczna. Z kolei na ścianie naczynia objętego procesem chorobowym związanym z MMD stwierdzono obecność przeciwciał klas immunoglobulin IgG, IgM i białka układu dopełniacza C3 [8].

Przeprowadzone badania wykazały, że śródbłonkowe komórki progenitorowe (EPC, *epithelial progenitor cells*) są związane z występowaniem i progresją MMD oraz że chorzy z MMD charakteryzują się znacznie większą liczbą EPC we krwi obwodowej w porównaniu ze zdrowymi osobami z grup kontrolnych. Komórki EPC są zaangażowane w tworzenie wczesnych embrionalnych naczyń krwionośnych, a także stanowią komórki macierzyste ściśle związane z angiogenezą u osób dorosłych. Śródbłonkowe komórki progenitorowe znajdują się głównie we krwi pępowinowej, krwi obwodowej i szpiku kostnym. Te we krwi obwodowej pochodzą przede wszystkim ze szpiku kostnego. Jako markery powierzchniowe EPC zidentyfikowano CD34, CD133 oraz receptor czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego 2 (VEGFR-2, *vascular endothelial growth factor 2*). Możliwość rozpoznawania tych markerów sprawia, że komórki EPC mogą być wykorzystywane jako wskaźnik skuteczności terapii, np. leczenia zachowawczego czy też wykonanego zespolenia tętnicy skroniowej powierzchownej z tętnicą środkową mózgu (STA-MCA, *superficial temporal artery–middle cerebral artery*). Zmniejszona liczba EPC po zespoleniu STA-MCA może zmniejszać tworzenie się naczyń w MMD i hamować jej progresję [9].

Wiek chorego

Choroba moyamoya postępuje najczęściej do wieku młodzieńczego. Progresja MMD jest rzadka u osób dorosłych, zwłaszcza nieprzejawiających wcześniej żadnych

objawów. Wynika to z faktu, że zdolność śródbłonka do angiogenezy maleje wraz z wiekiem, a proces starzenia się powoduje zmiany w obrębie składu krwi, jak również może być przyczyną niedostatecznego krążenia obocznego w wielu tkankach, co może skutkować cięższym uszkodzeniem niedokrwionego obszaru. Związana z wiekiem zdolność do angiogenezy wpływa nie tylko na ujawnianie się cech angiograficznych MMD, ale także na dobór leczenia. Techniki rewaskularyzacji pośredniej są preferowane w przypadku MMD u dzieci, a techniki پوستowania bezpośredniego są proponowane częściej w przypadku MMD u dorosłych [7].

Leczenie farmakologiczne

Obecnie nie ma dostępnych żadnych skutecznych leków, które przyczyniałyby się do hamowania lub regresji zmian występujących w MMD. Do tej pory farmakoterapia opiera się na niwelowaniu objawów choroby, np. poprzez podawanie leków przeciwpadaczkowych, czy też leków przeciwbólowych oraz na stosowaniu kwasu acetylosalicylowego w prewencji nawrotów objawów niedokrwienia mózgu u chorych objawowych. Mimo że dane z literatury pozostają bardzo ograniczone, stosowanie aspiryny u chorych z chorobą moyamoya z przebyłym epizodem TIA lub udaru mózgu w wielu ośrodkach pozostaje jednym z podstawowych sposobów prewencji nawrotu niedokrwienia. Kwas acetylosalicylowy znajduje swoje zastosowanie również u chorych po rewaskularyzacjach chirurgicznych. Omawiając znaczenie innych leków przeciwkrzepliwych w leczeniu choroby, należy zaznaczyć, że jak dotąd nie przeprowadzono badań, które jednoznacznie potwierdzałyby skuteczność antykoagulantów w leczeniu objawowych przypadków choroby, a ich zastosowanie u chorych objawowych, opisane w nielicznych pracach, ma charakter terapii empirycznej, a nie leczenia opartego na prawidłowej jakości badaniach klinicznych [2, 3, 10]. W sytuacji wystąpienia działań niepożądanych i braku możliwości stosowania kwasu acetylosalicylowego lub gdy wykaże on niezadowalającą skuteczność, można rozważyć zamianę aspiryny na inny lek o podobnym profilu działania, taki jak kłopidogrel czy tienopirydyna, przy jednak bardzo ograniczonym w tym zakresie piśmiennictwie [11, 12].

W jednym z badań wykazano, że doustne podawanie antagonisty wapnia — chlorowodoru nikardypiny — u dwóch pacjentów po udanym zabiegu EDAS (*encephalo-duro-arterio-synangiosis*) pozytywnie wpłynęło na parametry hemodynamiczne mózgu. Zaobserwowano osłabienie objawów choroby i nie stwierdzono działań niepożądanych leku. Antagoniści wapnia mogą optymalizować rozszerzanie się wcześniej powstałego krążenia obocznego [13]. Mogą być także skuteczne w łagodzeniu trudnych w leczeniu bólów głowy oraz migreny, które są częste u chorych z MMD [14]. Stosowanie preparatów leków wykorzystywanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego znajduje zastosowanie przede wszystkim u chorych z chorobą moyamoya i nadciśnieniem tętniczym, aby zapobiec wystąpieniu zarówno krwotocznych, jak i niedokrwienych powikłań choroby. Wśród najczęściej

stosowanych grup leków można wymienić inhibitory enzymu konwertującego, blokery receptora angiotensyny, antagonistów wapnia, czy też diuretyki. Jak dotychczas nie wykazano jednoznacznych korzyści stosowania leków antyhipertensyjnych u pacjentów z chorobą moyamoya bez nadciśnienia tętniczego.

Hong i wsp. przeprowadzili badanie, w którym wykazano, że połączenie leczenia chirurgicznego — techniki wielokrotnych otworów trepanacyjnych (MBH, *multiple burr holes*) — z terapią farmakologiczną w postaci dożylnego podania erytropoetyny (EPO) u chorych z MMD z ciężkim przebiegiem neurologicznym jest skutecznym i bezpiecznym sposobem leczenia w tej grupie pacjentów [15]. Warto jednak wspomnieć, że nie każde eksperymentalne leczenie przeprowadzane u chorych z MMD zakończyło się sukcesem. Przykładowo, badano neuroprotektoryjne działanie sewofluranu na pooperacyjną hiperperfuzję mózgową u pacjentów po zabiegu metodą STA-MCA, lek ten jednak niestety okazał się nieskuteczny w tym zakresie [16].

Obecnie prowadzone są kolejne badania nad działaniem leków z różnych grup u osób ze zdiagnozowaną MMD. Przykładem może być analiza oceniająca wpływ rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny (rHuEPO, *recombinant human erythropoietin*) na neowaskularyzację u dzieci z MMD. W badaniu tym rHuEPO jest podawana w okresie okołoperacyjnym przy pierwszej operacji rewaskularyzacji naczyń. Ocena wyników uwzględnia ocenę obszaru ukrwienia MCA za pomocą angiografii mózgowej po 3–6 miesiącach od zabiegu rewaskularyzacji [17]. Kolejnym badaniem, o którym warto wspomnieć, jest próba realizowana w dwóch ośrodkach neurochirurgicznych w Pekinie w celu wykazania, że pooperacyjne dożylne podanie DL-3-n-butylotfalu (NBP) może złagodzić okołoperacyjne deficyty neurologiczne i poprawić wyniki neurologiczne po rewaskularyzacji zespolenia tętnic zewnętrznych oraz wewnętrznych (EC-IC, *extracranial-intracranial arterial bypass*) u chorych z MMD z grupy wysokiego ryzyka udarów niedokrwiennych. Wyniki tego badania poznamy prawdopodobnie na początku 2023 roku [18].

Leczenie chirurgiczne

Obecnie podstawą leczenia MMD jest rewaskularyzacja chirurgiczna. Cele leczenia chirurgicznego w MMD obejmują poprawę przepływu krwi w mózgu, zmniejszenie obszarów niedokrwiennych tkanki mózgowej oraz zapobieganie wystąpieniu w przyszłości udaru mózgu [19]. Chirurgiczne metody rewaskularyzacji stosowane w leczeniu MMD obejmują techniki bezpośrednie, pośrednie oraz metody łączące techniki bezpośrednie z pośrednimi. Do metod bezpośrednich zaliczamy zespolenia: tętnicy skroniowej powierzchownej z tętnicą środkową mózgu (STA-MCA, *superficial temporal artery to middle cerebral artery*), tętnicy skroniowej powierzchownej z tętnicą przednią mózgu (STA-ACA, *superficial temporal artery–anterior cerebral artery*) i tętnicy potylicznej z tętnicą tylną mózgu (OA-PCA, *occipital artery–posterior cerebral artery*). Do pośrednich metod chirurgicznych stosowanych w leczeniu MMD należą m.in.: EMS (*ence-*

phalo-myo-synangiosis), EMAS (*encephalo-myo-arterio-synangiosis*), EDAS, EDAMS (*encephalo-duro-arterio-myo-synangiosis*), MBR (*multiple burr hole*).

Metody bezpośrednie zapewniają natychmiastową rewaskularyzację, co stanowi przewagę nad pośrednimi technikami rewaskularyzacji, po których zastosowaniu potrzeba czasu na wytworzenie krążenia obocznego [19]. Z drugiej strony jednak metody bezpośrednie cechują się większym ryzykiem niedokrwienia okołozabiegowego, zarówno odwracalnego, jak i trwałego, a także krwotoku śródmózgowego [20]. Dodatkowo, częstym powikłaniem zabiegów z wykorzystaniem technik bezpośrednich jest wystąpienie przemijającej hiperperfuzji. Z tego powodu metody pośrednie są bezpieczniejsze i lepiej się sprawdzają u pacjentów obciążonych chorobami współistniejącymi, a także w przypadkach bardzo małej średnicy jednej z tętnic przeznaczonych do wytworzenia połączenia [20, 21]. Stosowanie metod pośrednich sugerowane jest również u dzieci, z powodu postępującej okluzji MCA i jej małego rozmiaru, co utrudnia zastosowanie bypassów STA-MCA [21]. Rewaskularyzacja bezpośrednia u dzieci wiąże się też z wysokim ryzykiem wystąpienia TIA i udaru [22]. Stwierdzenie, która z dostępnych metod leczenia chirurgicznego jest najwłaściwsza, w dalszym ciągu podlega wielu dyskusjom [19, 23].

Metody bezpośrednie

Techniki bezpośrednie w leczeniu MMD stosuje się w celu poprawy przepływu krwi w zwężonych naczyniach mózgu. Ich wykonanie opiera się na zespoleniu ze sobą dwóch tętnic.

Technika STA-MCA

Jedną z metod leczenia choroby moyamoya jest bezpośrednie pomostowanie tętnicy skroniowej powierzchownej do tętnicy środkowej mózgu — STA-MCA. Technika ta została wprowadzona przez Yasargila w późnych latach 60. XX wieku [24, 25] i od tego czasu jest powszechnie stosowana w neurochirurgii [26]. Zabieg zespolenia obu wymienionych tętnic pozwala na zwiększenie przepływu krwi w obszarach objętych niedokrwieniem z powodu obecności zwężonych, niedrożnych naczyń. Metoda ta jest wykorzystywana w leczeniu MMD, ale i również w niektórych operacjach tętniaków, w przypadku urazów tętnicy środkowej mózgu podczas operacji czy też guzów podstawy czaszki [25, 26]. Przed wykonaniem zabiegu STA-MCA sugeruje się włączenie leków zmniejszających krzepnięcie w celu uniknięcia powikłań zakrzepowych [25]. Według propozycji niektórych autorów na 10 dni przed zabiegiem sugeruje się włączenie kwasu acetylosalicylowego w dawce 75 mg/d., a następnie stosowanie go w dawce 300 mg/d. przez tydzień po operacji. W trakcie zabiegu do obu zespolanych naczyń podaje się heparynę niefrakcjonowaną w średniej dawce 2000–3000 j. Przeciwwskazaniem do leczenia farmakologicznego przy użyciu leków przeciwkrzepliwych może być podejrzenie pęknięcia dużego tętniaka [25, 26]. Przed zabiegiem należy u chorego dokonać pomiaru ciśnienia tętniczego oraz oznaczyć stężenie dwutlenku węgla we krwi, gdyż

prawidłowa wartość obu tych parametrów zagwarantuje mniejsze ryzyko powikłań okołoperacyjnych [27].

Wykonanie operacji z zastosowaniem techniki STA-MCA zależy od decyzji chirurga przeprowadzającego zabieg, jak również od charakterystyki przypadku klinicznego. Procedura ta może być wykonana w postaci pojedynczego bezpośredniego zespolenia tętnicy skroniowej powierzchownej z gałęzią tętnicy środkowej mózgu lub też może wymagać wykorzystania przeszczepu żylnego do wykonania pomostu i zespolenia dwustopniowego, jeśli długość STA jest zbyt mała [26]. W celu zapewnienia jak największego bezpieczeństwa zabiegu sugeruje się dokonanie oceny mózgowego przepływu krwi (CBF, *cerebral blood flow*) [25, 28] oraz mózgowej objętości krwi (CBV, *cerebral blood volume*) [29]. Tętnica skroniowa powierzchowna dzieli się na dwie gałęzie: czołową oraz ciemieniową. Jako dawcę najczęściej wybiera się zwykle gałąź ciemieniową. W sytuacji, kiedy gałąź ciemieniowa jest hipoplastyczna, alternatywną opcję stanowi gałąź przednia. Biorcą w zespoleniu STA-MCA jest wychodząca ze szczeliny Sylwiusza dystalna gałąź M4 tętnicy mózgowej środkowej [27]. Znakowanie skóry wzdłuż przednich oraz ciemieniowych odgałęzień tętnicy skroniowej powierzchownej odbywa się pod kontrolą sondy dopplerowskiej [25]. Następnie pod mikroskopem wykonuje się 8-centymetrowe, proste, powierzchowne nacięcie skóry wzdłuż przebiegu STA na poziomie kości jarzmowej. W kolejnym etapie odpreparowuje się naczynie STA oraz wykonuje kraniotomię (ok. 4 cm), a następnie pod mikroskopem, powyżej pajęczynówki, zostaje odpreparowana gałąź M4. W dalszym etapie za pomocą specjalnych klipsów zamyka się proksymalną część STA i gałąź M4. Za pomocą skalpela nacina się liniowo tętnicę M4, a następnie naczynie przepłukuje się solą fizjologiczną z roztworem heparyny. Dokonuje się skośnego przecięcia STA, a następnie oba jego brzożki przyszywa się do odpowiednich końców arteriotomii naczynia biorczego. Poszczególne szwy zakłada się od zewnątrz do wewnątrz STA, a następnie od wewnątrz na zewnątrz MCA. Kąt zespolenia powinien wynosić 45 stopni. Po wykonaniu zespolenia należy usunąć klipsy, najpierw z MCA, a później z STA, oraz sprawdzić drożność rekonstrukcji. W przypadku stwierdzenia okluzji konieczna może być rewizja zespolenia. Wykonane połączenie naczyniowe zostaje luźno zamknięte przez oponę twardą oraz mięsień skroniowy [27].

Badania wskazują, że prawidłowo wykonany zabieg zespolenia STA-MCA wiąże się z istotnym zwiększeniem przepływu krwi w naczyniach przy niskim stopniu powikłań (> 90% powodzeń). Należy jednak pamiętać, że w przypadku tego rodzaju rekonstrukcji istnieje ryzyko hiperperfuzji mózgowej, która może doprowadzić do udaru mózgu w wyniku uszkodzenia niedokrwiennie-reperfuzyjnego, będącego efektem przywrócenia krążenia w ognisku niedokrwienia [25, 26]. Do najczęstszych powikłań po zabiegu STA-MCA należą udar okołoperacyjny oraz niedrożność wykonanego zespolenia. Horiuchi i wsp. proponują w swoim badaniu rewizję wytworzonego zespolenia w sytuacji wystąpienia śródoperacyjnej okluzji naczynia. Ponowne otwarcie wytworzonego zespolenia w celu do-

kładnego zbadania i skontrolowania drożności naczyń, jak również zabieg ponownego zespolenia mogą się jednak wiązać z następstwami pod postacią niedrożności obu zespalanych naczyń [24, 30]. Warto też wspomnieć, że jednym z pooperacyjnych powikłań STA-MCA może być także wytworzenie *de novo* tętniaka [31]. Ważne jest, aby u chorych poddawanych tego rodzaju rekonstrukcji stosować w okresie okołoperacyjnym leki przeciwplatekcyjne oraz utrzymywać prawidłowe ciśnienie tętnicze w trakcie wykonywanego zabiegu, co zmniejsza ryzyko powikłań, a także zapewnia odpowiednią drożność wytworzonego zespolenia [32].

Technika STA-ACA

Procedury chirurgiczne wykonywane u chorych z MMD mają na celu zapobieganie następującym na skutek zmian naczyniowych incydentom niedokrwiennym lub krwotocznym. Zmiany te i przeciwdziałające im zabiegi obejmują głównie obszar zaopatrzenia tętnicy środkowej mózgu. Operacje polegające na bezpośrednim pomostowaniu tętnicy skroniowej powierzchownej z tętnicą przednią mózgu — STA-ACA — w leczeniu MMD należą do rzadkości z uwagi na anastomozy naczyniowe pomiędzy MCA i ACA. Również z tego powodu poprawa ukrwienia obszaru zaopatrywanego przez ACA występuje często po wykonaniu pomostowania STA-MCA [33]. W przypadkach, gdy tego rodzaju połączenia nie są wykształcone w odpowiednim stopniu, po wykonaniu pomostowania STA-MCA wymagane jest wykonanie ponownego zabiegu zespolenia STA-ACA.

Podczas zabiegu pacjent znajduje się w pozycji supinacyjnej, z uniesionym ramieniem oraz głową skierowaną w przeciwnym kierunku pod kątem prostym. Dokonuje się nacięcia skóry głowy wzdłuż tętnicy skroniowej powierzchownej, zarówno jej gałęzi ciemieniowych, jak i skroniowych. Wykonanie zabiegu wymaga uzyskania możliwie najdłuższego przeszczepu z STA (gałęzie czołowe lub ciemieniowe), wykonania kraniotomii (o średnicy ok. 5 cm), zabezpieczenia fragmentu korowej gałęzi ACA (o odpowiednio dużej średnicy) będącego biorcą krwi z STA oraz zespolenia obu tętnic [34, 35].

W badaniu przeprowadzonym przez Iwamę i wsp., w którym wykonano pięć operacji pomostowania STA-ACA, po okresie 3–6 miesięcy u czterech pacjentów stwierdzono satysfakcjonujący przepływ krwi, a tylko u jednej osoby przepływ był niewystarczający. W okresie pooperacyjnym (2,5–8 lat) u żadnego z pacjentów nie doszło do krwawienia wewnątrzczaszkowego [34]. Z kolei w próbie przeprowadzonej przez Kawashimę i wsp., obejmującej siedmiu pacjentów, wyniki angiografii pooperacyjnej określono we wszystkich przypadkach jako satysfakcjonujące. Drożność wykonanych połączeń była zachowana także w okresie pooperacyjnym (9–23 miesięcy; średnio 16,4 miesiąca) [33].

Technika OA-PCA

Statystyki pokazują, że w około 30% przypadków MMD w proces patologiczny włączony zostaje obszar tętnicy tylnej mózgu (PCA), co może prowadzić do nawra-

cających epizodów niedokrwiennych, następujących po poprzedzających zabiegach rewaskularyzacyjnych wykonanych w obszarze przednim krążenia mózgowego. Najczęściej postępujące zmniejszenie przepływu krwi w obszarze PCA występuje u młodszych pacjentów. Obszar zaopatrywany w krew przez PCA odgrywa rolę w tworzeniu krążenia obocznego, którym krew dociera do obszaru zaopatrywanego przez tętnicę przednią mózgu (ACA) [36]. Podczas zabiegu w znieczuleniu ogólnym pacjent znajduje się w pozycji pronacyjnej, z głową umieszczoną na podgłówniku podkowiastym. Wykonane zostaje nacięcie skóry okolicy potylicznej w kształcie litery u, okostna pozostaje na kości. Kilka centymetrów od obszaru nacięcia, pod kontrolą dopplera, dokonuje się pobrania fragmentu tętnicy potylicznej (OA), a następnie wykonuje kraniotomię. Naczynie odpowiednio duże, aby połączyć je z OA, znajduje się z reguły do przodu od wcięcia przedpotylicznego. W celu wykonania połączenia powinno się dobierać naczynia o podobnej średnicy [36, 37].

Połączenie dwóch metod: bezpośredniego zespolenia OA-PCA z rewaskularyzacją pośrednią okazało się skuteczne w niedokrwieniu pooperacyjnym u chorych z MMD, którzy wykazywali objawy niedokrwienia obszarów zaopatrywanych przez ACA i PCA. W przypadku pacjentów opornych na rewaskularyzację pośrednią lub tych, u których występują często przemijające ataki niedokrwienne, zabieg zespolenia OA-PCA jest jedną z możliwości leczenia [36].

Pośrednie techniki rewaskularyzacji

Przy zastosowaniu technik pośrednich rewaskularyzację niedokrwionych obszarów mózgu uzyskuje się w wyniku połączenia dobrze unaczynionych struktur (np. mięśnia skroniowego) z powierzchnią kory mózgowej, co prowadzi do wytworzenia nowych naczyń i ich wrośnięcia do mózgu.

Technika EMS

Pierwszą pośrednią metodą rewaskularyzacji zastosowaną w leczeniu MMD była technika EMS (*encephalo-myo-synangiosis*) opisana przez Karasawę i wsp. w 1975 roku [38]. Jako dawcę wykorzystuje się w niej mięsień skroniowy wraz z jego unaczynieniem, który po częściowym odpreparowaniu, wykonaniu kraniotomii i durotomii jest umieszczany na powierzchni mózgu, a następnie zszywany z brzegami opony twardej i przykrywany płatem kostnym. Dodatkowo w miejscu wejścia mięśnia do czaszki zalecane jest wykonanie małej kraniektomii, po to by zapobiec uciskowi na mięsień i jego obrzękowi z powodu zastoju żylnego [39]. W celu uzyskania skutecznej rewaskularyzacji i zwiększenia przepływu w naczyniach mózgowych w przypadku EMS niezbędne są dwa zjawiska — angiogeneza i arteriogeneza [40]. Angiogeneza pojawia się w ciągu pierwszego tygodnia po zabiegu i polega na formowaniu nowych naczyń w nowo powstałej między mięśniem, a korą mózgową tkance łącznej (tzw. płaszczu włóknistym) [41]. Coraz liczniejsze naczynia zaczynają się formować w sieci, które łączą się z siecią naczyń kory mózgowej. Następnie wtórnie do gradientu ciśnień

między sieciami dochodzi do arteriogenezy [42]. Dzięki dużej powierzchni kontaktu mięśnia z powierzchnią mózgu utworzona sieć naczyniowa jest rozległa i umożliwia poprawę upośledzonej perfuzji mózgowej [40].

W wielu próbach klinicznych udowodniono skuteczność EMS w rewaskularyzacji i poprawie przepływu mózgowego u chorych z MMD [43, 44]. Takeuchi i wsp. wykazali skuteczną rewaskularyzację u 75% pacjentów [43]. Chen i wsp. wykazali w badaniach przedklinicznych na modelu szczurzym, że zwiększenie ekspresji białka miR-126-5p w mięśniu skroniowym stymuluje angiogenezę i może się przyczynić do lepszych efektów rewaskularyzacji po EMS [45].

Pomimo dobrych efektów leczenia za pomocą techniki EMS w wielu badaniach zaobserwowano powikłania, takie jak napady drgawek oraz efekt masy związany z obecnością mięśnia w jamie czaszki [46, 47]. Efekt masy prowadzi do zwiększenia ciśnienia śródczaszkowego i może spowodować miejscową kompresję tkanki mózgowej, która skutkuje przejściowymi zaburzeniami neurologicznymi, co odnotowano w kilku opracowaniach [48, 49]. Ponadto odnotowuje się przypadki obrzęku mięśnia skroniowego, a w jego następstwie udaru niedokrwionego [39]. U chorych z MMD mózg jest szczególnie wrażliwy na ucisk, zatem nawet niewielki obrzęk przeszczepionego mięśnia może spowodować miejscowe niedokrwienie. W celu redukcji objętości mięśnia Machida i wsp. zastosowali technikę strzałkowego przecięcia mięśnia skroniowego (SS, *sagittal splitting*), co pozwoliło na obniżenie częstości wystąpienia jego obrzęku [39]. Qin i wsp. zaobserwowali również przesunięcie płata kostnego, prawdopodobnie także wynikające z nadciśnienia śródczaszkowego spowodowanego obrzękiem mięśnia [50]. Co więcej, odnotowano przypadek wystąpienia krwiaka wewnątrzczaszkowego po EMS, którego przyczyną może być rozwijanie się nowych naczyń, wyjątkowo delikatnych i wrażliwych na nawet niewielkie urazy głowy [51]. Obecnie technikę EMS coraz częściej łączy się z innymi metodami chirurgicznymi i rzadko stosuje jako samodzielną metodę leczenia.

Technika EMAS

Technikę EMAS (*encephalo-myo-arterio-synangiosis*) po raz pierwszy opisali Matsushima i wsp. w 1989 roku [52]. W metodzie EMAS najczęściej wykorzystuje się mięsień czołowy wraz z czepecem ścięgnistym lub mięsień skroniowy, a także przednią bądź tylną gałąź STA [52, 53]. Po wypreparowaniu fragmentu mięśnia i gałęzi STA mięsień się przecina i między powstałymi płatkami przeprowadza się tętnicę. Następnie, po wykonaniu kraniotomii i durotomii, a także po nacięciu pajęczynówki, gałąź STA przyszywa się bezpośrednio do opony miękkiej. Natomiast mięsień, po zapewnieniu kontaktu z korą mózgową, zszywa się z oponą twardą, tak jak w metodzie EMS [52, 53]. Na podstawie angiografii pooperacyjnych wykonywanych w 25. miesiącu po zabiegu Matsushima i wsp. zaobserwowali utworzenie krążenia obocznego po zastosowaniu techniki EMAS w 88% przypadków [54]. Podobne rezultaty zostały uzyskane w innym badaniu [53]. Griessenauer i wsp. stosując powyższą metodę, od-

notowali powikłania neurologiczne u 28,6% pacjentów [53], a w badaniu Kennedy'ego i wsp. 11% chorych doznało powikłań nieneurologicznych, takich jak zakażenie pooperacyjne czy przepuklina oponowa rzekoma [55].

Technika EDAS

Technika EDAS (*encephalo-duro-arterio-synangiosis*) jest najczęściej wykorzystywaną pośrednią metodą neowaskularyzacji. Stosuje się ją zarówno jako samodzielną technikę, jak i w połączeniu z innymi metodami pośrednimi lub bezpośrednimi. Jest to również główna metoda pośrednia stosowana w leczeniu MMD u dzieci [46]. Po wypreparowaniu STA i odsunięciu mięśnia skroniowego wykonuje się kraniotomię i durotomię. Opona twarda przecinana jest liniowo, wzdłuż przebiegu STA. Następnie tętnicę zszywa się z brzegami opony twardej, a płat kostny przywraca ostrożnie na miejsce, tak aby nie wywołać ucisku na tętnicę.

Skuteczność EDAS w leczeniu objawowym MMD została potwierdzona w wielu badaniach klinicznych [56–59]. Ponadto metoda ta pozwala na szybsze i skuteczniejsze uzyskanie neowaskularyzacji w porównaniu z techniką EMS czy EDAMS. Zastosowanie EDAS zmniejsza też ryzyko rozwoju tętniaków wewnątrzczaszkowych u chorych na MMD [59].

Technika EDAMS

Technika EDAMS (*encephalo-duro-arterio-myo-synangiosis*) jest pośrednią techniką rewaskularyzacji, stanowiącą połączenie technik EMS i EDAS. Jako źródło nowego unaczynienia mózgu wykorzystuje ona nie tylko STA, ale także tętnicę skroniową głęboką (DTA, *deep temporal artery*) unaczyniającą mięsień skroniowy oraz tętnicę oponową środkową (MMA, *middle meningeal artery*) [28].

Zabieg z zastosowaniem EDAMS rozpoczyna się od odpreparowania obu gałęzi STA oraz mięśnia skroniowego z podziałem na płaty przedni i tylny. Po kraniotomii wykonuje się durotomię do przodu (nacięcie czołowe) i do tyłu (nacięcie skroniowo-ciemieniowe) od przebiegu MMA i równoległe do niego. Gałąź czołową STA zszywa się z brzegami nacięcia czołowego opony twardej, natomiast gałąź ciemieniową STA — z brzegami nacięcia skroniowo-ciemieniowego, po jego wcześniejszym zawinięciu do przestrzeni podtwardówkowej. Następnie płaty przedni i tylny mięśnia skroniowego zszywane są z oponą twardą w odpowiednich regionach [60]. Aby zapobiec powikłaniom związanym z efektem masy indukowanym przez mięsień, można zastosować takie same środki jak w przypadku metody EMS. Modyfikacja tej metody, wprowadzona przez Ozgura i wsp. [61], obejmuje całkowite wycięcie płatów opony twardej otaczającej MMA oraz nacięcie pajęczynówki i opony miękkiej w odpowiednich miejscach w celu zapewnienia bezpośredniego kontaktu unaczynionych struktur z korą mózgową.

Hazra i Ghosh opisali przypadek wystąpienia udaru niedokrwiennego po EDAMS. Aby zapobiec tego rodzaju powikłaniom, autorzy zalecają utrzymywanie normowolemii i prawidłowego ciśnienia tętniczego [62]. Podobnie

jak przy zastosowaniu innych metod pośrednich, również po EDAMS odnotowano przypadek wystąpienia krwaka wewnątrzczaszkowego. Jest to prawdopodobnie spowodowane zwiększonym ryzykiem powstawania krwaków wewnątrzczaszkowych u pacjentów po przebytym zabiegu rewaskularyzacji pośredniej z powodu delikatności nowo rozwijających się po EDAMS naczyń, które mogą zostać uszkodzone nawet przez niewielki uraz głowy. Ryzyko rozwoju krwaka może dodatkowo zwiększać podawanie leków przeciwkrzepliwych [53].

Technika MBH

W 1986 roku Endo i wsp. opisali po raz pierwszy technikę wielokrotnych otworów trepanacyjnych (MBH) [63]. Polega ona na wywierceniu wielu otworów trepanacyjnych w obrębie okostnej po jednej lub po obu stronach czaszki. Okostna nad każdym otworem nacinana jest w kształcie trójkąta. Po wykonaniu małych durotomii oraz nacięciu pajęczynówki i opony miękkiej w każdym z otworów fragment okostnej umieszcza się na powierzchni kory mózgowej. Po 12 miesiącach od zabiegu w angiografii stwierdzono skuteczne wytworzenie w obrębie otworów nowych naczyń, pochodzących z gałęzi tętnicy szyjnej zewnętrznej. Dużą zaletą tej techniki jest możliwość jej zastosowania w dowolnym miejscu czaszki. Metoda ta jest jedną z najprostszych technik rewaskularyzacji i może być łatwo łączona z innymi metodami. Częstym powikłaniem jest jednak wyciek i gromadzenie się w przestrzeni podskórnej płynu mózgowo-rdzeniowego [64].

Łączone techniki rewaskularyzacji

Wyniki ostatnich badań dotyczących chirurgicznego leczenia MMD coraz częściej wskazują na przewagę łączonych technik pomostowania tętniczego (m.in. porównując metodę bezpośrednią pomostowania STA-MCA z metodą łączoną STA-MCA z EDS oraz STA-MCA z EDAS) [65]. W tym miejscu należy jednak podkreślić, że ostateczna ocena efektu tego rodzaju postępowania wymaga dalszych badań.

Technika STA-ACA umożliwia wzrost przepływu krwi w naczyniach mózgowych w krótkim czasie od wykonanego zabiegu [66]. Mniejszy opór naczyniowy w obszarze MCA może ułatwiać napływ krwi tętniczej w okolicy przeszczepu naczyniowego. Takie obserwacje wskazują, że to właśnie techniki bezpośredniej rewaskularyzacji stanowią optymalne działanie pozwalające na szybkie zwiększenie przepływu krwi w zwężonych naczyniach. Z drugiej strony badania wskazują, że bardziej zrównoważoną i trwałą rewaskularyzację zapewniają pośrednie techniki operacji [67]. Zhao i wsp. jako najbardziej odpowiednią metodę leczenia chirurgicznego chorych z MMD proponują właśnie technikę łączoną pomostowania, czyli połączenie metod pośrednich z bezpośrednimi w celu uzyskania w jak najkrótszym czasie zwiększonego przepływu krwi przy jednoczesnym zachowaniu korzyści wynikających z technik pośrednich w postaci efektywnej, równomiernej i trwałej rewaskularyzacji w bardziej odległej perspektywie czasowej [67]. Istotną obserwacją jest fakt, że wśród pacjentów, u których wystąpiła krwo-

toczna odmiana MMD, łączona technika pomostowania nie wykazuje jednak konkretnej przewagi nad techniką bezpośrednią w aspekcie efektu rewaskularyzacyjnego oraz prewencji udarów krwotocznych [65, 68].

Kazumata i wsp. przeanalizowali 35 badań, w których opublikowano wyniki 2032 operacji wykonanych techniką bezpośrednią oraz 4171 pośrednich procedur rewaskularyzacyjnych. W badanych populacjach u części chorych obserwowano skutki uboczne przeprowadzonych rewaskularyzacji w postaci udarów, których częstość kształtowała się na poziomie 5,4% w grupie osób leczonych przy użyciu techniki bezpośredniej/łączonej oraz 5,5% w grupie osób operowanych przy użyciu techniki pośredniej. Nawracające udary występowały u 3,5% pacjentów w grupie poddanej pomostowaniu techniką bezpośrednią/łączoną i u 11,2% pacjentów poddanych zabiegowi metodą pośrednią (okres obserwacji do 4 lat po zabiegu). Dane te mogą sugerować wyższość techniki bezpośredniej/łączonej w tym zakresie nad wykonywaniem zabiegów jedynie metodą pośrednią [69]. Liu i Steinberg uzyskali zadowalające wyniki rewaskularyzacji przy zastosowaniu pomostowania metodą łączoną. Pozwoliło to na szybkie wyrównanie deficytu w krążeniu mózgowym; jednocześnie metoda ta wykazała przewagę nad techniką bezpośrednią, polegającą na obecności pośrednich połączeń naczyniowych rozwijających się w późniejszym czasie dzięki użyciu metody pośredniej [65]. W innym badaniu, dotyczącym wykorzystania techniki pomostowania STA-MCA, EDAS, EDAMS i metod łączonych, uwzględniono 56 pacjentów pediatrycznych oraz 15 dorosłych. U osób dorosłych wykazano podobne — niskie — ryzyko incydentów niedokrwiennych w przypadku każdej z wymienionych technik [70].

Inne badanie, w którym analizowano wyniki operacji wykonywanych metodą łączoną, objęło grupę 16 dorosłych i siedmiu pacjentów pediatrycznych. Dwoje dzieci doświadczyło niewielkich epizodów TIA, natomiast żaden z pacjentów dorosłych nie miał podobnych dolegliwości. Autorzy tej pracy zaobserwowali tworzenie się efektywnego krążenia obocznego u osób leczonych metodą bezpośrednią. Wśród pacjentów pediatrycznych wyższą skuteczność wykazała pośrednia technika pomostowania [71].

Metaanaliza, którą przeprowadzili Qian i wsp., obejmowała badania skuteczności leczenia chirurgicznego MMD w prewencji wtórnych nawracających mózgowych incydentów naczyniowych oraz dane na temat powikłań okołoperacyjnych. Materiał do analizy stanowiło 1071 zabiegów wykonanych w ramach 11 badań (646 zabiegów metodami bezpośrednimi/łączonymi oraz 425 zabiegów pomostowania metodą pośrednią). Pomędzy obiema badanymi grupami nie stwierdzono znaczących różnic [72].

Mimo opisywanych w wielu pracach korzystnych efektów zabiegów łączonych w ocenie ich skuteczności należy uwzględnić również doniesienia odnoszące się do ewentualnych powikłań tego rodzaju leczenia. Zhao i wsp. oceniając potencjalne powikłania w okresie dwutygodniowej obserwacji pooperacyjnej, opisali występowanie potencjalnie negatywnych skutków wykonywanych zabiegów

u 16 spośród 64 pacjentów (25%). U 14,1% pacjentów wystąpiły hiperperfuzja lub TIA, czterech (6,25%) pacjentów doznało udaru, u jednej (1,56%) osoby wystąpił lekki krwotok w okolicy tożstronnych zwojów podstawy [67].

Podsumowując, należy stwierdzić, że obecnie nie jest znana jedna, najlepsza metoda leczenia operacyjnego chorych z MMD. W dalszym ciągu analizowane są i opisywane zarówno korzyści, jak i potencjalnie negatywne następstwa stosowania bezpośrednich i pośrednich technik rewaskularyzacji. Aby uzyskać ostateczną odpowiedź, która z przedstawianych metod jest najlepsza, należy przeprowadzić odpowiednie badania kliniczne z randomizacją.

Zaburzenia gojenia się rany jako powikłanie po rewaskularyzacji chirurgicznej

Z powodu upośledzenia unaczynienia skalpu chirurgiczne techniki rewaskularyzacji mogą utrudniać prawidłowe gojenie się rany pooperacyjnej. Częstość występowania takiego powikłania wynosi 0,7–31,7% [73–77]. Dodatkowymi czynnikami ryzyka są cukrzyca, stosowanie połączenia dwóch metod bezpośrednich, metod łączonych (STA-MCA + EDAMS), a także połączenia dwóch metod pośrednich [75]. Metaanaliza, którą przeprowadzili Acker i wsp. [78], nie wykazała istotnego związku między zastosowaną techniką rewaskularyzacji a problemami z gojeniem się rany pooperacyjnej. Aby zapobiec tego rodzaju powikłaniom, proponuje się zabiegi endoskopowe [72], technikę preparowania STA *in-to-out* mającą zapobiec infekcji rany [74] czy też niecałkowite cięcie w kształcie litery Y [79], gdyż cięcie całkowite wiąże się z wyższą częstością wystąpienia zaburzeń gojenia się rany [77].

Wnioski

Podstawą leczenia MMD jest chirurgiczna rewaskularyzacja naczyń, mająca na celu przywrócenie prawidłowego krążenia mózgowego oraz zmniejszenie częstości występowania objawów klinicznych. Mimo że każdy zabieg chirurgiczny wiąże się z pewnym ryzykiem powikłań okołoperacyjnych, liczne badania wykazały, że leczenie interwencyjne chorych z MMD może się wiązać z niskim ryzykiem powikłań. Należy też zwrócić uwagę na fakt, że pośrednie metody rewaskularyzacji są bezpieczniejszym i łatwiejszym w przeprowadzeniu sposobem leczenia niż metody bezpośrednie, zwłaszcza u pacjentów młodszych oraz u pacjentów z chorobami współistniejącymi. Metody bezpośrednie, pomimo większego ryzyka powikłań w postaci udaru czy przemijającej hiperperfuzji mózgowej, cechują się natychmiastowym przywróceniem prawidłowego przepływu krwi w zwężonych naczyniach. Ostatnio zauważa się wyraźną przewagę stosowania metod łączonych — bezpośrednich i pośrednich, na co wskazują liczne badania. Należy jednak podkreślić, że w tej chwili nie ma żadnej metody leczenia, która hamowałaby lub odwracała progresję MMD. Nadal trwają badania nad poprawą wyników leczenia farmakologicznego i chirurgicznego w tej populacji chorych.

Konflikt interesów

Nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Takeuchi K, Shimizu K. Hypoplasia of the bilateral internal carotid arteries. *Brain Nerve*. 1957; 9: 37–43.
2. Guey S, Tournier-Lasserre E, Hervé D, et al. Moyamoya disease and syndromes: from genetics to clinical management. *Appl Clin Genet*. 2015; 8: 49–68, doi: [10.2147/TACG.S42772](https://doi.org/10.2147/TACG.S42772), indexed in Pubmed: [25733922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25733922/).
3. Shang S, Zhou Da, Ya J, et al. Progress in moyamoya disease. *Neurosurg Rev*. 2020; 43(2): 371–382, doi: [10.1007/s10143-018-0994-5](https://doi.org/10.1007/s10143-018-0994-5), indexed in Pubmed: [29911252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29911252/).
4. Piao J, Wu W, Yang Z, et al. Research progress of Moyamoya disease in children. *Int J Med Sci*. 2015; 12(7): 566–575, doi: [10.7150/ijms.11719](https://doi.org/10.7150/ijms.11719), indexed in Pubmed: [26180513](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26180513/).
5. Zhao WG, Luo Q, Jia JB, et al. Cerebral hyperperfusion syndrome after revascularization surgery in patients with moyamoya disease. *Br J Neurosurg*. 2013; 27(3): 321–325, doi: [10.3109/02688697.2012.757294](https://doi.org/10.3109/02688697.2012.757294), indexed in Pubmed: [23461748](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23461748/).
6. Kim JS. Moyamoya disease: epidemiology, clinical features, and diagnosis. *J Stroke*. 2016; 18(1): 2–11, doi: [10.5853/jos.2015.01627](https://doi.org/10.5853/jos.2015.01627), indexed in Pubmed: [26846755](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26846755/).
7. Bang OhY, Chung JW, Kim DH, et al. Moyamoya disease and spectrums of RNF213 vasculopathy. *Transl Stroke Res*. 2020; 11(4): 580–589, doi: [10.1007/s12975-019-00743-6](https://doi.org/10.1007/s12975-019-00743-6), indexed in Pubmed: [31650369](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31650369/).
8. Huang S, Guo ZN, Shi M, et al. Etiology and pathogenesis of Moyamoya disease: An update on disease prevalence. *Int J Stroke*. 2017; 12(3): 246–253, doi: [10.1177/1747493017694393](https://doi.org/10.1177/1747493017694393), indexed in Pubmed: [28381201](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28381201/).
9. Zhang W, Wang X, Wang Z, et al. Effectiveness of superficial temporal artery-to-middle cerebral artery anastomosis in treating Moyamoya disease by reducing endothelial progenitor cells. *World Neurosurg*. 2016; 93: 365–370, doi: [10.1016/j.wneu.2016.06.063](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.06.063), indexed in Pubmed: [27350298](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27350298/).
10. Onozuka D, Hagihara A, Nishimura K, et al. Prehospital antiplatelet use and functional status on admission of patients with non-hemorrhagic moyamoya disease: a nationwide retrospective cohort study (J-ASPECT study). *BMJ Open*. 2016; 6(3): e009942, doi: [10.1136/bmjopen-2015-009942](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009942), indexed in Pubmed: [27008684](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27008684/).
11. Brinjikji W, Mossa-Basha M, Huston J, et al. Intracranial vessel wall imaging for evaluation of steno-occlusive diseases and intracranial aneurysms. *J Neuroradiol*. 2017; 44(2): 123–134, doi: [10.1016/j.neurad.2016.10.003](https://doi.org/10.1016/j.neurad.2016.10.003), indexed in Pubmed: [27836652](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27836652/).
12. Rashad S, Fujimura M, Niizuma K, et al. Long-term follow-up of pediatric moyamoya disease treated by combined direct-indirect revascularization surgery: single institute experience with surgical and perioperative management. *Neurosurg Rev*. 2016; 39(4): 615–623, doi: [10.1007/s10143-016-0734-7](https://doi.org/10.1007/s10143-016-0734-7), indexed in Pubmed: [27180559](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27180559/).
13. Hosain SA, Hughes JT, Forem SL, et al. Use of a calcium channel blocker (nicardipine HCl) in the treatment of childhood moyamoya disease. *J Child Neurol*. 1994; 9(4): 378–380, doi: [10.1177/088307389400900407](https://doi.org/10.1177/088307389400900407), indexed in Pubmed: [7822727](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7822727/).
14. Dudek D, Orłowska A, Homa J, et al. Moyamoya disease and moyamoya syndrome in children – case reports and a literature review. *Pol J Radiol*. 2014; 79: 56–60, doi: [10.12659/PJR.890562](https://doi.org/10.12659/PJR.890562).
15. Hong JiM, Lee SJ, Lee JS, et al. Feasibility of multiple burr hole with erythropoietin in acute moyamoya patients. *Stroke*. 2018; 49(5): 1290–1295, doi: [10.1161/STROKEAHA.117.020566](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.020566), indexed in Pubmed: [29626135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29626135/).
16. Yoon HK, Oh H, Lee HC, et al. Effect of Sevoflurane postconditioning on the incidence of symptomatic cerebral hyperperfusion after revascularization surgery in adult patients with Moyamoya disease. *World Neurosurg*. 2020; 134: e991–e99e1000, doi: [10.1016/j.wneu.2019.11.055](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.11.055), indexed in Pubmed: [31734419](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31734419/).
17. Kim JT. Effect of recombinant human EPO on the postoperative neurologic outcome in pediatric moyamoya patients. *ClinicalTrials.gov Online Early* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03882060?cond=Moya+Moya+Disease&draw=2> (dostęp: 18.05.2021).
18. Zhao yN. in patients with moyamoya disease of high risk for ischemic cerebrovascular events (NICE-MMD), *ClinicalTrials.gov Online Early* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04205578?cond=moyamoya&draw=3&rank=22> (dostęp: 19.12.2019).
19. Ravindran K, Wellons JC, Dewan MC. Surgical outcomes for pediatric moyamoya: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg Pediatr*. 2019 [Epub ahead of print]: 1–10, doi: [10.3171/2019.6.PEDS19241](https://doi.org/10.3171/2019.6.PEDS19241), indexed in Pubmed: [31518973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31518973/).
20. Baaj AA, Agazzi S, Sayed ZA, et al. Surgical management of moyamoya disease: a review. *Neurosurg Focus*. 2009; 26(4): E7, doi: [10.3171/2009.01.FOCUS08293](https://doi.org/10.3171/2009.01.FOCUS08293), indexed in Pubmed: [19335133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19335133/).
21. Starke RM, Komotar RJ, Connolly ES. Optimal surgical treatment for moyamoya disease in adults: direct versus indirect bypass. *Neurosurg Focus*. 2009; 26(4): E8, doi: [10.3171/2009.01.FOCUS08309](https://doi.org/10.3171/2009.01.FOCUS08309), indexed in Pubmed: [19335134](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19335134/).
22. Hayashi T, Shirane R, Fujimura M, et al. Postoperative neurological deterioration in pediatric moyamoya disease: watershed shift and hyperperfusion. *J Neurosurg Pediatr*. 2010; 6(1): 73–81, doi: [10.3171/2010.4.PEDS09478](https://doi.org/10.3171/2010.4.PEDS09478), indexed in Pubmed: [20593991](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20593991/).
23. Jeon JP, Kim JE, Cho WS, et al. Meta-analysis of the surgical outcomes of symptomatic moyamoya disease in adults. *J Neurosurg*. 2018; 128(3): 793–799, doi: [10.3171/2016.11.JNS161688](https://doi.org/10.3171/2016.11.JNS161688), indexed in Pubmed: [28474994](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28474994/).
24. Wessels L, Hecht N, Vajkoczy P. Bypass in neurosurgery-indications and techniques. *Neurosurg Rev*. 2019; 42(2): 389–393, doi: [10.1007/s10143-018-0966-9](https://doi.org/10.1007/s10143-018-0966-9), indexed in Pubmed: [29536207](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29536207/).
25. Thines L, Durand A, Penchet G, et al. Microsurgical neurovascular anastomosis: the example of superficial temporal artery to middle cerebral artery bypass. Technical principles. *Neurochirurgie*. 2014; 60(4): 158–164, doi: [10.1016/j.neuchi.2014.03.004](https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2014.03.004), indexed in Pubmed: [24856046](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24856046/).
26. Cheikh A, Yasuhiro Y, Kasinathan S, et al. Superficial temporal artery: middle cerebral artery bypass, our series of 20 cases, surgical technique and indications with illustrative cases. *Asian J Neurosurg*. 2019; 14(3): 670–677, doi: [10.4103/ajns.AJNS_220_18](https://doi.org/10.4103/ajns.AJNS_220_18), indexed in Pubmed: [31497083](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31497083/).
27. Gross BA, Du R. STA-MCA bypass. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012; 154(8): 1463–1467, doi: [10.1007/s00701-012-1412-3](https://doi.org/10.1007/s00701-012-1412-3), indexed in Pubmed: [22688612](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22688612/).
28. Wang D, Zhu F, Fung KaM, et al. Predicting cerebral hyperperfusion syndrome following superficial temporal artery to middle cerebral artery bypass based on intraoperative perfusion-weighted magnetic resonance imaging. *Sci Rep*. 2015; 5: 14140, doi: [10.1038/srep14140](https://doi.org/10.1038/srep14140), indexed in Pubmed: [26365751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26365751/).
29. Ma Y, Yang F, Jiao L, et al. Superficial temporal artery-middle cerebral artery bypass surgery for refractory symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis. *World Neurosurg*. 2017; 104: 74–81, doi: [10.1016/j.wneu.2017.04.057](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.04.057), indexed in Pubmed: [28434956](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28434956/).
30. Horiuchi T, Tsutsumi K, Hasegawa T, et al. Rescue revision techniques for end-to-side anastomosis: Technical note. *Surg Neurol Int*. 2014; 5: 94, doi: [10.4103/2152-7806.134522](https://doi.org/10.4103/2152-7806.134522), indexed in Pubmed: [25024894](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25024894/).
31. Millesi M, Wang WT, Herta J, et al. De novo aneurysm formation at the anastomosis site incidentally detected 2 years after single-barrel STA-MCA bypass surgery: case report and review of the literature. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2015; 76(4): 323–327, doi: [10.1055/s-0034-1376189](https://doi.org/10.1055/s-0034-1376189), indexed in Pubmed: [25915494](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25915494/).

32. Matano F, Murai Y, Tateyama K, et al. Perioperative complications of superficial temporal artery to middle cerebral artery bypass for the treatment of complex middle cerebral artery aneurysms. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013; 115(6): 718–724, doi: [10.1016/j.clineuro.2012.08.007](https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.08.007), indexed in Pubmed: [22921036](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22921036/).
33. Kawashima A, Kawamata T, Yamaguchi K, et al. Successful superficial temporal artery-anterior cerebral artery direct bypass using a long graft for moyamoya disease: technical note. *Neurosurgery.* 2010; 67(3 Suppl Operative): ons145–9; discussion ons149, doi: [10.1227/01.NEU.0000382975.86267.40](https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000382975.86267.40), indexed in Pubmed: [20679935](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20679935/).
34. Iwama T, Hashimoto N, Miyake H, et al. Superficial temporal artery to anterior cerebral artery direct anastomosis in patients with moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 1997; 99 Suppl 2(5): S134–S136, doi: [10.1016/s0303-8467\(97\)00074-7](https://doi.org/10.1016/s0303-8467(97)00074-7), indexed in Pubmed: [9409423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9409423/).
35. Egashira Y, Yoshimura S, Enomoto Y, et al. Single-stage direct revascularization for bilateral anterior cerebral artery regions in pediatric moyamoya disease: a technical note. *World Neurosurg.* 2018; 118: 324–328, doi: [10.1016/j.wneu.2018.07.081](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.07.081), indexed in Pubmed: [30031181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30031181/).
36. Hayashi T, Shirane R, Tominaga T. Additional surgery for postoperative ischemic symptoms in patients with moyamoya disease: the effectiveness of occipital artery-posterior cerebral artery bypass with an indirect procedure: technical case report. *Neurosurgery.* 2009; 64(1): E195–6; discussion E196, doi: [10.1227/01.NEU.0000336311.60660.26](https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000336311.60660.26), indexed in Pubmed: [19145147](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19145147/).
37. Kimiwada T, Hayashi T, Shirane R, et al. Posterior cerebral artery stenosis and posterior circulation revascularization surgery in pediatric patients with moyamoya disease. *J Neurosurg Pediatr.* 2018; 21(6): 632–638, doi: [10.3171/2018.1.PEDS17367](https://doi.org/10.3171/2018.1.PEDS17367), indexed in Pubmed: [29624146](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29624146/).
38. Karasawa J, Kikuchi H, Furuse S, et al. A surgical treatment of „moyamoya” disease „encephalo-myo synangiosis”. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1977; 17(1 Pt 1): 29–37, doi: [10.2176/nmc.17pt1.29](https://doi.org/10.2176/nmc.17pt1.29), indexed in Pubmed: [74029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/74029/).
39. Machida T, Higuchi Y, Nakano S, et al. Sagittal splitting of the temporalis muscle for encephalo-myo-synangiosis to prevent ischemic complications due to a swollen temporalis muscle without inhibiting collateral developments in patients with moyamoya disease. *J Neurosurg.* 2018 [Epub ahead of print]: 1–8, doi: [10.3171/2018.1.JNS172244](https://doi.org/10.3171/2018.1.JNS172244), indexed in Pubmed: [29932376](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29932376/).
40. Imai H, Miyawaki S, Ono H, et al. The importance of encephalo-myo-synangiosis in surgical revascularization strategies for moyamoya disease in children and adults. *World Neurosurg.* 2015; 83(5): 691–699, doi: [10.1016/j.wneu.2015.01.016](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.01.016), indexed in Pubmed: [25655688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25655688/).
41. Goldsmith HS, Duckett S, Chen WF. Prevention of cerebral infarction in the dog by intact omentum. *Am J Surg.* 1975; 130(3): 317–320, doi: [10.1016/0002-9610\(75\)90393-1](https://doi.org/10.1016/0002-9610(75)90393-1), indexed in Pubmed: [1166919](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1166919/).
42. Heil M, Schaper W. Insights into pathways of arteriogenesis. *Curr Pharm Biotechnol.* 2007; 8(1): 35–42, doi: [10.2174/138920107779941408](https://doi.org/10.2174/138920107779941408), indexed in Pubmed: [17311551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17311551/).
43. Takeuchi S, Tsuchida T, Kobayashi K, et al. Treatment of moyamoya disease by temporal muscle graft „encephalo-myo-synangiosis”. *Childs Brain.* 1983; 10(1): 1–15, doi: [10.1159/000120094](https://doi.org/10.1159/000120094), indexed in Pubmed: [6825512](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6825512/).
44. Yoshioka N, Tominaga S. Cerebral revascularization using muscle free flap for ischemic cerebrovascular disease in adult patients. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1998; 38(8): 464–8; discussion 467, doi: [10.2176/nmc.38.464](https://doi.org/10.2176/nmc.38.464), indexed in Pubmed: [9780643](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9780643/).
45. Chen C, Ling C, Gong J, et al. Increasing the expression of microRNA-126-5p in the temporal muscle can promote angiogenesis in the chronically ischemic brains of rats subjected to two-vessel occlusion plus encephalo-myo-synangiosis. *Aging (Albany NY).* 2020; 12(13): 13234–13254, doi: [10.18632/aging.103431](https://doi.org/10.18632/aging.103431), indexed in Pubmed: [32644942](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644942/).
46. Patel NN, Mangano FT, Klimo P. Indirect revascularization techniques for treating moyamoya disease. *Neurosurg Clin N Am.* 2010; 21(3): 553–563, doi: [10.1016/j.nec.2010.03.008](https://doi.org/10.1016/j.nec.2010.03.008), indexed in Pubmed: [20561503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20561503/).
47. Touho H. Cerebral ischemia due to compression of the brain by ossified and hypertrophied muscle used for encephalomyo-synangiosis in childhood moyamoya disease. *Surg Neurol.* 2009; 72(6): 725–727, doi: [10.1016/j.surneu.2006.10.076](https://doi.org/10.1016/j.surneu.2006.10.076), indexed in Pubmed: [17967485](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17967485/).
48. Kanamori F, Araki Y, Kanamori F, et al. Brain Compression by encephalo-myo-synangiosis is a risk factor for transient neurological deficits after surgical revascularization in pediatric patients with moyamoya disease. *World Neurosurg.* 2020; 133: e558–e566, doi: [10.1016/j.wneu.2019.09.093](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.09.093), indexed in Pubmed: [31562963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31562963/).
49. Takeuchi S, Nawashiro H, Uozumi Y, et al. Chronic subdural hematoma associated with moyamoya disease. *Asian J Neurosurg.* 2014; 9(3): 165–167, doi: [10.4103/1793-5482.142738](https://doi.org/10.4103/1793-5482.142738), indexed in Pubmed: [25685209](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25685209/).
50. Qin B, Wang L, Gao L, et al. Recovered bone flap tilting after encephalo-myo-synangiosis: A complication. *Clin Neurol Neurosurg.* 2019; 178: 13–19, doi: [10.1016/j.clineuro.2019.01.009](https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.01.009), indexed in Pubmed: [30682708](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30682708/).
51. Sasagasako T, Ishizaki R, Tashiro Y. Successful surgical management of traumatic intracranial hemorrhaging after revascularization surgery for moyamoya vasculopathy: A case report and review of literature. *World Neurosurg.* 2020; 137: 24–28, doi: [10.1016/j.wneu.2020.01.184](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.01.184), indexed in Pubmed: [32014547](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32014547/).
52. Matsushima T, Fujiwara S, Nagata S, et al. Surgical treatment for paediatric patients with moyamoya disease by indirect revascularization procedures (EDAS, EMS, EMAS). *Acta Neurochir (Wien).* 1989; 98(3-4): 135–140, doi: [10.1007/BF01407339](https://doi.org/10.1007/BF01407339), indexed in Pubmed: [2741743](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2741743/).
53. Griessenauer CJ, Lebensburger JD, Chua MH, et al. Encephaloduroarteriosynangiosis and encephalomyoarteriosynangiosis for treatment of moyamoya syndrome in pediatric patients with sickle cell disease. *J Neurosurg Pediatr.* 2015; 16(1): 64–73, doi: [10.3171/2014.12.PEDS14522](https://doi.org/10.3171/2014.12.PEDS14522), indexed in Pubmed: [25837886](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25837886/).
54. Matsushima T, Inoue T, Katsuta T, et al. An indirect revascularization method in the surgical treatment of moyamoya disease-various kinds of indirect procedures and a multiple combined indirect procedure. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1998; 38 Suppl: 297–302, doi: [10.2176/nmc.38.suppl_297](https://doi.org/10.2176/nmc.38.suppl_297), indexed in Pubmed: [10235023](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10235023/).
55. Kennedy BC, McDowell MM, Yang PH, et al. Pial synangiosis for moyamoya syndrome in children with sickle cell anemia: a comprehensive review of reported cases. *Neurosurg Focus.* 2014; 36(1): E12, doi: [10.3171/2013.10.FOCUS13405](https://doi.org/10.3171/2013.10.FOCUS13405), indexed in Pubmed: [24380478](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24380478/).
56. Alamri A, Hever P, Cheserem J, et al. Encephaloduroarteriosynangiosis (EDAS) in the management of Moyamoya syndrome in children with sickle cell disease. *Br J Neurosurg.* 2019; 33(2): 161–164, doi: [10.1080/02688697.2017.1339227](https://doi.org/10.1080/02688697.2017.1339227), indexed in Pubmed: [28616936](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28616936/).
57. Scala M, Vennarini S, Garrè ML, et al. Radiation-induced moyamoya syndrome after proton therapy in child with clival chordoma: Natural History and Surgical Treatment. *World Neurosurg.* 2019; 123: 306–309, doi: [10.1016/j.wneu.2018.12.048](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.12.048), indexed in Pubmed: [30583132](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30583132/).
58. Ogawa S, Ogata T, Shimada H, et al. Acceleration of blood flow as an indicator of improved hemodynamics after indirect bypass surgery in Moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 2017; 160: 92–95, doi: [10.1016/j.clineuro.2017.06.013](https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2017.06.013), indexed in Pubmed: [28704780](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28704780/).
59. Liu P, Lv XL, Liu AH, et al. Intracranial aneurysms associated with moyamoya disease in children: clinical features and long-term surgical outcome. *World Neurosurg.* 2016; 94: 513–520, doi: [10.1016/j.wneu.2016.05.039](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.05.039), indexed in Pubmed: [27237414](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27237414/).
60. Kim DS, Kye DK, Cho KS, et al. Combined direct and indirect reconstructive vascular surgery on the fronto-parieto-occipital region in moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 1997; 99

- Suppl 2: S137–S141, doi: [10.1016/s0303-8467\(97\)00072-3](https://doi.org/10.1016/s0303-8467(97)00072-3), indexed in Pubmed: [9409424](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9409424/).
61. Ozgur BM, Aryan HE, Levy ML. Indirect revascularisation for paediatric moyamoya disease: the EDAMS technique. *J Clin Neurosci*. 2006; 13(1): 105–108, doi: [10.1016/j.jocn.2005.04.008](https://doi.org/10.1016/j.jocn.2005.04.008), indexed in Pubmed: [16410206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16410206/).
62. Hazra DN, Ghosh AK. Complications following encephalo-duro-arterio-myo-synangiosis in a case of moyamoya disease. *Brain Circ*. 2020; 6(1): 57–59, doi: [10.4103/bc.bc_27_19](https://doi.org/10.4103/bc.bc_27_19), indexed in Pubmed: [32166202](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32166202/).
63. Endo M, Kawano N, Miyaska Y, et al. Cranial burr hole for revascularization in moyamoya disease. *J Neurosurg*. 1989; 71(2): 180–185, doi: [10.3171/jns.1989.71.2.0180](https://doi.org/10.3171/jns.1989.71.2.0180), indexed in Pubmed: [2746343](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2746343/).
64. Mirone G, Cicala D, Meucci C, et al. Multiple burr-hole surgery for the treatment of moyamoya disease and quasi-moyamoya disease in children: preliminary surgical and imaging results. *World Neurosurg*. 2019; 127: e843–e855, doi: [10.1016/j.wneu.2019.03.282](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.03.282), indexed in Pubmed: [30954732](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30954732/).
65. Zhao Y, Yu S, Lu J, et al. Direct Bypass Surgery Vs. Combined bypass surgery for hemorrhagic moyamoya disease: a comparison of angiographic outcomes. *Front Neurol*. 2018; 9: 1121, doi: [10.3389/fneur.2018.01121](https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01121), indexed in Pubmed: [30619072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30619072/).
66. Arian F, Vilalta J, Torne R, et al. Rapid resolution of brain ischemic hypoxia after cerebral revascularization in moyamoya disease. *Neurosurgery*. 2015; 76(3): 302–12; discussion 312, doi: [10.1227/NEU.0000000000000609](https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000609), indexed in Pubmed: [25584958](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25584958/).
67. Zhao J, Liu H, Zou Y, et al. Clinical and angiographic outcomes after combined direct and indirect bypass in adult patients with moyamoya disease: A retrospective study of 76 procedures. *Exp Ther Med*. 2018; 15(4): 3570–3576, doi: [10.3892/etm.2018.5850](https://doi.org/10.3892/etm.2018.5850), indexed in Pubmed: [29545885](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29545885/).
68. Liu JJ, Steinberg GK. Direct Versus Indirect Bypass for Moyamoya Disease. *Neurosurg Clin N Am*. 2017; 28(3): 361–374, doi: [10.1016/j.nec.2017.02.004](https://doi.org/10.1016/j.nec.2017.02.004), indexed in Pubmed: [28600011](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28600011/).
69. Kazumata K, Ito M, Tokairin K, et al. The frequency of postoperative stroke in moyamoya disease following combined revascularization: a single-university series and systematic review. *J Neurosurg*. 2014; 121(2): 432–440, doi: [10.3171/2014.1.JNS13946](https://doi.org/10.3171/2014.1.JNS13946), indexed in Pubmed: [24605834](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24605834/).
70. Nakashima H, Meguro T, Kawada S, et al. Long-term results of surgically treated moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 1997; 99 Suppl 2: S156–S161, doi: [10.1016/s0303-8467\(97\)00056-5](https://doi.org/10.1016/s0303-8467(97)00056-5), indexed in Pubmed: [9409428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9409428/).
71. Mizoi K, Kayama T, Yoshimoto T, et al. Indirect revascularization for moyamoya disease: Is there a beneficial effect for adult patients? *Surgical Neurology*. 1996; 45(6): 541–548, doi: [10.1016/0090-3019\(95\)00475-0](https://doi.org/10.1016/0090-3019(95)00475-0).
72. Qian C, Yu X, Li J, et al. The Efficacy of surgical treatment for the secondary prevention of stroke in symptomatic moyamoya disease: a meta-analysis. *medicine (Baltimore)*. 2015; 94(49): e2218, doi: [10.1097/MD.0000000000002218](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002218), indexed in Pubmed: [26656359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26656359/).
73. Abla AA, Gandhoke G, Clark JC, et al. Surgical outcomes for moyamoya angiopathy at barrow neurological institute with comparison of adult indirect encephaloduroarteriosynangiosis bypass, adult direct superficial temporal artery-to-middle cerebral artery bypass, and pediatric bypass: 154 revascularization surgeries in 140 affected hemispheres. *Neurosurgery*. 2013; 73(3): 430–439, doi: [10.1227/NEU.0000000000000017](https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000017), indexed in Pubmed: [23756739](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23756739/).
74. Chung Y, Lee SHo, Choi SK. Fundamental basis of scalp layering techniques to protect against wound infection: a comparative study between conventional and in-to-out dissection of the superficial temporal artery. *World Neurosurg*. 2017; 97: 304–311, doi: [10.1016/j.wneu.2016.10.002](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.10.002), indexed in Pubmed: [27742506](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27742506/).
75. Takanari K, Araki Y, Okamoto S, et al. Operative wound-related complications after cranial revascularization surgeries. *J Neurosurg*. 2015; 123(5): 1145–1150, doi: [10.3171/2014.12.JNS132602](https://doi.org/10.3171/2014.12.JNS132602), indexed in Pubmed: [26140494](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26140494/).
76. Yu J, Shi L, Guo Y, et al. Progress on complications of direct bypass for moyamoya disease. *Int J Med Sci*. 2016; 13(8): 578–587, doi: [10.7150/ijms.15390](https://doi.org/10.7150/ijms.15390), indexed in Pubmed: [27499690](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27499690/).
77. Acker G, Schlinkmann N, Fekonja L, et al. Wound healing complications after revascularization for moyamoya vasculopathy with reference to different skin incisions. *Neurosurg Focus*. 2019; 46(2): E12, doi: [10.3171/2018.11.FOCUS18512](https://doi.org/10.3171/2018.11.FOCUS18512), indexed in Pubmed: [30717062](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30717062/).
78. Acker G, Fekonja L, Vajkoczy P. Surgical management of moyamoya disease. *Stroke*. 2018; 49(2): 476–482, doi: [10.1161/STROKE.117.018563](https://doi.org/10.1161/STROKE.117.018563), indexed in Pubmed: [29343587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29343587/).
79. Acker G, Goerdes S, Schneider UC, et al. Distinct clinical and radiographic characteristics of moyamoya disease amongst European Caucasians. *Eur J Neurol*. 2015; 22(6): 1012–1017, doi: [10.1111/ene.12702](https://doi.org/10.1111/ene.12702), indexed in Pubmed: [25847099](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25847099/).

Adres do korespondencji:

Zuzanna Paluch
Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Neurochirurgii i Neurochirurgii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin
ul. Henryka Halickiego, 320–874 Lublin
e-mail: zuza.paluch3@gmail.com

Praca wpłynęła do Redakcji: 24.08.2021 r.

Wpływ odmowy leczenia przez pacjenta z rodzinną polipowatością gruczolakowatą na ryzyko rozwoju raka jelita grubego — opis przypadku 30-letniej kobiety

The impact of patient's treatment refusal with familial adenomatous polyposis on the risk of developing large intestine cancer — a 30 years old woman case report

Maciej Gancarczyk, Aleksander Jaworski, Jakub Kufel, Magda Bichalska-Lach, Dariusz Waniczek, Jerzy Arendt

Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego i Propedeutyki Chirurgii, Katedra Chirurgii Ogólnej, Kolorektalnej i Urazów Wielonarządowych, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach (Department of Surgical Nursing and Propaedeutics of Surgery, Faculty of Health Sciences in Katowice, Medical University of Silesia, Katowice, Poland)

Streszczenie

Rodzinna polipowatość gruczolakowata (FAP) jest chorobą rzadką, dziedziczną autosomalnie dominującą, związaną z mutacją w genie supresorowym *APC*, kodującym białko odpowiedzialne za kontrolowanie proliferacji komórek błony śluzowej jelita. Ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego jelita grubego u tych nosicieli tej mutacji, którzy nie przejdą całkowitej kolektomii, jest bliskie 100%. Większość pacjentów ze względu na późne występowanie pierwszych objawów zgłasza się w znacznym zaawansowaniu choroby, najczęściej z chorobą nowotworową. Diagnostyka FAP opiera się na ocenie klinicznej i genetycznej. Obciążenie rodzinne pacjenta jest wskazaniem do objęcia intensywnym nadzorem onkologicznym oraz do leczenia chirurgicznego. Leczeniem z wyboru jest całkowita kolektomia z wytworzeniem zespolenia krętniczno-odbytniczego (IRA) lub proktokolektomia z wytworzeniem ileostomii (IPAA). Przedstawiono przypadek 30-letniej chorej z rakiem odbytnicy w znacznym stopniu zaawansowania (pT4bN1cM1), która pomimo obciążenia rodzinnego oraz ustalenia rozpoznania FAP w 18. roku życia nie poddała się leczeniu chirurgicznemu. Na podstawie wykonanej diagnostyki i kwalifikacji wykonano całkowitą resekcję jelita grubego z brzuszno-kroczywym usunięciem odbytnicy wraz z macicą, częścią tylnej ściany pochwy wraz z lewymi przydatkami i przymaciczem, z wytworzeniem ileostomii definitywnej. Leczenie chirurgiczne u chorych z FAP jest jedyną szansą na uniknięcie choroby nowotworowej, przy zachowanym dobrym komforcie życia. Dostępność mniej radykalnych metod powinna zostać przedstawiona każdemu choremu na wczesnym etapie leczenia. Zintensyfikowanie edukacji tej grupy chorych pomogłoby zwiększyć ich świadomość na temat choroby, co bezpośrednio wpłynęłoby na odsetek zgonów z powodu nowotworów jelita grubego.

Słowa kluczowe: FAP, rak jelita grubego, gen *APC*, ileostomia, kolektomia

Chirurgia Polska 2021, 23, 1–2, 45–50

Abstract

Familial adenomatous polyposis (FAP) is a rare autosomal dominant inherited disease caused by *APC* tumor suppressor gene mutation. The result of the mutation is dysfunctional control of the intestine mucosa cell proliferation. The risk of cancer's development in these mutation carriers is almost 100%. Because of the late occurrence of the first symptoms, most of the patients seek medical attention when the disease

is advanced, even progressed to large intestine's cancer. FAP's diagnostics is based on both clinical and genetic assessment. Positive family history is an indication for surgical treatment and oncological supervision of the patient. The treatment of choice is a total colectomy (TC) with making ileal pouch-anal anastomosis (IRA) or proctocolectomy with the formation of an ileostomy (IPAA).

We present a case report of a 30 years old woman with metastatic large intestine cancer (pT4bN1cM1). The patient has a positive family history. She had been diagnosed with FAP at the age of 18 and refused prophylactic surgical treatment then. The TC with greater omentum resection was performed. In the abdominoperineal act, the rectum with tumor, uterus, part of posterior vagina's wall, left adnexa, and parametrium were resected either. The definitive ileostomy was created. No complications during the early postoperative period were observed. The patient was given recommendations and discharged from the hospital.

The operation in patients with FAP is the only way to avoid cancer development and to maintain a relatively good quality of life. The availability of less radical, rectum sparing methods must be presented to each patient at an early stage of the disease. The intensification of the FAP patients' education to achieve a better awareness in order to decrease the cancer transformation rate is needed. The challenge remains to standardize the treatment regimen in the early stages of FAP treatment and to maintain a registry of FAP patients in order to coordinate the care.

Key words: FAP, large intestine cancer, APC gene, ileostomy, colectomy

Chirurgia Polska 2021, 23, 1–2, 45–50

Wstęp

Rodzinna polipowatość gruczolakowata (FAP, *familial adenomatous polyposis*) jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, dziedziczną autosomalnie dominującą, spowodowaną mutacją w genie supresorowym nowotworów APC ulokowanym na chromosomie 5q1. Gen ten koduje białko odpowiedzialne za kontrolowanie proliferacji komórek błony śluzowej jelita. Ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego jelita grubego u tych nosicieli tej mutacji, którzy nie przejdą całkowitej kolektomii, jest bliskie 100%. Rodzinna polipowatość gruczolakowata to grupa zespołów predysponujących do wystąpienia raka jelita grubego (HCCS, *hereditary colorectal cancer syndromes*) (tab. I) [1]. Niektóre źródła podają, że FAP występuje z częstością 1 na 7000–22 000 osób [2]. Zespół ten manifestuje się obecnością polipów gruczolakowatych w jelicie grubym i odbytnicy w liczbie powyżej 100, ale rozpoznanie można także ustalić przy mniejszej liczbie polipów, u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym. Z tego powodu już w wieku dziecięcym przeprowadza się testy genetyczne w kierunku FAP u pacjentów z grupy ryzyka [3]. Do czasu aż polipy nie staną się odpowiednio duże i liczne, przebieg choroby jest mało specyficzny. Do progresji nowotworowej dochodzi zwykle między 35. a 40. rokiem życia [4]. Obserwujemy wtedy zmianę rytmu wypróżnień, biegunki, zaparcia, ból brzucha, spadek masy ciała czy krwawienia z odbytnicy, które mogą prowadzić do niedokrwistości. U chorych z FAP istnieje predyspozycja do występowania między innymi kostniaków, malformacji zębowych, nowotworów tarczycy, wątroby, dróg żółciowych i ośrodkowego układu nerwowego [5, 6].

Diagnostyka FAP opiera się na ocenie klinicznej i genetycznej, wykonywane są między innymi kolonoskopia, podstawowa diagnostyka obrazowa w celu wykluczenia innych, częstszych przyczyn dolegliwości.

Leczeniem postaci jelitowej FAP z wyboru jest postępowanie chirurgiczne. Chorzy z typowym obrazem klinicznym powinni zostać poddani całkowitej kolektomii z wytworzeniem zespolenia krętniczo-odbytniczego (IRA, *ileorectal anastomosis*) lub proktokolektomii z wytworzeniem zespolenia pomiędzy zbiornikiem krętniczym a odbytem (IPAA, *ileal pouch-anal anastomosis*) [7]. Zbiornik jelitowy (*pouch*) tworzy się z fragmentu jelita krętego i zespała się go z odbytem, dzięki czemu nie ma konieczności wytwarzania kolostomii. Warunkiem wytworzenia tego zbiornika jest zachowanie funkcjonalnych zwieraczy odbytu. W przeciwieństwie do zespołów o łagodniejszym przebiegu, to jest z mniejszym ryzykiem progresji nowotworowej i mniejszą liczbą polipów, z grupy HCCS takich jak zespół ząbkowanej polipowatości (SPS, *ser-rated polyposis syndrome*) czy rodzinna polipowatość gruczolakowata związana z genem *MUTYH* (MAP, *MYH associated polyposis*), profilaktyczne polipektomie nie obniżają ryzyka rozwoju raka. Wyjątkiem jest wariant FAP o łagodniejszym przebiegu (AFAP, *attenuated FAP*) i tylko w jego przypadku endoskopowa polipektomia może stanowić alternatywę dla kolektomii [8]. Podobnie niewystarczająca jest chemioprewencja, która jedynie opóźnia progresję choroby, więc nie stanowi alternatywy dla kolektomii [9]. Jeżeli ze względu na lokalizację i zaawansowanie procesu nowotworowego oraz trudności techniczne IPAA lub IRA jest niewskazane, należy podjąć decyzję o wykonaniu totalnej kolektomii z wyłonieniem ileostomii stałej. Po IPAA istnieje potrzeba nadzoru onkologicznego zbiornika jelitowego (*pouch*) ze względu na możliwość powstawania w nim polipów, które usuwa się w endoskopowej polipektomii [10]. W tym przypadku należy wykonywać badanie endoskopowe raz na rok. Całkowita kolektomia z wyłonieniem ileostomii jest najbardziej radykalną formą leczenia operacyjnego FAP, ponieważ wiąże się z definitywną ileostomią [11]. Wizja

Tabela I. Podział zespołów predysponujących do wystąpienia raka jelita grubego (HCCS, *hereditary colorectal cancer syndromes*) [2]

Zespół FAP	Manifestacja okrężnicza	Manifestacje pozaokrężnicze	Zmutowany gen	Mechanizm dziedziczenia	Ryzyko CRC
Postać klasyczna	100–1000 gruczolaków	Polipy gruczolowe dna żołądka, gruczolaki, raki, gruczolaki dwunastnicze, raki dwunastnicze, gruczolaki jelita cienkiego, raki jelita cienkiego, rak brodawkowaty tarczycy, gruczolaki nadnerczy, wątrobiak zarodkowy, rdzeniak zarodkowy, guz desmoidalny, torbiel naskórkowa, kostniaki, dodatkowo zęby	<i>APC</i>	Dominujący	100%
Postać złośliwa (<i>profused</i>)	> 1000 gruczolaków		<i>APC</i>	Dominujący	100%
Postać łagodna (<i>attenuated</i>)	< 100 gruczolaków		<i>APC</i>	Dominujący	80%
Polipowatość związana z genem <i>MUTYH</i>	0–1000 gruczolaków, CRC < 50. r.	Polipy gruczolowe dna żołądka, gruczolaki, raki, gruczolaki dwunastnicze, raki dwunastnicze, gruczolaki jelita cienkiego, raki jelita cienkiego, rak brodawkowaty tarczycy, guz desmoidalny	<i>MTH1</i>	Recesywny	80%
Zespół polipowatości związany z polimerazą (<i>proofreading polymerase</i>)	> 5 obrzecznych gruczolaków, CRC < 50. r.	Rak endometrium	<i>POLD1, POLE</i>	Dominujący	Nieznane
Zespół polipowatości ząbkowanej	> 20 ząbkowanych polipów, przynajmniej 1 ząbkowany polip u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym, > 5 ząbkowanych polipów zlokalizowanych proksymalnie do esicy, w tym 2 o średnicy > 1 cm	Nieznane	Nieznany	Dominujący	25–40%
Zespół polipowatości młodzieńczej	≥ 5 polipów hamartomatycznych, przynajmniej 1 polip hamartomatyczny u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym	Polipy żołądka i zbiornika jelitowego, wrodzone teleangiektazje	<i>BMPR1A, SMAD4</i>	Dominujący	40%
Zespół Peutza-Jeghersa	Plamy soczewicowate na skórze i błonach śluzowych, dodatni wywiad rodzinny w kierunku PJP, polipy PJP	Guzy hamartomatyczne w żołądku i w jelicie cienkim, rak jelita cienkiego, rak okrężnicy, rak żołądka, rak trzustki, rak piersi, rak jajnika, rak jądra	<i>STK11</i>	Dominujący	40%
Zespoły guzów hamartomatycznych związane z mutacjami <i>PTEN</i>	Gruczolaki kolorektalne, tłuszczaki, włókniaki, nerwiakowłókniaki, hamartoma, rak okrężnicy	Osloniaki włosowe, rak piersi, rak pęcherzykowy tarczycy, rak endometrium	<i>PTEN</i>	Dominujący	10%
Zespół dziedzicznej polipowatości mieszanej	Gruczolaki, polipy ząbkowane, hamartoma		<i>GREM1</i>	Dominujący	Nieznane
Zespół Lynch	CRC niestabilny mikrosatelitarnie, zaawansowane gruczolaki	Żołądkowe, dwunastnicze, w jelicie cienkim, urotelialne, w pęcherzyku żółciowym, trzustkowe, endometrialne, w jajnikach	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM</i>	Dominujący	60–80%
Rodzinny CRC typu X	Spełnione kryteria amsterdamskie, stabilne satelitarne guzy nowotworowe		Nieznany	Dominujący	12%

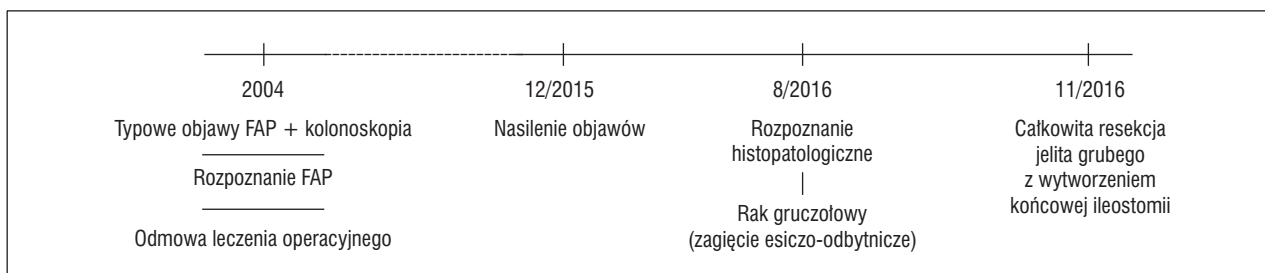
CRC (*colorectal cancer*) — rak okrężnicy i odbytnicy; PJP (*Peutz-Jeghers polyp*) — polip Peutza-Jeghersa

życia z ileostomią powoduje, że młodzi chorzy często nie wyrażają zgody na wykonanie operacji w obawie przed jej negatywnym wpływem na jakość życia (QOL, *quality of life*). Istotne jest również, że nie ma jednoznacznego przedziału wiekowego, w którym powinno się wykonać kolektomię. Wiadomo natomiast, że operacja powinna zostać przeprowadzona przed wystąpieniem progresji nowotworowej i wiązać się z jak najmniejszym możliwym negatywnym wpływem na QOL [12]. Eksperti z *The National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) sugerują, aby poddać endoskopowym badaniom profilaktycznym każdego nosiciela mutacji *APC* w przedziale wiekowym 10–15 lat [13], natomiast *The American College of Gastroenterology* (ACG) sugeruje przedział wiekowy 10–12 lat [14]. Ryzyko rozwoju raka jelita grubego poniżej 20. roku życia jest minimalne i wynosi około 1% [15] — z tego powodu wytyczne NCCN nie zalecają przeprowadzania operacji profilaktycznych u osób poniżej 18. roku życia. Najczęściej operowani są pacjenci w wieku 20–25 lat.

W literaturze brak zaleceń co do nadzoru onkologicznego nad pacjentem po wykonaniu całkowitej kolektomii w przebiegu FAP, niemniej jednak powinien on obejmować w szczególności kontrolę stanu dwunastnicy, tarczycy, wątroby oraz profilaktyczne badania obrazowe celem kontroli rozwoju guzów desmoidalnych (tab. I).

Opis przypadku

Chora w wieku 30 lat została przyjęta do oddziału z powodu FAP i raka zagięcia esiczo-odbytniczego. Rozpoznanie FAP dokonano w wieku 18 lat w trakcie kolonoskopii z powodu licznych biegunek, krwawień z odbytu, bólu brzucha oraz dodatniego wywiadu rodzinnego (ryc. 1). Pacjentka nie wyraziła zgody na leczenie operacyjne. W grudniu 2015 roku objawy się nasiliły, a dodatkowo zaobserwowano utratę 30 kg (25%) na przełomie 6 miesięcy i niedokrwistość. Chora nie leczyła się z innych powodów. W listopadzie 2016 roku, po rutynowym przy-



Rycina 1. Oś czasu opisująca przebieg choroby. FAP (*familial adenomatous polyposis*) — rodzinna polipowatość gruczolakowata

gotowaniu do zabiegu, wykonano całkowitą kolektomię. W obliczu napotkanego stanu miejscowego zdecydowano o poszerzeniu zakresu operacji i wykonano totalną resekcją jelita grubego z siecią większą, a także w akcie brzuszno-krokowym odbytnicę z guzem, macicę, część tylnej ściany pochwy wraz z lewymi przydatkami i przymaciczem. Dodatkowo w czasie operacji usunięto guzki na lewym i prawym płacie wątroby oraz jednocześnie pobrano adekwatne wycinki do badania histopatologicznego. Wytworzono końcową ileostomię.

Śródoperacyjnie stwierdzono guz o wymiarach 8 cm × 8 cm, na granicy esicy i odbytnicy, naciekający tylną ścianę macicy, tylną ścianę pochwy, przydatki i przymacicze lewe. W całej okrężnicy (szczególnie we wstępnicy i zstępnicy) badalne były liczne polipy o wielkości 1–3 cm (ryc. 2). W obrębie jamy brzusznej stwierdzono liczne odległe zmiany przerzutowe.

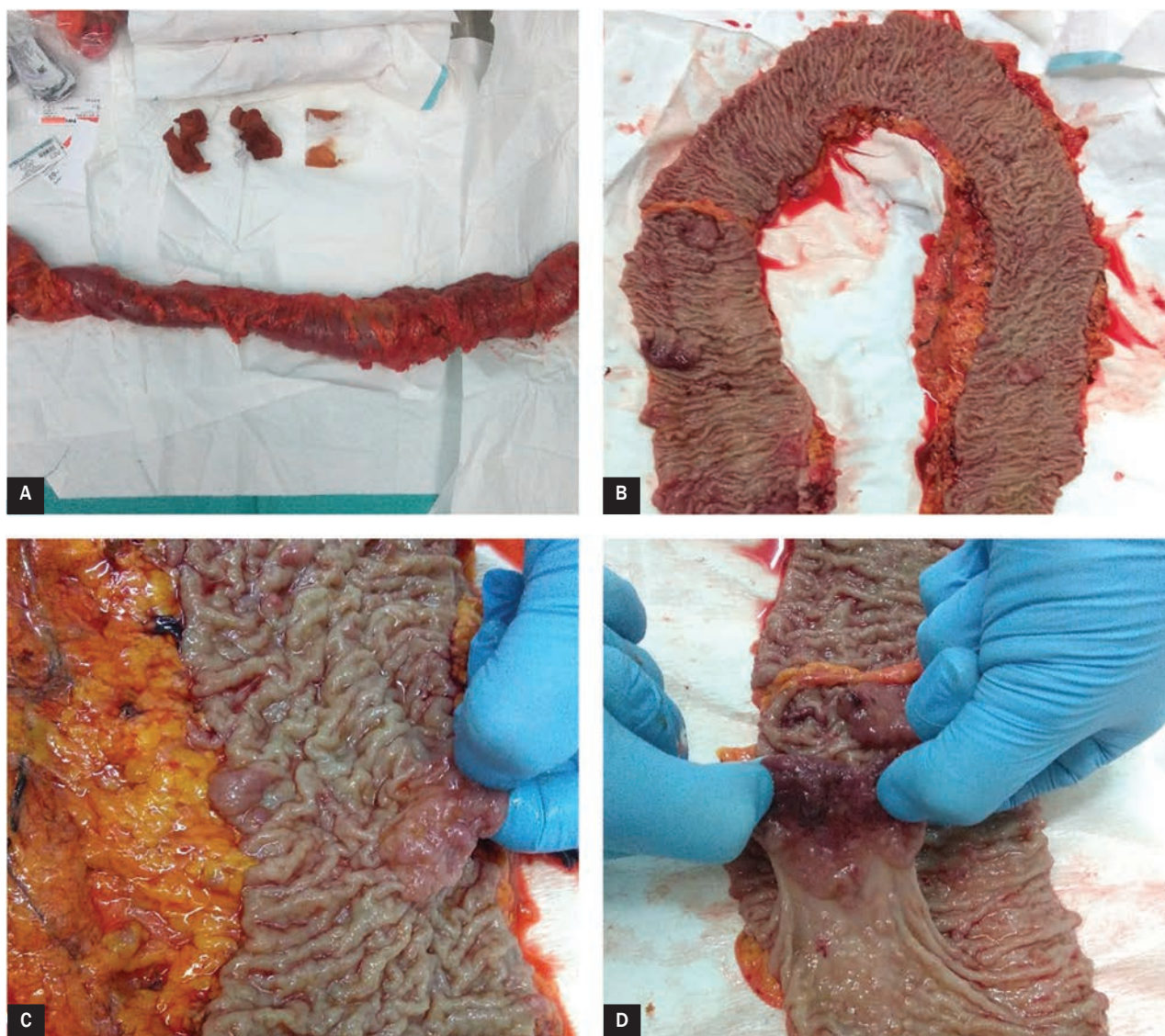
W badaniu histopatologicznym stwierdzono gruczolakoraka odbytnicy pT4bN1cM1 o stopniu złośliwości G3. W resekowanych fragmentach sieci większej, lewego i prawego płata wątroby oraz okolicy narządu rodnego w badaniu mikroskopowym uwidoczono liczne zmiany przerzutowe. Wycinki polipów — *adenoma tubulare high grade dysplasia* oraz *adenocarcinoma necrosis*.

Pacjentka została skierowana do dalszego nadzoru onkologicznego, jednak ze względu na zaawansowanie choroby nowotworowej jej stan ulegał stopniowemu pogorszeniu pomimo wdrożonego leczenia onkologicznego. Zmarła rok od operacji.

Dyskusja

Zgodnie z dostępnymi danymi statystycznymi pacjentka, której przypadek jest tematem tej pracy, była w odpowiednim wieku, aby poddać się postępowaniu chirurgicznemu [14]. Ryzyko rozwoju raka okrężnicy i odbytnicy (CRC, *colorectal cancer*) było u niej minimalne [15]. Rosło ono wykładniczo aż do chwili, kiedy chora zgłosiła się ponownie do szpitala po 12 latach od ustalenia rozpoznania. Można przypuszczać, że gdyby w chwili diagnozy zdecydowała się na proponowane leczenie, nie doszłoby do transformacji nowotworowej w okrężnicy i zmian przerzutowych. Należy zatem zadać sobie pytanie, czy można było wpłynąć na decyzję pacjentki? Z pewnością duży wpływ na odmowę miała wizja życia ze ileostomią w przypadku całkowitej kolektomii bez

rekonstrukcji przewodu pokarmowego, a także wiążące się z nią komplikacje, takie jak martwica okołostomijna, zwężenie stomii, wypadanie stomii czy przepuklina okołostomijna. Zaburzenia psychospołeczne u pacjentów ze stomią są powszechne. Najczęstsze z nich to lęk, depresja, zły obraz ciała, zaburzenia funkcji seksualnych, zaburzenia relacji społecznych [16]. Szacuje się, że problemy w tej grupie chorych będą się pogłębiać. Większość pacjentów w chwili rozpoznania FAP to ludzie bardzo młodzi, często nastoletni. Dla młodego człowieka dobrowolne zdecydowanie się na tak radykalną zmianę w życiu stanowi bardzo poważne wyzwanie. Należy uświadamiać chorych, że w przypadku braku możliwości przeprowadzenia IRA i IPAA wyłonienie stomii ma charakter ratujący życie i rezygnacja z tej formy leczenia wpłynie bardzo niekorzystnie na ich dalsze rokowanie. Odpowiednio wczesne ustalenie rozpoznania i pełna współpraca pacjenta z chirurgiem stwarza możliwość leczenia mniej inwazyjnego. Jeśli to tylko możliwe, należy zaproponować pacjentom IRA i IPAA, co daje realne możliwości leczenia mniej okaleczającego. Zespolenie krętniczo-odbytnicze zapewnia dobry rezultat funkcjonalny, a także wiąże się z niskim ryzykiem komplikacji nieonkologicznych [10]. W wielu badaniach wykazano jednak, że oszczędzanie odbytu u chorych z FAP wiąże się z 15–40-procentowym ryzykiem rozwinięcia raka odbytnicy. Fernandez i wsp. wykazali taką częstość zapadalności na raka jelita grubego u swoich pacjentów po 25 latach od przeprowadzenia IRA [17]. Z tego powodu u wielu spośród tych pacjentów konieczna jest reoperacja. Metodą stanowiącą kompromis między całkowitą kolektomią z wyłonieniem stomii a IRA jest IPAA. Pozwala ona na zachowanie ciągłości analnej (*IPAA preserves anal continence*) bez konieczności wytworzenia ileostomii. Wiąże się także z mniejszym ryzykiem rozwoju polipów i transformacji nowotworowej w obrębie zbiornika jelitowego. Wszystkie 3 metody mogą zostać wykonane za pomocą techniki otwartej i laparoskopowej, a także z wykorzystaniem robotów chirurgicznych, takich jak da Vinci. Technika laparoskopowa ze względu na znacznie mniejszą inwazyjność i krótszy okres rekonwalescencji jest złotym standardem w ośrodkach wysokospecjalistycznych. Należy jednak mieć na uwadze, że jej nauka jest trudniejsza, a sama procedura jest znacznie bardziej wymagająca [18]. Z tego powodu nie jest ona wykonywana w wielu ośrodkach. Również dostępność



Rycina 2. Obraz jelita grubego po całkowitej kolektomii. Widoczne liczne polipy oraz zmiana guzowata

chirurgii robotowej stanowi główny powód braku możliwości zaproponowania tej metody pacjentom. Wczesne powikłania pooperacyjne w metodzie IPAA występują w około 33%, późne natomiast w 29,1% przypadków. Śmiertelność jest znikoma — 0,1%. Reoperacje wykonuje się niezwykle rzadko — w 1,2% [19]. Pomimo wyższej jakości życia u pacjentów leczonych za pomocą IRA i IPAA kolektomia z wyłonieniem ileostomii wciąż jest najczęściej wykonywaną procedurą chirurgiczną u pacjentów z FAP w Polsce. Ma to związek z najniższym ryzykiem rozwoju choroby nowotworowej, a także z tym, że jest to metoda najmniej wymagająca technicznie od operatora. W połączeniu z wykonywaniem diagnostycznej kolonoskopii w grupach ryzyka mogą wiązać się ze zmniejszoną śmiertelnością z powodu raka jelita grubego [20]. Pacjentka, której przypadek jest tematem tej pracy, jako że jej krewni I° oraz II° chorowali na FAP, należała do tej grupy. Osoba z tak wysokim ryzykiem rozwoju FAP powinna już jako dziecko zostać wpisana do krajowego rejestru pacjentów z FAP. Prowadzenie

rejestrów wpływa na poprawę wskaźnika rozpoznawania FAP i zmniejszenie częstotliwości występowania CRC [21].

Wnioski

Leczenie chirurgiczne z powodu 100-procentowego ryzyka rozwoju raka jelita grubego u chorych z FAP jest jedyną szansą na uniknięcie choroby nowotworowej. Każdemu pacjentowi z FAP należy przedstawić zarówno zalety, jak i wady mniej radykalnych metod oszczędzających odbytnicę (jak IRA) lub pozwalających na zachowanie ciągłości analnej (jak IPAA). Należy zintensyfikować działania edukacyjne wśród tej grupy chorych, które miałyby na celu zwiększenie ich wiedzy i świadomości dotyczącej przede wszystkim odległych konsekwencji choroby. Należy położyć większy nacisk na szkolenia młodych chirurgów z technik takich jak IPAA czy IRA, ale również małoinwazyjnych, aby zapewnić pacjentom większą swobodę i bezpieczeństwo w wyborze metody

leczenia. Należy usprawnić działanie rejestru pacjentów z FAP w celu koordynowania opieki — rejestry polipowatości poprawiają wyniki u pacjentów z FAP poprzez zwiększenie wskaźnika rozpoznawalności FAP i zmniejszenie częstości występowania CRC.

Conflict of interest

None declared

Piśmiennictwo

1. Kalady MF, Church JM. Prophylactic colectomy: Rationale, indications, and approach. *J Surg Oncol*. 2015; 111(1): 112–117, doi: [10.1002/jso.23820](https://doi.org/10.1002/jso.23820), indexed in Pubmed: [25418116](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25418116/).
2. Familial Adenomatous Polyposis [Internet]. *Cancer. Net*. 2021 [dostęp 22 lipiec 2021]. Dostęp: <https://www.cancer.net/cancer-types/familial-adenomatous-polyposis>.
3. Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S, et al. Large submicroscopic genomic APC deletions are a common cause of typical familial adenomatous polyposis. *J Med Genet*. 2005; 42(2): 185–192, doi: [10.1136/jmg.2004.022822](https://doi.org/10.1136/jmg.2004.022822), indexed in Pubmed: [15689459](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15689459/).
4. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009; 4: 22, doi: [10.1186/1750-1172-4-22](https://doi.org/10.1186/1750-1172-4-22), indexed in Pubmed: [19822006](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19822006/).
5. Giardiello FM, Offerhaus GJ, Lee DH, et al. Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis. *Gut*. 1993; 34(10): 1394–1396, doi: [10.1136/gut.34.10.1394](https://doi.org/10.1136/gut.34.10.1394), indexed in Pubmed: [8244108](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8244108/).
6. Giardiello F, Offerhaus G, Krush A, et al. Risk of hepatoblastoma in familial adenomatous polyposis. *J Pediatr*. 1991; 119(5): 766–768, doi: [10.1016/s0022-3476\(05\)80297-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)80297-5), indexed in Pubmed: [1658283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1658283/).
7. Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019; 30(10): 1558–1571, doi: [10.1093/annonc/mdz233](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz233), indexed in Pubmed: [31378807](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31378807/).
8. Liang J, Church JM. Rectal cancers in patients with familial adenomatous polyposis. *Fam Cancer*. 2013; 12(4): 749–754, doi: [10.1007/s10689-013-9656-5](https://doi.org/10.1007/s10689-013-9656-5), indexed in Pubmed: [23677695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23677695/).
9. Kim B, Giardiello FM. Chemoprevention in familial adenomatous polyposis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011; 25(4-5): 607–622, doi: [10.1016/j.bpg.2011.08.002](https://doi.org/10.1016/j.bpg.2011.08.002), indexed in Pubmed: [22122775](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22122775/).
10. Hurlstone DP, Saunders BP, Church JM. Endoscopic surveillance of the ileoanal pouch following restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis. *Endoscopy*. 2008; 40(5): 437–442, doi: [10.1055/s-2007-995655](https://doi.org/10.1055/s-2007-995655), indexed in Pubmed: [18398783](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18398783/).
11. Aihara H, Kumar N, Thompson CC. Diagnosis, surveillance, and treatment strategies for familial adenomatous polyposis: rationale and update. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014; 26(3): 255–262, doi: [10.1097/MEG.000000000000010](https://doi.org/10.1097/MEG.000000000000010), indexed in Pubmed: [24161962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24161962/).
12. Andrews L, Mireskandari S, Jessen J, et al. Impact of familial adenomatous polyposis on young adults: quality of life outcomes. *Dis Colon Rectum*. 2007; 50(9): 1306–1315, doi: [10.1007/s10350-007-0259-9](https://doi.org/10.1007/s10350-007-0259-9), indexed in Pubmed: [17665263](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17665263/).
13. Gupta S, Provenzale D, Regenbogen SE, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 3.2017. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017; 15(12): 1465–1475, doi: [10.6004/jnccn.2017.0176](https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0176), indexed in Pubmed: [29223984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29223984/).
14. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110(2): 223–62; quiz 263, doi: [10.1038/ajg.2014.435](https://doi.org/10.1038/ajg.2014.435), indexed in Pubmed: [25645574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25645574/).
15. Vasen HFA, Möslein G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut*. 2008; 57(5): 704–713, doi: [10.1136/gut.2007.136127](https://doi.org/10.1136/gut.2007.136127), indexed in Pubmed: [18194984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18194984/).
16. Ayaz-Alkaya S. Overview of psychosocial problems in individuals with stoma: A review of literature. *Int Wound J*. 2019; 16(1): 243–249, doi: [10.1111/iwj.13018](https://doi.org/10.1111/iwj.13018), indexed in Pubmed: [30392194](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30392194/).
17. Cordero Fernández C, Pizarro Moreno A, Garzón Benavides M, et al. [Follow-up after surgical treatment of patients with familial adenomatous polyposis: results in a southern Spanish population]. *Rev Esp Enferm Dig*. 2007; 99(8): 440–445, doi: [10.4321/s1130-01082007000800003](https://doi.org/10.4321/s1130-01082007000800003), indexed in Pubmed: [18020859](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18020859/).
18. van Duijvendijk P, Slors JF, Taat CW, et al. Functional outcome after colectomy and ileorectal anastomosis compared with proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis in familial adenomatous polyposis. *Ann Surg*. 1999; 230(5): 648–654, doi: [10.1097/0000658-199911000-00006](https://doi.org/10.1097/0000658-199911000-00006), indexed in Pubmed: [10561088](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10561088/).
19. Fazio VW, Kiran RP, Remzi FH, et al. Ileal pouch anal anastomosis: analysis of outcome and quality of life in 3707 patients. *Ann Surg*. 2013; 257(4): 679–685, doi: [10.1097/SLA.0b013e31827d99a2](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31827d99a2), indexed in Pubmed: [23299522](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23299522/).
20. Nishihara R, Wu K, Lochhead P, et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med*. 2013; 369(12): 1095–1105, doi: [10.1056/NEJMoa1301969](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1301969), indexed in Pubmed: [24047059](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24047059/).
21. Hyer W, Cohen S, Attard T, et al. Management of Familial Adenomatous Polyposis in Children and Adolescents: Position Paper From the ESPGHAN Polyposis Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019; 68(3): 428–441, doi: [10.1097/MPG.0000000000002247](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002247), indexed in Pubmed: [30585891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30585891/).

Adres do korespondencji:

Maciej Gancarczyk
Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego i Propedeutyki Chirurgii,
Katedra Chirurgii Ogólnej, Kolorrektalnej i Urazów Wielonarządowych,
Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. Żeromskiego 7, 41–902 Bytom
tel.: +48 660 293 334
e-mail: maciej.gancarczyk@gmail.com

Praca wpłynęła do Redakcji: 18.08.2021 r.

Transient intussusception without a lead point in adults — a rare condition or a silent cause of common symptoms?

Wgłobienie przemijające bez punktu wyjścia u dorosłych — rzadka jednostka chorobowa czy ukryta przyczyna częstych dolegliwości?

Mateusz Winder^{1,2}, Michał Kapała²

¹Department of Radiology and Nuclear Medicine, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

²Department of Radiodiagnosics, Interventional Radiology and Nuclear Medicine, University Clinical Centre, Katowice, Poland

Abstract

Bowel intussusception is a rare condition in adults. Two types of intussusception determine its cause — with and without a lead point. The former, resulting from an organic cause is more common in adults and usually requires surgical treatment. The symptoms of intussusception include abdominal pain, nausea, vomiting and gastrointestinal obstruction. Additional symptoms may be due to the presence of the pathology that constitutes the lead point of intussusception, such as a tumour or inflammatory intestinal disease. On diagnostic imaging, intussusception appears as a target-sign or sausage-shaped mass. Due to the rare occurrence of intussusception in adults, special attention should be paid to detecting the underlying organic causes of its occurrence. Transient intussusception is generally a non-lead point, occurs incidentally and is not life-threatening. Non-diagnosed periodic abdominal pains in adults can be caused by a transient intussusception of the small bowel. The article presents and discusses two cases of a rare transient non-lead point intussusception that was diagnosed during a CT which subsided or occurred during the consecutive phases of this examination.

Key words: transient intussusception, intussusception without a lead point, small bowel, abdominal pain

Chirurgia Polska 2021, 23, 1–2, 51–54

Streszczenie

Wgłobienie jelita jest rzadkim schorzeniem u dorosłych. Istnieją dwa rodzaje wgłobienia, które określają jego przyczynę — z punktem wyjścia i bez punktu wyjścia. Pierwszy z nich, wynikający z przyczyn organicznych, występuje częściej u dorosłych i zwykle wymaga leczenia chirurgicznego. Objawy wgłobienia obejmują ból brzucha, nudności, wymioty i niedrożność przewodu pokarmowego. Dodatkowe objawy mogą wynikać z obecności patologii stanowiącej punkt wyjścia wgłobienia, takiej jak nowotwór lub choroba zapalna jelit. W diagnostyce obrazowej wgłobienie objawia się jako "objaw tarczy" lub objaw "masy kiełbaso-podobnej". Ze względu na rzadkie występowanie wgłobienia u dorosłych szczególną uwagę należy zwrócić na obecność organicznych przyczyn jej występowania. Wgłobienie przemijające najczęściej nie ma punktu wyjścia, pojawia się spontanicznie i nie zagraża życiu. Nierozpoznane, okresowe bóle brzucha u dorosłych mogą być spowodowane wgłobieniem przemijającym jelita cienkiego. W artykule przedstawiono i omówiono dwa przypadki rzadkiego wgłobienia przemijającego bez punktu wyjścia, rozpoznanego podczas badań TK, które ustąpiło lub wystąpiło w kolejnych fazach tego badania.

Słowa kluczowe: wgłobienie przemijające, wgłobienie bez punktu wyjścia, jelito cienkie, ból brzucha

Chirurgia Polska 2021, 23, 1–2, 51–54

Introduction

The article presents and discusses two cases of a rare transient non-lead point intussusception of a small bowel that was diagnosed during a computer tomography examination (CT). In both cases, the intussusception subsided or occurred during the consecutive phases of this examination. The patient in case 1 was presenting

abdominal symptoms, while the patient in case 2 had no symptoms at that time.

Case presentations

Case 1

A forty-year-old male, without comorbidities and addictions, was admitted to the emergency room (ER) with

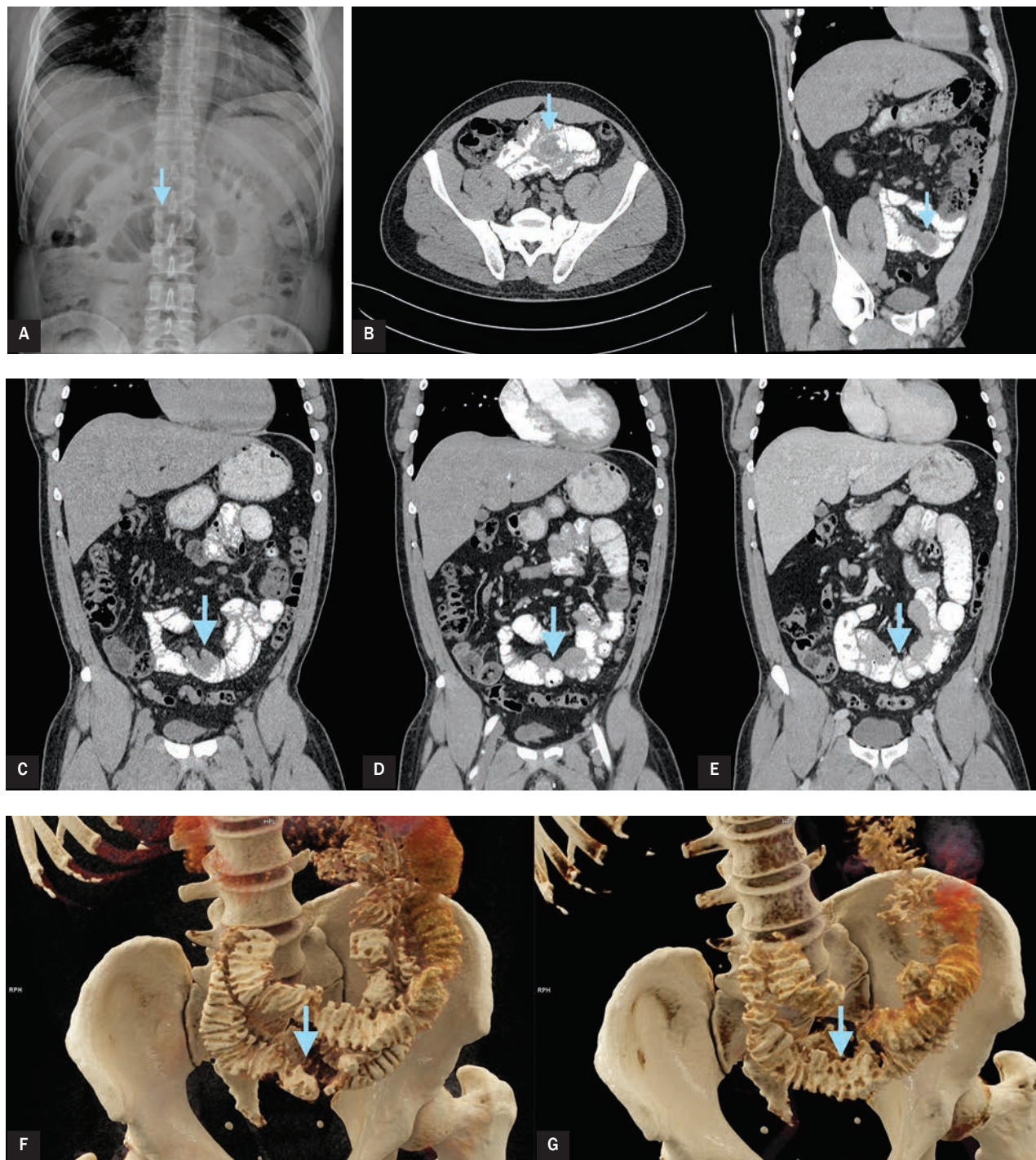


Figure 1. Abdominal X-ray showing dilated small bowel loop in the umbilical area (A). Computed Tomography images showing small bowel intussusception on non-contrast-enhanced scan (B1, B2) and its withdrawal in the following phases after intravenous contrast administration (C, D, E). Virtual Reconstruction of the Computed Tomography images showing segmental lack of contrast in the intestine at non-contrast phase (F) and re-contrast of the intestine in subsequent phases (G)

a history of severe abdominal pain located in the umbilical and epigastric area for 3 days. The patient had an episode of vomiting the previous day and denied constipation or diarrhoea. No dietary or drug-induced cause of the ailments was determined. On physical examination, the patient's abdomen was tender, displaying peritoneal symptoms, and peristalsis was present. Blood tests, apart from normal, showed elevated (26.6 mg/l) C-reactive protein (CRP) level only. Ultrasound examination (US) did not show significant abdominal pathologies apart from a large amount of intestinal gas. On abdominal X-ray, a single intestinal loop widened to 45 mm with a gas-fluid level was noticed in the umbilical area suggesting a possible small bowel obstruction (Fig. 1A). A CT scan of the patient's abdomen and pelvis was performed with oral and intravenous (i.v.) contrast administration, and revealed dilated small bowel loops to 41 mm and a small bowel intussusception located in the umbilical/mid-hypogastric area. The intussusception was visible only on the non-enhanced phase, with its withdrawal in the arterial

and portal phases (Fig. 1B–G). Furthermore, after careful analysis of the CT images, short segmental, medium thickening of the walls of the small intestine just before the ileocecal valve was observed, indicating possible post-inflammatory changes. However, the location of these changes was significantly further from the location of the intussusception. The patient received spasmolytic and analgesic medications and i.v. fluid infusions before the CT and was discharged on his request as the symptoms subsided. Dietary recommendations and follow-up in the clinic were advised to investigate possible inflammatory bowel disease.

Case 2

A sixty-year-old male, with a history of a gastrointestinal stromal tumour (GIST), was admitted to the Radiology Department with a referral from an external clinic for a follow-up CT examination. The patient underwent a wedge gastrectomy due to GIST with simultaneous splenectomy two years before and was experiencing transient and mild

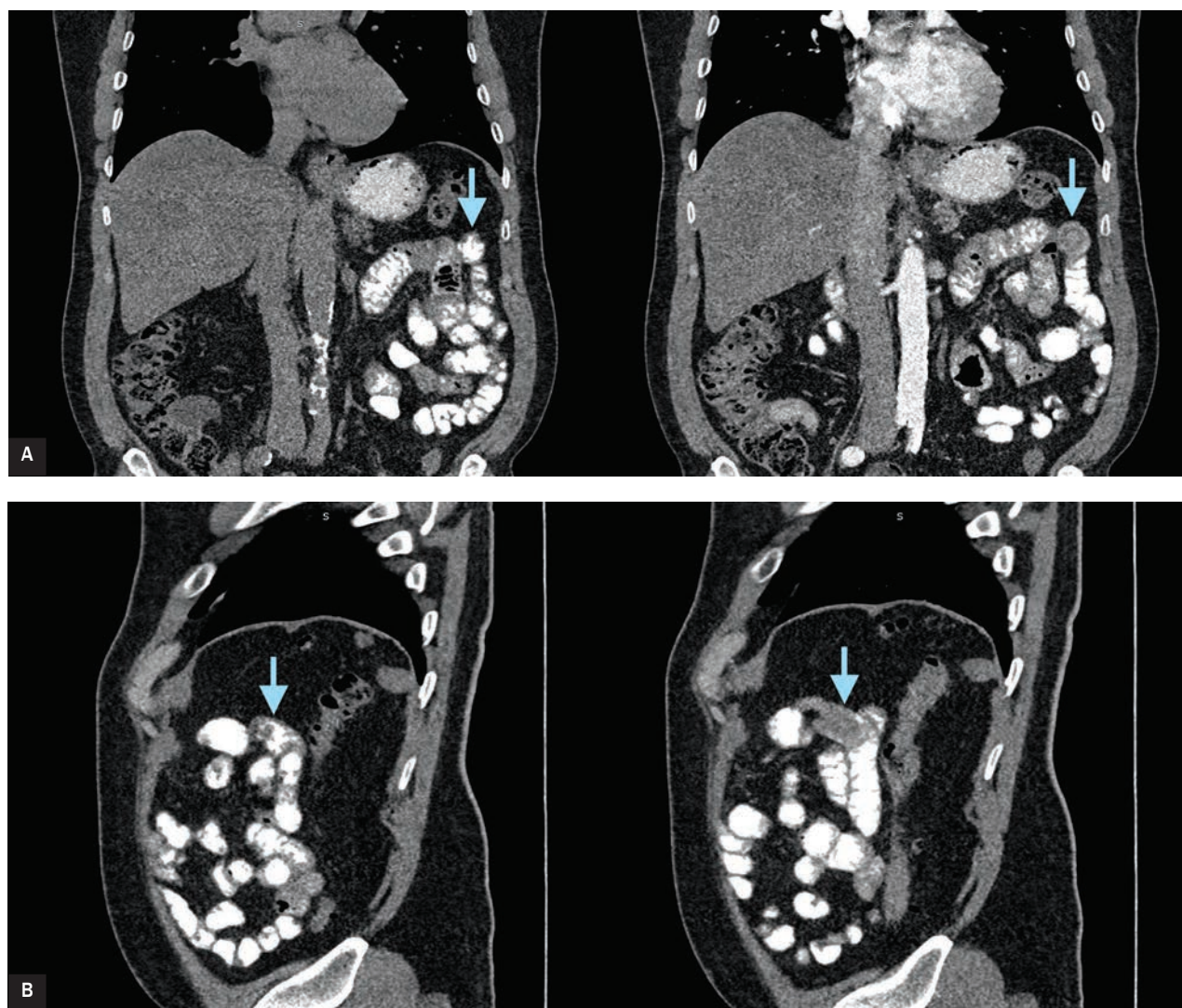


Figure 2. Computed tomography images showing normal small bowel (A1, B1) and a small bowel intussusception on the arterial phase following the intravenous contrast administration (A2, B2) in coronal (A) and transverse (B) projections

abdominal symptoms since the surgery. The CT revealed a transient intussusception of the small bowel in the left epigastric region, seen only in the arterial and venous phases (Fig. 2B). There were no features of the recurrence or dissemination of GIST. Fatty liver, diverticula of the large intestine without the signs of inflammation and kidney cysts were also diagnosed. Although the location of the intussusception corresponded to the area treated surgically, no pathologies were found in the surrounding fatty tissue that would correspond to peritoneal adhesions. The patient was released without any symptoms for further consultation in the surgical clinic.

Discussion

Intussusception is a condition caused by the muff-like invagination of the gastrointestinal tract into the lumen of the adjacent, distal segment [1]. It is a rare condition in adults, accounting for around 5% of all intussusceptions [1, 2]. Two types of intussusception determine its cause — with and without a lead point [1]. The former, resulting from an organic cause, such as the presence of diverticulum, inflammation (Crohn's and celiac disease) or tumour, is more common in adults and usually requires surgical treatment [3–5]. Non-lead point intussusception of the small bowel is the least frequent, responsible for around 8% of all intussusceptions in adults [2, 5].

The symptoms of intussusception, depending on its type and severity, include abdominal pain, nausea, vomiting, and gastrointestinal obstruction [1, 2]. Additional symptoms may be due to the presence of the pathology that constitutes the lead point of intussusception, such as a tumour or inflamed diverticulum. Transient intussusception is generally a non-lead point, occurs incidentally and is not life-threatening. On US and CT intussusception appears as a target-sign or sausage-shaped mass [1]. Non-diagnosed periodic abdominal pains in adults can be caused by a transient intussusception of the small bowel. This condition, without or with an unobvious lead point can sporadically be seen on imaging examinations even when the patient presents no symptoms [1]. Due to the

rare occurrence of intussusception in adults, special attention should be paid to detecting its underlying organic causes. There are no clear recommendations regarding the treatment of transient intussusception without a lead point in adults. First of the presented cases and available literature suggest an important role of i.v. infusions and relaxants. Reduction of intussusception with air or barium, similar to that used in children, may only be attempted when other pathologies have been ruled out.

Conflict of interest

None declared

References

1. Kim YH, Blake MA, Harisinghani MG, et al. Adult intestinal intussusception: CT appearances and identification of a causative lead point. *Radiographics*. 2006; 26(3): 733–744, doi: [10.1148/rg.263055100](https://doi.org/10.1148/rg.263055100), indexed in Pubmed: [16702451](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16702451/).
2. Horton KM, Fishman EK. MDCT and 3D imaging in transient enteroenteric intussusception: clinical observations and review of the literature. *AJR Am J Roentgenol*. 2008; 191(3): 736–742, doi: [10.2214/AJR.07.3741](https://doi.org/10.2214/AJR.07.3741), indexed in Pubmed: [18716102](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18716102/).
3. Lai J, Ramai D, Murphy T, et al. Transient Adult Jejunojejunal Intussusception: A Case of Conservative Management vs. Surgery. *Gastroenterology Res*. 2017; 10(6): 369–371, doi: [10.14740/gr881w](https://doi.org/10.14740/gr881w), indexed in Pubmed: [29317946](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29317946/).
4. Wang LT, Wu CC, Yu JC, et al. Clinical entity and treatment strategies for adult intussusceptions: 20 years' experience. *Dis Colon Rectum*. 2007; 50(11): 1941–1949, doi: [10.1007/s10350-007-9048-8](https://doi.org/10.1007/s10350-007-9048-8), indexed in Pubmed: [17846839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17846839/).
5. Marinis A, Yiallourou A, Samanides L, et al. Intussusception of the bowel in adults: a review. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(4): 407–411, doi: [10.3748/wjg.15.407](https://doi.org/10.3748/wjg.15.407), indexed in Pubmed: [19152443](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19152443/).

Address for correspondence:

Mateusz Winder MD
Medical University of Silesia
Department of Radiology and Nuclear Medicine
phone: +48 32 789 47 51
address: ul. Medyków 14, 40–752 Katowice, Poland
e-mail: mwinder@sum.edu.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 18.10.2021 r.

Embolizacja dodatkowych tętnic odchodzących od aorty jako profilaktyka przecieku typu II u chorych z implantowanym stent-graftem branchowym

Prophylactic embolization of aortic sides to prevent type II endoleak in patients requiring aneurysm repair with a branched stent graft

Agata Suleja¹, Wiktoria Kuczmik¹, Maria Stec¹, Maciej Juško², Wacław Kuczmik²

¹Koło Naukowe Studenckiego Towarzystwa Naukowego przy Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Naczyń, Angiologii i Flebologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach (Student Research Group of Student Scientific Society at Department of General Surgery, Vascular Surgery, Angiology and Phlebology, Medical University of Silesia, Katowice)

²Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyń, Angiologii i Flebologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach (Department of General Surgery, Vascular Surgery, Angiology and Phlebology, Medical University of Silesia, Katowice)

Streszczenie

Przeciek okołoprotezowy typu II jest najczęstszym powikłaniem zabiegów implantacji stent-graftów do aorty brzusznej w przebiegu leczenia tętniaków aorty brzusznej. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek chorego, u którego ryzyko wystąpienia przecieku typu II było duże. Jako profilaktykę przecieku typu II zastosowano embolizację dodatkowych tętnic odchodzących od tętniaka aorty brzusznej przed implantacją samego stent-graftu.

Słowa kluczowe: przeciek typu II, embolizacja, stent-graft branchowy, tętniak aorty

Chirurgia Polska 2021, 23, 1–2, 55–59

Abstract

Endoleak type II is the most common complication of endovascular treatment of aortic aneurysm. The case report presents a patient with a high risk of ELII, in whom prophylactic embolization of aortic sides was successfully applied.

Key words: endoleak type II, embolization, branched stent-graft, aortic aneurysm

Chirurgia Polska 2021, 23, 1–2, 55–59

Wstęp

Implantacja stent-graftów w leczeniu tętniaków aorty brzusznej (EVAR, endovascular aneurysm repair) jest obecnie jedną z najczęściej stosowanych metod terapii [1]. Pomimo wielu zalet i ta metoda może prowadzić do

powikłań, z których najczęstsze są przecieki okołoprotezowe. Przeciek okołoprotezowy polega na niepełnym wyłączeniu tętniaka z krążenia tętniczego, przez co prowadzi do dalszego powiększania się tętniaka, a nawet do jego pęknięcia [2]. W zależności od źródła nieszczelności wyróżnia się kilka typów przecieków: I, II, III i IV. Przeciek

typu II jest najczęściej obserwowany i stanowi połowę wszystkich przecieków oraz 16–50% wszystkich powikłań EVAR [3]. Przekiek okołoprotezowy typu II, prowadzący do wzrostu średnicy tętniaka, wymaga ponownej interwencji wewnątrznacyniowej lub klasycznego zabiegu chirurgicznego [4]. Przekiek typu II może być spowodowany obecnością drożnych: tętnic lędźwiowych, tętnicy kręzkowej dolnej, pośrodkowej tętnicy krzyżowej oraz występowaniem dodatkowych tętnic nerkowych, brakiem wytworzonej skrzepliny na obwodzie, a także zaawansowanym wiekiem pacjenta [5–8]. Przekiek typu II jest przeciekiem o niskim przepływie, reperfuzyja worka tętniaka odbywa się przez odwrócenie przepływu w krążeniu obocznym, jednak z czasem tętniak może się powiększać [9].

Wystąpienie przecieku typu II wiąże się z dużym ryzykiem istotnych powikłań, jednak istnieją sposoby, aby im skutecznie zapobiegać. Jedną z takich metod jest embolizacja tętnic, które zwiększają ryzyko wystąpienia przecieku typu II. Może być ona wykonana przed zabiegiem EVAR jako profilaktyka lub po tym zabiegu jako terapia [10, 11].

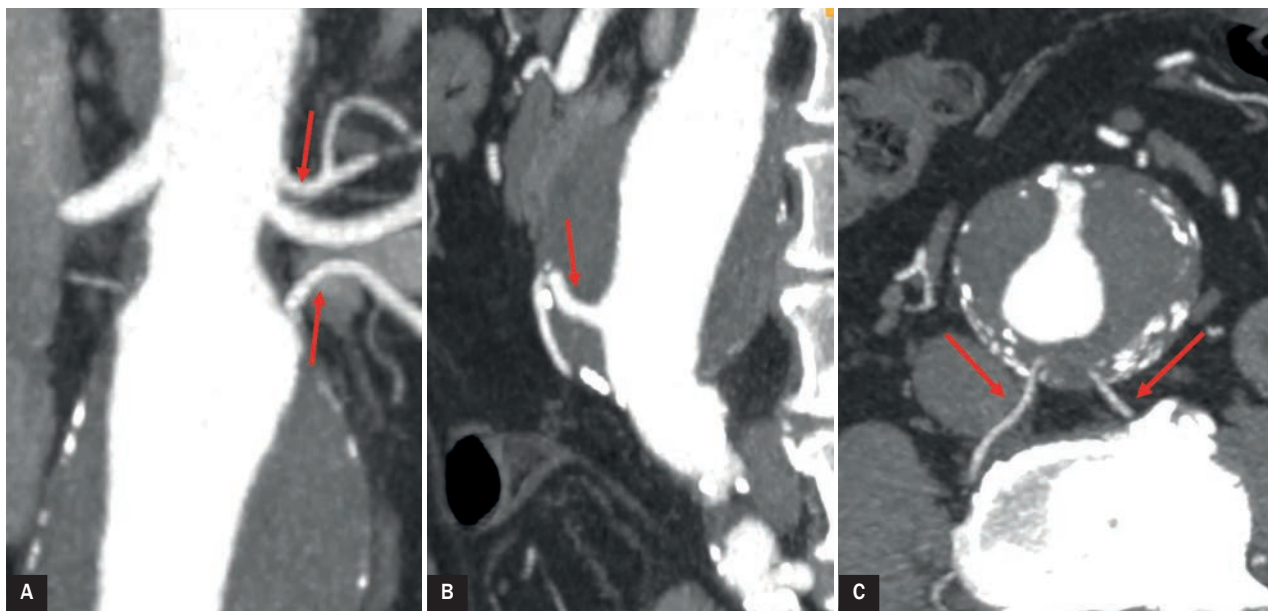
Opis przypadku

Pacjent w wieku 70 lat został przyjęty do Kliniki Chirurgii Ogólnej, Naczyń, Angiologii i Flebologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach z powodu podnerkowego bezobjawowego tętniaka aorty. Chory w 2015 roku przebył angioplastykę z wszczepieniem stentów lekowych (DES, *drug-eluting stent*) do gałęzi okalającej lewej tętnicy wieńcowej z powodu ostrego zespołu wieńcowego (OZW). Rok później pacjent przebył ponowną angioplastykę z implantacją DES do prawej tętnicy wieńcowej (RCA). W 2019 roku wszczepiono kardiostymulator z powodu bloku przedsionkowo-komorowego

III stopnia. Obecnie poza stabilną chorobą wieńcową u pacjenta występuje nadciśnienie i hipercholesterolemia. W kwietniu 2021 roku chory przebył zakażenie COVID-19. Przy przyjęciu pacjent w dobrym kontakcie logicznym. Akcja serca miarowa 75/min, tony serca czyste. Brzuch miękki i niebolesny, wyczuwalny tętniak aorty brzusznej. Nie występowały obrzęki obwodowe. Tętno na kończynach dobrze wyczuwalne, obserwowano również występowanie żyłaków na kończynach dolnych.

Badanie angio-TK wykazało, że tętniak aorty brzusznej rozpoczyna się 5 mm poniżej odejścia tętnic nerkowych i sięga do rozwidlenia aorty. Maksymalna średnica tętniaka to 60 mm. Ponadto w badaniu ujawniono poszerzenie tętnic biodrowych wspólnych do 17 mm i uwidoczniło dwie dodatkowe lewe tętnice nerkowe, drożne tętnice lędźwiowe oraz drożną tętnicę kręzkową dolną (ryc. 1A, 1B, 1C). Z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia przecieku typu II przez wyżej wymienione naczynia tętnicze zdecydowano się na embolizację tych tętnic. Pacjenta zakwalifikowano do leczenia wewnątrznacyniowego z wszczepieniem stant-graftu branch'owego z powodu bardzo krótkiej szyi tętniaka, czyli stent-graftu z odgałęzieniami do pnia trzewnego, lewej i prawej tętnicy nerkowej i tętnicy kręzkowej górnej. Zabieg wykonano w kilku etapach, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia niedokrwienia rdzenia kręgowego.

W pierwszym etapie wykonano embolizację lewej dodatkowej tętnicy nerkowej, dominującej tętnicy lędźwiowej i tętnicy kręzkowej dolnej (ryc. 2). Zabieg wykonano w znieczuleniu miejscowym z nakłucia prawej tętnicy udowej wspólnej. Kolejno kaniulowano tętnicę kręzkową dolną i umieszczono w niej 2 spirale embolizujące (*Tornado*). Następnie zakaniulowano lewą tętnicę lędźwiową i lewą dodatkową tętnicę nerkową biegnącą do górnego



Rycina 1. A. Dodatkowe tętnice nerkowe; B. Drożna tętnica kręzkowa dolna; C. Drożne tętnice lędźwiowe

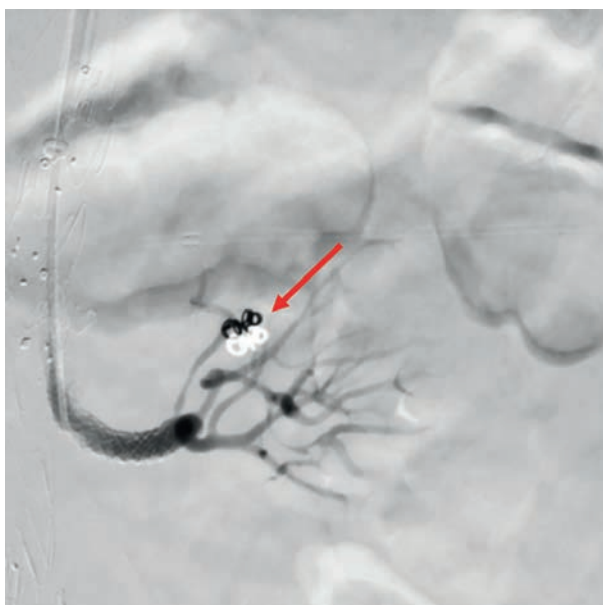
bieguna nerki i wprowadzono do nich po 1 spirali embolizującej (*Tornado*).

W drugim etapie zabiegu w znieczuleniu ogólnym wypreparowano prawą tętnicę udową wspólną oraz lewą tętnicę pachową, tworząc tzw. lejce trakcyjne dla stent-graftu. Następnie wprowadzono stent-graft branch'owany, pozycjonując go tak, aby nogawki graftu znajdowały się powyżej tętnic trzewnych i nerkowych. Poniżej implantowano stent-graft Jotec E-Tegra z odnogą do prawej tętnicy biodrowej wspólnej. Następnie kaniulowano tętnice trzewne — prawą i lewą tętnicę nerkową, tętnicę kręzkową górną i pień trzewny, implantując stent-grafy VBX (ryc. 3). Odstąpiono od jednoczesnej implantacji stent-graftu do tętnicy biodrowej wspólnej lewej w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia niedokrwienia rdzenia kręgowego.

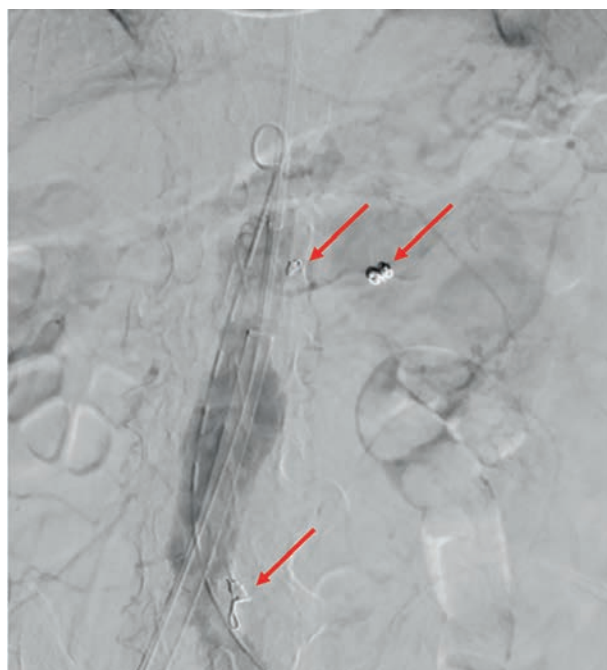
W ostatnim etapie zabiegu, w znieczuleniu miejscowym przez lewą tętnicę udową wspólną wprowadzono stent-graft, łącząc lewą odnogę stent-graftu rozwidlonego z tętnicą biodrową wspólną lewą, uzyskując całkowite wyłączenie tętnika z krążenia (ryc. 4). Kontrolna angiografia po implantacji wykazała wyłączenie z krążenia worka tętniaka bez widocznego przecieku okołoprotezowego (ryc. 5).

Dyskusja

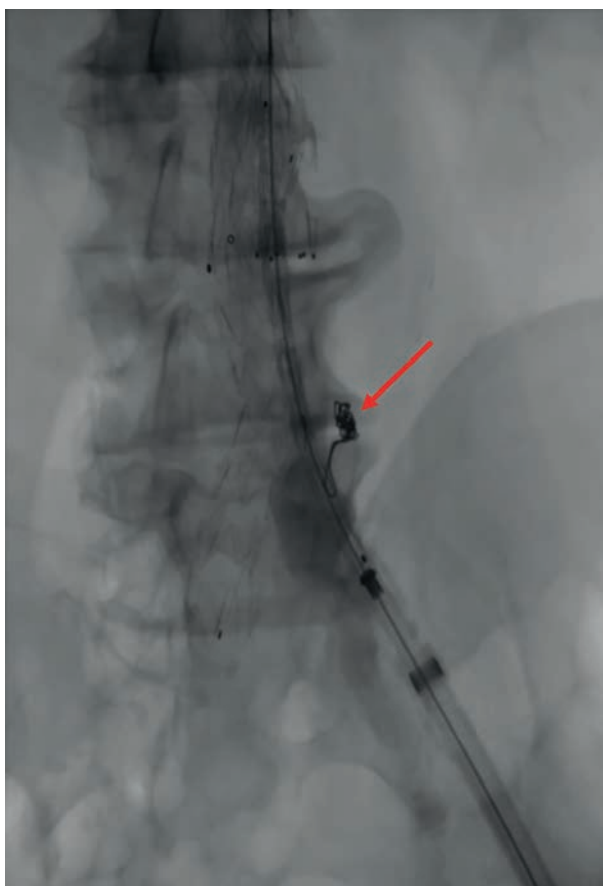
Przecieki okołoprotezowe są częstym powikłaniem po zabiegach wewnątrznaczyniowych wykonywanych z wykorzystaniem stent-graftów na aorticę. Spośród nich najczęstszy jest przeciek typu II. Palenie tytoniu, zakrzep



Rycina 3. Implantacja stent-graftu pomostowego do dominującej lewej tętnicy nerkowej, widoczna spirala embolizacyjna w dodatkowej tętnicy nerkowej



Rycina 2. Widoczne spirale embolizacyjne w lewej dodatkowej tętnicy nerkowej, tętnicy lędźwiowej i tętnicy kręzkowej dolnej



Rycina 4. Implantacja stent-graftu do lewej tętnicy biodrowej wspólnej, w świetle tętnicy kręzkowej dolnej widoczna spirala embolizacyjna



Rycina 5. Prawidłowo zakontrastowany stent-graft bez widocznych przecieków

w tętnicy krezkowej dolnej i choroba tętnic obwodowych to czynniki, które zmniejszają ryzyko jego występowania [12]. Badania przeprowadzone w różnych ośrodkach pokazały, że embolizacja za pomocą spiral embolizujących wykonana zarówno przed zabiegiem EVAR, jak i w jego trakcie może skutecznie zapobiegać przeciekowi typu II, wpływać na zmniejszenie worka tętniaka w okresie pooperacyjnym i zmniejszać ryzyko powtórnej interwencji [7, 13, 14]. Z drugiej strony są również badania, które wykazują, że przedstawiona metoda w dłuższej perspektywie nie wpływa na zmniejszenie się worka tętniaka i ryzyko wystąpienia przecieku typu II [15]. Innym sposobem embolizacji jest wykorzystanie tak zwanych korków embolizacyjnych, jak *Amplatzer*. Metoda wydaje się korzystna w zapobieganiu wystąpienia przecieku typu II, jednak brakuje badań na dużych grupach pacjentów [16, 17]. Podejmowano próby wykorzystania tkankowego kleju fibrynowego, który podawano bezpośrednio do worka tętniaka, jednak pomimo obiecujących początkowych wyników nie znalazły one szerokiego zastosowania [18].

Niezależnie od badań nad prewencją przecieku typu II, pojawiają się publikacje, w których jest podważane zagrożenie, jakie wiąże się z jego wystąpieniem, wskazując, że w ciągu 2 lat od zabiegu EVAR pęknięcie worka tętniaka wystąpiło tylko u 1,8% i nie zaobserwowano istotnej sta-

tystycznie różnicy u chorych z przeciekami typu II i bez tego przecieku [19]. Obserwowane jest również samoistne ustępowanie przecieku typu II u niektórych chorych [20].

Wydaje się, że zwłaszcza w przypadku tętnicy kręgosłupowej i dominującej tętnicy lędźwiowej o dużych średnicach warto rozważyć zaprojektowanie dodatkowej odnogi stent-graftu do tych tętnic, które z jednej strony mogą być profilaktyką przecieku typu II, ale również będą zapobiegać niedokrwieniu jelit czy rdzenia kręgowego.

Zdaniem autorów niniejszego artykułu embolizacja jako część zabiegu EVAR/bEVAR jest skuteczną metodą w zapobieganiu przeciekowi typu II, jednak wiąże się ze wzrostem kosztów leczenia, wydłużeniem czasu zabiegu, zwiększoną dawką promieniowania, większą ilością kontrastu oraz ryzykiem przemieszczenia spiral embolizujących w inne rejony naczyniowe [21]. Większość tych zagrożeń można zniwelować poprzez wykonanie zabiegu w etapach. Wykonanie zabiegu bEVAR w etapach zmniejsza ryzyko wystąpienia niedokrwienia rdzenia kręgowego, prowadzącego do niedowładu lub paraplegii, które jest niewątpliwie wielkim dramatem dla pacjentów.

Podsumowując, decyzja o wykonaniu embolizacji jako prewencji przecieku typu II musi się wiązać z analizą stanu klinicznego każdego pacjenta. Jeśli ryzyko wystąpienia przecieku typu II wydaje się być duże, co będzie prowadzić do dalszego powiększania się tętniaka i jego pęknięcia, mimo poprawnie wykonanego zabiegu, warto wykonać dodatkowy zabieg embolizacji dodatkowych tętnic niezaopatrzonych stent-graftem bEVAR.

Konflikt interesów

Nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Buck DB, van Herwaarden JA, Schermerhorn ML, et al. Endovascular treatment of abdominal aortic aneurysms. *Nat Rev Cardiol.* 2014; 11(2): 112–123, doi: [10.1038/nrcardio.2013.196](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.196), indexed in Pubmed: [24343568](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24343568/).
2. Chaikof EL, Blankensteijn JD, Harris PL, et al. Ad Hoc Committee for Standardized Reporting Practices in Vascular Surgery of The Society for Vascular Surgery/American Association for Vascular Surgery. Reporting standards for endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2002; 35(5): 1048–1060, doi: [10.1067/mva.2002.123763](https://doi.org/10.1067/mva.2002.123763), indexed in Pubmed: [12021727](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12021727/).
3. Mulay S, Geraedts A, Koelemay M, et al. Type 2 endoleak with or without intervention and survival after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2021; 73(6): 2208, doi: [10.1016/j.jvs.2021.04.016](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2021.04.016).
4. Jones JE, Atkins MD, Brewster DC, et al. Persistent type 2 endoleak after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm is associated with adverse late outcomes. *J Vasc Surg.* 2007; 46(1): 1–8, doi: [10.1016/j.jvs.2007.02.073](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.02.073), indexed in Pubmed: [17543489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17543489/).
5. Guo Q, Du X, Zhao J, et al. Prevalence and risk factors of type II endoleaks after endovascular aneurysm repair: A meta-analysis. *PLoS One.* 2017; 12(2): e0170600, doi: [10.1371/journal.pone.0170600](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170600), indexed in Pubmed: [28182753](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28182753/).
6. Brontzos E, Karagiannis G, Panagiotou I, et al. Risk factors for the development of persistent type II endoleaks after endovascular repair of infrarenal abdominal aortic aneurysms. *Diagn Interv*

- Radiol. 2012; 18(3): 307–313, doi: [10.4261/1305-3825.DIR.4646-11.1](https://doi.org/10.4261/1305-3825.DIR.4646-11.1), indexed in Pubmed: [21986961](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21986961/).
7. Fabre D, Fadel E, Brenot P, et al. Type II endoleak prevention with coil embolization during endovascular aneurysm repair in high-risk patients. *J Vasc Surg.* 2015; 62(1): 1–7, doi: [10.1016/j.jvs.2015.02.030](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.02.030), indexed in Pubmed: [25937609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25937609/).
 8. Maeda T, Ito T, Kurimoto Y, et al. Risk factors for a persistent type 2 endoleak after endovascular aneurysm repair. *Surg Today.* 2015; 45(11): 1373–1377, doi: [10.1007/s00595-014-1070-6](https://doi.org/10.1007/s00595-014-1070-6), indexed in Pubmed: [25387657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25387657/).
 9. Orgera G, Tipaldi MA, Laurino F, et al. Techniques and future perspectives for the prevention and treatment of endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *Insights Imaging.* 2019; 10(1): 91, doi: [10.1186/s13244-019-0774-y](https://doi.org/10.1186/s13244-019-0774-y), indexed in Pubmed: [31549250](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31549250/).
 10. Natrella M, Rapellino A, Navarretta F, et al. Embo-EVAR: A technique to prevent type II endoleak? A Single-Center Experience. *Ann Vasc Surg.* 2017; 44: 119–127, doi: [10.1016/j.avsg.2017.01.028](https://doi.org/10.1016/j.avsg.2017.01.028), indexed in Pubmed: [28479464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28479464/).
 11. Samura M, Morikage N, Otsuka R, et al. Endovascular aneurysm repair with inferior mesenteric artery embolization for preventing type II endoleak: a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2020; 271(2): 238–244, doi: [10.1097/SLA.0000000000003299](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003299), indexed in Pubmed: [30946077](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30946077/).
 12. Lalys F, Durrmann V, Duménil A, et al. Systematic review and meta-analysis of preoperative risk factors of type II endoleaks after endovascular aneurysm repair. *Ann Vasc Surg.* 2017; 41: 284–293, doi: [10.1016/j.avsg.2016.08.021](https://doi.org/10.1016/j.avsg.2016.08.021), indexed in Pubmed: [27903482](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27903482/).
 13. Aoki A, Maruta K, Hosaka N, et al. Evaluation and coil embolization of the aortic side branches for prevention of type II endoleak after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Ann Vasc Dis.* 2017; 10(4): 351–358, doi: [10.3400/avd.aa.17-00088](https://doi.org/10.3400/avd.aa.17-00088), indexed in Pubmed: [29515695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29515695/).
 14. Ward TJ, Cohen S, Fischman AM, et al. Preoperative inferior mesenteric artery embolization before endovascular aneurysm repair: decreased incidence of type II endoleak and aneurysm sac enlargement with 24-month follow-up. *J Vasc Interv Radiol.* 2013; 24(1): 49–55, doi: [10.1016/j.jvir.2012.09.022](https://doi.org/10.1016/j.jvir.2012.09.022), indexed in Pubmed: [23273697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23273697/).
 15. Piazza M, Frigatti P, Scrivere P, et al. Role of aneurysm sac embolization during endovascular aneurysm repair in the prevention of type II endoleak-related complications. *J Vasc Surg.* 2013; 57(4): 934–941, doi: [10.1016/j.jvs.2012.10.078](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.10.078), indexed in Pubmed: [23384494](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23384494/).
 16. Burbelko M, Kalinowski M, Heverhagen JT, et al. Prevention of type II endoleak using the AMPLATZER vascular plug before endovascular aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014; 47(1): 28–36, doi: [10.1016/j.ejvs.2013.10.003](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2013.10.003), indexed in Pubmed: [24183247](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24183247/).
 17. Müller-Wille R, Uller W, Gössmann H, et al. Inferior mesenteric artery embolization before endovascular aortic aneurysm repair using amplatzer vascular plug type 4. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014; 37(4): 928–934, doi: [10.1007/s00270-013-0762-4](https://doi.org/10.1007/s00270-013-0762-4), indexed in Pubmed: [24170169](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24170169/).
 18. Zanchetta M, Faresin F, Pedon L, et al. Intraoperative intrasac thrombin injection to prevent type II endoleak after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Endovasc Ther.* 2007; 14(2): 176–183, doi: [10.1177/152660280701400209](https://doi.org/10.1177/152660280701400209), indexed in Pubmed: [17484533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17484533/).
 19. Greenhalgh RM, Brown LC, Powell JT, et al. United Kingdom EVAR Trial Investigators. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med.* 2010; 362(20): 1863–1871, doi: [10.1056/NEJMoa0909305](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909305), indexed in Pubmed: [20382983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20382983/).
 20. Sidloff DA, Stather PW, Choke E, et al. Type II endoleak after endovascular aneurysm repair. *Br J Surg.* 2013; 100(10): 1262–1270, doi: [10.1002/bjs.9181](https://doi.org/10.1002/bjs.9181), indexed in Pubmed: [23939840](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23939840/).
 21. Brown A, Saggiu GK, Bown MJ, et al. Type II endoleaks: challenges and solutions. *Vasc Health Risk Manag.* 2016; 12: 53–63, doi: [10.2147/VHRM.S81275](https://doi.org/10.2147/VHRM.S81275), indexed in Pubmed: [27042087](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27042087/).

Adres do korespondencji:

Agata Suleja
Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej,
Naczyn, Angiologii i Flebologii
Śląski Uniwersytet Medyczny ul. Ziłowa 45/47, 40–635 Katowice
e-mail: agatasuleja@gmail.com

Praca wpłynęła do Redakcji: 21.10.2021 r.

Chirurgia geriatryczna z etycznego punktu widzenia

Zabiegi chirurgiczne przeprowadzane u chorych w starszym wieku stają się z dekadą na dekadę coraz powszechniejsze. Wiele operacji, dla których wiek pacjenta był przez dziesięciolecia przeciwwskazaniem, jest dziś wykonywanych rutynowo, a „wiek” przestaje być samoistną zmienną braną pod uwagę przy szacowaniu ryzyka operacyjnego i podejmowaniu decyzji o interwencji chirurgicznej. W pewnym sensie wiek metrykalny przestał być już kategorią naukową — staje się nią na powrót pod warunkiem właściwego przetworzenia w pewną miarę statystyczną, odpowiadającą określonym zestawom wskaźników fizjologicznych. Chirurg podejmujący decyzję o wykonaniu zabiegu patrzy dziś na pacjenta przez pryzmat wyników badań oraz dostępnych statystyk obrazujących prawdopodobieństwo uzyskania pożądanego efektu, jak również ryzyko wystąpienia efektów niepożądanych. Jeśli uwzględnia wiek metrykalny, to dlatego, że nadal istnieje ogólna korelacja wieku i prawdopodobieństwa niepowodzenia operacji, roześcia zespolenia operacyjnego bądź innych powikłań. Korelacja ta nie jest jednak prosta, lecz różnicowana liczną grupą czynników, których zależność od wieku metrykalnego może być bardzo odmienna w różnych typach przypadków.

W rezultacie nowego podejścia do kwestii wieku w medycynie, a przede wszystkim w chirurgii, przybywa aktywnie — w tym również chirurgicznie — leczonych pacjentów w starszym wieku. Pacjenci w wieku powyżej 70 lat stanowią znaczący i rosnący odsetek pacjentów poddawanych operacjom. Mają oni swoiste potrzeby i wymagają w niektórych sytuacjach innego zaopatrzenia medycznego i innej rehabilitacji niż pacjenci młodszy, niemniej jednak współcześnie niemal każdy chirurg ma do czynienia z osobami w starszym wieku i musi umieć z nimi postępować. Czy skoro każdy oddział chirurgiczny staje się dziś poniekąd oddziałem chirurgii geriatrycznej, to warto powoływać specjalistyczne jednostki wyłącznie

na potrzeby chirurgii wieku podeszłego? Takich jednostek nie ma w świecie zbyt wiele, co może oznaczać, że najczęściej przeważa odpowiedź negatywna. Rozstrzygnięcie tego zagadnienia na polu medycznym pozostawiam lekarzom — na siebie biorąc zadanie wykazania, że z punktu widzenia bezpieczeństwa etycznego, a więc możliwości zapewnienia pacjentom maksymalnej ochrony przed naruszeniem ich autonomii i prywatności oraz innymi formami niesprawiedliwego traktowania, warto podjąć trud wyodrębnienia grupy pacjentów chirurgicznych w podeszłym wieku i leczenia ich na specjalnie w tym celu stworzonych oddziałach.

Chirurgia jest dziedziną medycyny, w której ustalenie wygodnych i zbliżonych do procedury algorytmicznej standardów postępowania w podejmowaniu decyzji terapeutycznych jest szczególnie trudne. Każdy zabieg chirurgiczny wiąże się z ryzykiem i jest w tym sensie niepożądany, że jego skutek stanowią w każdym przypadku rana pooperacyjna, uszkodzenie tkanek i traumatyzacja organizmu pacjenta. Ryzyko operacyjne jest mierzalne statystycznie, niemniej jednak liczba czynników różnicujących, które należy brać pod uwagę przy jego ocenie, jest wyjątkowo duża, a dane statystyczne w wielu przypadkach są niekompletne bądź nie do końca wiarygodne. Dlatego algorytmiczne procedury diagnozowania i podejmowania decyzji o wyborze terapii, a więc dobrodziejstwa medycyny opartej na faktach (EBM, *evidence based medicine*), mają w chirurgii zastosowanie wprawdzie bardzo istotne, lecz wciąż nierozstrzygające. Efekty terapeutyczne wymagają ponadto metodologicznej operacjonalizacji kryteriów jakościowych i subiektywnych ocen efektów terapeutycznych, które to czynniki mogą się kształtować rozmaicie w różnych grupach wiekowych. Inne są bowiem oczekiwania i potrzeby ludzi w wieku zaawansowanym, a inne osób w wieku średnim bądź młodych. Nadal bardzo wiele miejsca pozostaje dla lekarskiej intuicji, indywidualnego doświadczenia lekarza oraz tradycji szkoły leczenia,

do której należy i z którą się identyfikuje¹. W chirurgii, jak w mało której dziedzinie medycyny, wciąż bardzo wiele zależy od osobistego kunsztu, w tym również biegłości technicznej operatora. W pewnym sensie chirurg przypomina muzyka, którego gra i styl mogą się podobać bardziej lub mniej, lecz mającego swobodę samodzielnego interpretowania dzieła. Ocena jakości pracy chirurga jest trudna, porównanie efektów pracy chirurgów nie zawsze możliwe, a przyzwolenie na odmiennosc stosowanych praktyk wciąż znaczne. W odróżnieniu od niektórych innych działów medycyny, rekomendacje i decyzje chirurgów o uznanych kompetencjach mogą być w analogicznych przypadkach bardzo różne — ich skutki zaś często nieodwracalne. Te niespójności pogłębiane są jeszcze przez znaczne zróżnicowanie możliwości sprzętowych i technicznych, jakimi dysponują chirurdzy pracujący w ramach tego samego systemu ochrony zdrowia — mając różne możliwości działania i nierówny dostęp do sprzętu i szkoleń, a więc do środków wymiernych finansowo, chirurdzy podejmują odmienne decyzje terapeutyczne w odniesieniu do pacjentów z analogicznymi problemami zdrowotnymi. Stając zaś przed koniecznością selekcji pacjentów i ustalania kolejności w dostępie do leczenia, chirurdzy mogą przejawiać skłonność do dawania pierwszeństwa chorym młodszym, którzy — w ich przekonaniu — będą mogli dłużej korzystać z dobrodziejstw przeprowadzonego zabiegu. Tym dyskryminacyjnym tendencjom (najczęściej nieświadomym) sprzyja również brak jasności odnośnie do statusu działań paliatywnych i ich relacji do innych form interwencji medycznej — leczenia przyczynowego i objawowego. Apodyktyczne kwalifikowanie pewnych zabiegów jako „paliatywnych” może pogorszyć status pacjenta, choć w analogicznym przypadku ten sam zabieg mógłby być określony jako „ratujący życie”. Ponadto wiele decyzji (choć — z uwagi na ogromne postępy diagnostyki — nie tak wiele jak niegdyś) podejmowanych jest *ad hoc*, przy stole operacyjnym. W rezultacie chirurgia jest gałęzią medycyny wciąż silnie paternalistyczną i w tym sensie konserwatywną. Taka też jest jej tradycja — w dużej mierze sięgająca korzeniami medycyny wojskowej, z właściwymi jej dryblem i apodyktycznością. W rezultacie autonomia pacjenta chirurgicznego, a zapewne tym bardziej pacjenta w starszym wieku, jest bardziej ograniczona niż w innych obszarach medycyny. Biorąc to wszystko pod uwagę, należy stwierdzić, że zakres władzy lekarskiej w przypadku chirurgii jest szczególnie duży, a tym samym zachowanie przez pacjenta autonomii — dość problematyczne. Pacjent z reguły otrzymuje propozycję poddania się konkretnej operacji,

na którą ma wydać zgodę, będąc wcześniej poinformowany o przyczynach, celach i spodziewanych korzyściach z zabiegu, jak również o związanym z nim ryzyku. W mniejszym stopniu — z uwagi na fachowy charakter zagadnień medycznych — dane jest pacjentowi uczestniczyć w rozstrzygnięciu dylematów odnośnie do wyboru drogi postępowania chirurgicznego, jeśli w danym przypadku tego rodzaju wybór ma miejsce. Bardzo ograniczone są też zazwyczaj możliwości zmiany lekarza i konsultacji z innym chirurgiem, mającym ewentualnie inną opinię. Znajdując się w rękach danego zespołu chirurgicznego, pacjent najczęściej musi się mu oddać z ufnością, do czego zresztą — jako osoba słaba i cierpiąca — ma skłonność. W przypadku zabiegów planowanych z dużym wyprzedzeniem, w oczekiwaniu (nieraz kilkuletnim) na zabieg, którego charakter jest już w zasadzie z góry ustalony, pacjent jest podporządkowany reżimowi określającemu dostęp do świadczenia medycznego, w którym to administracyjnym schemacie nie ma wiele przestrzeni dla rozterek i wahań, pod groźbą utraty miejsca w kolejce do zabiegu. Dlatego los pacjenta w bardzo dużym stopniu zależy od przekonania leczących go lekarzy, środków, jakimi dysponują (a te, jak wspomniano, mogą być bardzo różne, w zależności od wyposażenia danej placówki leczniczej), a także od schematu organizacyjnego, któremu wraz z innymi pacjentami podlega. Ograniczenia autonomii pacjenta chirurgicznego są — rzecz jasna — jeszcze większe, gdy jest on osobą o ograniczonej zdolności poznawczej i komunikacyjnej, a więc częściowo tylko kompetentną do podejmowania decyzji odnośnie do własnego zdrowia.

Istnieją różne kategorie pacjentów o ograniczonej (bądź wyłączonej) kompetencji, a więc zagrożonych znacznym ograniczeniem możliwości kontrolowania własnych spraw zdrowotnych i autonomii w podejmowaniu decyzji w tym zakresie. Największą grupę takich pacjentów stanowią jednak osoby w zaawansowanym wieku, ze schorzeniami powodującymi ograniczenia funkcji poznawczych, a zwłaszcza demencję. Zapewnienie tym chorym maksymalnej dostępnej im możliwości autonomicznego podejmowania decyzji wymaga specjalnych starań i dobrze ustalonych praktyk monitorowania psychicznej kondycji pacjentów na oddziale w celu dopasowania terminu przeprowadzenia rozmowy o zabiegu do potrzeb i możliwości chorych. Uważności i staranności w tej materii zdecydowanie sprzyja skupienie chorych w starszym wieku, cierpiących na zaburzenia poznawcze znacznie częściej niż chorzy młodszy, na specjalnie przeznaczonych dla nich oddziałach.

Kolejny argument etyczny na rzecz tworzenia oddziałów chirurgii geriatrycznej wiąże się z kwestią dostępności świadczeń. Osoby w starszym wieku muszą pokonać więcej barier w uzyskaniu dostępu do leczenia niż młodszy pacjenci. Wynika to z (malejącej wprawdzie) nieufności lekarzy odnośnie do wartości terapeutycznej i bezpieczeństwa zabiegów chirurgicznych wykonywanych u pacjentów w zaawansowanym wieku, a także ze słabości psychofizycznej starszych pacjentów, którzy mając mniej sił i wiedzy, z większą trudnością docierają do specjalistów, a w konsekwencji są kwalifikowani do

¹Nieliczne studia pokazują, jak zróżnicowane mogą być opinie chirurgów w analogicznych sytuacjach terapeutycznych w odniesieniu do pacjentów w podeszłym wieku. Przedstawiony ankietowanym opis przypadku generuje całkowicie rozbieżne odpowiedzi odnośnie do podjęcia decyzji o zabiegu oraz uwzględnienia woli rodzin pacjentów w procesie decyzyjnym. Bardzo daleko w tej dziedzinie do ujednoliconych standardów, dających pacjentom rękojmię, że będą przez naukową medycynę traktowani w analogiczny sposób, niezależnie od tego, do jakiego trafią ośrodka (Gallagher P., Clark K. The ethics of surgery in elderly demented patient with bowel obstruction. *Journal of Medical Ethics* 2002; 28: 105–108).

zabiegów po dłuższym okresie trwania dolegliwości niż osoby młodsze. Co więcej, również motywacja chorych w starszym wieku do podjęcia aktywnego leczenia jest mniejsza, gdyż ogólne przekonanie, że pacjentów, którym nie pozostało już wiele lat życia, „nie warto” operować, indukowane jest również na nich samych i przez nich samych (oraz przez ich rodziny) nierzadko przyjmowane. Jednak gdy dla starszych pacjentów otwiera się specjalne, odrębne możliwości konsultacji medycznych i leczenia, w ramach świadczeń i placówek specjalnie dla nich przeznaczonych, dystans pomiędzy tymi chorymi a medycyną instytucjonalną znacznie się skraca. Dotyczy to całej sfery geriatrycznej, a wobec tego również chirurgii. Bez własnych tóżek chirurgicznych placówki przeznaczone dla starszych pacjentów nigdy nie będą spełniać swej roli w oczekiwanym wymiarze. Obok opieki kardiologicznej i diabetologicznej to właśnie zabezpieczenie potrzeb chirurgicznych ma największy wpływ na długość i jakość życia osób w podeszłym wieku.

Z poprawą dostępności świadczeń dla osób starszych wiąże się też funkcja edukacyjna, jaką pełnią oddziały geriatryczne, a także — o ile takowe są organizowane — oddziały chirurgii geriatrycznej. Poprzez samo swoje istnienie, a tym bardziej przez informacje, jakie płyną z nich w stronę pacjentów i ich rodzin, placówki te wzmacniają pozycję społeczną osób starszych w kontekście medycznym. Mając „swoją” medycynę, ludzie w podeszłym wieku stają się poniekąd wyróżnieni, w sposób przynajmniej częściowo równoważący ich ogólne upośledzenie w różnych obszarach życia społecznego, nie wyłączając medycyny.

Jak powiedziano, wiek pacjenta nie jest już samodzielnym kryterium kwalifikacyjnym przy ocenie możliwości wykonania określonego zabiegu u danej osoby. Niemniej jednak wciąż istnieje ryzyko ambiwalencji w traktowaniu starszych pacjentów przez lekarzy niepoddanych specjalnemu przeszkoleniu w zakresie postępowania diagnostycznego i podejmowania decyzji medycznych w tej grupie chorych. Ambiwalencja ta polega na chwiejności w traktowaniu kwestii wieku, która raz jest „drugorzędna”, innym razem zaś „jednak kluczowa”. Można przypuszczać, że rezerwa w stosunku do starszych chorych maleje — staje się tak wszelako właśnie pod wpływem argumentów padających ze strony geriatrów i lekarzy walczących o prawo starszych chorych do leczenia. Tym bardziej więc warto wydzielać tóżka geriatryczne i tworzyć oddziały geriatryczne, także te specjalistyczne, jak oddziały chirurgii wieku podeszłego, aby przed tą wciąż zaznaczającą się ambiwalencją tym skuteczniej chronić pacjentów.

Kolejną korzyścią, jaką może przynieść organizacja chirurgii geriatrycznej, jest możliwość rozwijania badań klinicznych z udziałem chorych w starszym wieku. Jak wiadomo, starsi pacjenci — mimo że tak jak dzieci nie są „małymi dorosłymi”, tak i oni nie są „starszymi dorosłymi” — są znacząco niedoreprezentowani w badaniach klinicznych. Jest to szkodliwe i dyskryminujące i prowadzi do systematycznego stosowania środków leczniczych (nie wyłączając metod chirurgicznych) w tej grupie niejako

off-label, na zasadzie ekstrapolacji. Chirurgia geriatryczna jest zaawansowaną specjalnością w ramach chirurgii ogólnej, co oznacza, że jest szczególnie predestynowana do prowadzenia działalności naukowej. W szerszym planie wysoka specjalizacja oznacza jednak coś więcej, a mianowicie autorytatywny i referencyjny status takiej placówki, która może w swoim regionie stanowić źródło wiedzy i konsultacji w zakresie postępowania z pacjentami w wieku podeszłym oraz — po prostu — wzór do naśladowania².

Trudno dziś jeszcze przewidzieć, czy ruch na rzecz tworzenia instytucjonalnych specjalizacji geriatrycznych, w tym chirurgii geriatrycznej, odniesie pełny sukces. Należy przypuszczać, że kluczowe znaczenie dla procesu organizacji jednostek chirurgii geriatrycznej będzie miał wzrost ilości i jakości danych dotyczących prognoz. Szanse na uzyskanie świadczeń osób w wieku 75+ zależą wszak od wiedzy i wyobrażeń lekarza o prognozach i szansach sukcesu terapeutycznego. Badań na temat prognoz skuteczności interwencji chirurgicznych u osób starszych przybywa i są to dane optymistyczne. Z czasem będzie można również ocenić, czy pacjenci w wieku podeszłym operowani w specjalnie przeznaczonych dla nich placówkach osiągają lepsze parametry długości i jakości życia w porównaniu z pozostałymi pacjentami w tej grupie wiekowej. Należy przypuszczać, że gdy okaże się, iż na oddziałach chirurgii geriatrycznej leczy się lepiej, ich liczba będzie wzrastać.

Nie ma wątpliwości co do tego, że dobre wyniki leczenia operacyjnego starszych chorych zależą od rozwoju wiedzy na temat swoistych uwarunkowań patologii wieku starczego i związanej z tym specyfiki terapeutycznej. Starzy ludzie potrzebują więcej uwagi, bardziej indywidualnego traktowania — to samo, co sprawia, że niektóre oddziały wołają się tych pacjentów „pozbywać”, powinno sprawiać, że na innych, specjalnie dostosowanych do ich potrzeb, będą mile widziani. „Pacjenci niechciani” (a istnieje kilka kategorii takich pacjentów) powinni mieć swój azyl i swoje specjalne miejsce w systemie. Jeśli bowiem są „niechciani” czy „nieoptycalni”, to znaczy, że system jeszcze nie stworzył dla nich dobrej propozycji. Geriatria jest właśnie propozycją dla „niechcianych” pacjentów w starszym wieku, zbyt kruchych i zbyt niedołączonych, żeby podołać oczekiwaniom „szybkiej medycyny”. Paradoksalnie, z punktu widzenia ekonomiki zdrowia pacjent stary i schorowany jest „kłopotliwy” — i to akurat dlatego, że jest chory. Nie choruje bowiem „szybko”, lecz „wolno” i bez spektakularnych efektów. Media zwykle nie interesują się udanymi zabiegami u pacjentów sędziwych. W świadomości społecznej wciąż pokutuje przekonanie, że chorowanie jest nieodłączną cechą wieku starczego i należy się z tym pogodzić, nie lecząc się zbyt intensywnie. Właśnie takie podejście i jego przewyżczenie legły

²Jedno z centrów chirurgii geriatrycznej działa przy szpitalu uniwersyteckim przy Uniwersytecie Kalifornijskim w San Francisco. Warto się zapoznać z misją tego oddziału, w której podkreśla się właśnie ów referencyjny, modelowy charakter stosowanych i rozwijanych tam praktyk (University of California Center for Surgery in Older Adults, Mission; <https://geriatric.surgery.ucsf.edu/about-us.aspx>).

u podstaw słynnego sporu, jaki przetoczył się przez polskie media przed kilkanaście laty, dotyczącego wszczepiania endoprotez stawu biodrowego u pacjentów 85-letnich i starszych. Dziś wiemy, że jest to zabieg ratujący życie, który pacjentowi w wieku starczym po prostu się należy.

Lekceważące podejście do starszych chorych, a także utrudnianie im dostępu do zabiegów chirurgicznych mają wiele powiązanych ze sobą przyczyn: kulturowych, medycznych, psychologicznych i ekonomicznych. Wielochorobowość i wynikające z niej trudności w zintegrowaniu i zaplanowaniu kompleksowej terapii należą do najistotniejszych przeszkód w dobrym prowadzeniu pacjentów w wieku podeszłym. Również obniżone oczekiwania terapeutyczne chorych z tej grupy oraz trudności w racjonalnym określeniu celów terapeutycznych na ostatnim etapie życia sprawiają, że wielu z nich popada w zaniedbanie medyczne bądź jest leczonych nazbyt zachowawczo lub minimalistycznie. Z drugiej strony istnieje grupa pacjentów w starszym wieku leczonych zbyt intensywnie, na pograniczu terapii daremnej bądź uprzączywej. Rozwój geriatry, w tym chirurgii geriatrycznej, pozwoli na upowszechnienie standardów zrównoważonej terapii osób starszych, chroniąc ich zarówno przed zaniedbaniem, jak i przed „walecznością” medyczną, mającą niejednokrotnie dwuznaczny podtekst ambicjonalny i ekonomiczny.

Cechę medycyny geriatrycznej stanowi inny niż w pozostałych dyscyplinach medycznych stosunek do czasu. Starość ma swoją odmienną niż wcześniejsze fazy życia dynamikę, a horyzontem postępowania medycznego nie jest bliżej nieokreślona, bardzo długa przyszłość „po wyleczeniu”, lecz zrównoważona, spokojna starość, zakończona śmiercią. Wolniejsze jest również tempo komunikowania się z pacjentem, wolniej przebiegają rekonwalescencja i rehabilitacja. Wszystko to stwarza niesprzyjający klimat w konfrontacji z systemem ekonomiczno-organizacyjnym ochrony zdrowia, nastawionym na skuteczność, szybkie interwencje i skracanie czasu kontaktu chorych z oddziałami szpitalnymi. W geriatryi czas płynie poniekąd wolniej, a zadania terapeutyczne stopniowo przechodzą w tryb postępowania paliatywnego i opiekę o charakterze hospicyjnym. Brak czasu i presja na krótkoterminową skuteczność leczenia sprawiają, że starsi pacjenci spoty-

kają się niejednokrotnie ze zniecierpliwieniem personelu i wynikającym z niego paternalizmem, jeśli nie wręcz protekcyjnym traktowaniem. Wydzielone oddziały geriatryczne, w tym również chirurgiczne, stwarzają dla pacjentów azyl, w którym mogą się schronić przed irytacją i zniecierpliwieniem, a tym samym poczuć się bardziej bezpiecznie i podmiotowo.

Organizowanie opieki geriatrycznej w specjalnie do tego przygotowanych placówkach, pracujących w przystosowanym do ich specyfiki modelu finansowania, może stanowić istotną przeciwwagę dla społecznego upośledzenia osób starszych, zwłaszcza tych zniedołężniałych i dotkniętych deficytem zdolności poznawczych lub demencją. Pacjenci z tej grupy nie są zdolni tworzyć silnej organizacji, będącej partnerem w negocjacjach dotyczących alokacji środków i dostępu do świadczeń. Nie mają też najczęściej zdecydowanych rzeczników swoich interesów, jak to jest w przypadku dzieci.

Geriatrya musi stwarzać parasol ochronny przeciwko zagrożeniu marginalizacją i utratą autonomii przez pacjentów w wieku podeszłym. Dlatego trzeba świadomie dążyć do tego, aby geriatrya, w tym także wyspecjalizowana chirurgia geriatryczna, była przestrzenią bezpieczeństwa etycznego — ze świadomością zagrożeń i mechanizmami (dobrymi praktykami) mogącymi je neutralizować. Im większa świadomość ryzyka etycznego związanego z chirurgią oraz ze specyfiką pacjentów w wielu podeszłym, tym większa szansa, że placówki chirurgii geriatrycznej będą miejscem — z etycznego punktu widzenia — bezpiecznym dla chorych. Stawiając pytanie o sens tworzenia oddziałów chirurgii geriatrycznej, warto je zadać nie tylko specjalistom, lecz również samym pacjentom. Można się spodziewać (choć wymagałoby to przeprowadzenia odpowiedniej ankiety), że większość pacjentów chirurgicznych w wieku podeszłym chętnie wybrałaby leczenie w placówce przeznaczonej specjalnie dla starszych ludzi, dostosowanej do ich specyficznych potrzeb, o ile tylko oferowane przez nią zabiegi byłyby analogiczne do tych wykonywanych przez alternatywne oddziały chirurgii. Nie byłby to argument rozstrzygający, niemniej jednak istotny, zwłaszcza w kontekście argumentów natury medycznej oraz natury bioetycznej, którym poświęcono przedstawione uwagi.

Prof. dr hab. Jan Hartman
Wydział Nauk o Zdrowiu

Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Praca wpłynęła do Redakcji: 21.02.2021

Odpowiedź na list do Redakcji nadesłany przez prof. Jana Hartmana

Z zainteresowaniem przeczytałem nadesłany przez prof. Jana Hartmana tekst pt *Chirurgia geriatryczna z etycznego punktu widzenia* publikowany w formie listu na łamach „Chirurgii Polskiej”. Poruszone przez Autora problemy dotyczące zabiegów chirurgicznych przeprowadzanych u osób w zaawansowanym wieku nie są zagadnieniem nowym, ale propozycja wyodrębnienia nowej specjalności zajmującej się tylko chirurgią geriatryczną nosi już takie znamiona. Powstaje więc pytanie, czy rzeczywiście istnieje potrzeba wyodrębnienia takiej nowej specjalności, kiedy średni wiek operowanych chorych w naszym kraju jest wysoki, a techniki operacyjne stosowane u osób młodych i starszych w zasadzie niczym zasadniczo się nie różnią. Osobiście uważam, że nie ma takiej potrzeby, a co więcej, wprowadzenie w naszych wa-

runkach ochrony zdrowia dodatkowej, jeszcze jednej specjalności chirurgicznej, oddzielającej chorych starszych od młodszych, mogłoby być wręcz szkodliwe. Autor w swojej pracy wskazuje doświadczenia Stanów Zjednoczonych, gdzie system opieki zdrowotnej funkcjonuje w diametralnie odmienny sposób niż system ochrony zdrowia nie tylko w Polsce, ale i w całej Unii Europejskiej. Co więcej, system ubezpieczeniowy w Stanach Zjednoczonych także jest inny niż w Europie, co wymusza inne zabezpieczenie chorych na tych dwóch kontynentach. Szanując autorytet i osobę Pana Profesora jako Autora nadesłanego tekstu, jak również wstępując się w argumenty przedstawione w publikowanym tekście, pozwalam sobie jednak wyrazić własne, odmienne zdanie w rozpoczętej przez Profesora Hartmana dyskusji.

Prof. dr hab. n. med. Arkadiusz Jawień

Data wpłynięcia: 30.12.2021

Odpowiedź na list do Redakcji

Prof. dr hab. Jan Hartman jest filozofem o uznanym dorobku naukowym i publicystycznym. Myśli Pana Profesora zawarte w publikowanym przez Redakcję „Chirurgii Polskiej” liście pt.: *Chirurgia geriatryczna z etycznego punktu widzenia* — często dyskusyjne i kontrowersyjne — zmuszają nas, chirurgów, do intelektualnego wysiłku sięgnięcia poza obszary policzalne w układzie centymetr–gram–sekunda. W codziennej praktyce chirurgicznej staramy się doganiać stale „uciekające”, opracowywane naukowo „guidelinesy”, wytyczne i zalecenia bazujące na medycynie opartej na faktach (EBM, *evidence based medicine*). Także stałe dążenie do technicznej biegłości i korzystania z nowych technologii sprawiają, co stwierdzam z ubolewaniem, że nie zawsze mamy czas na postrzeganie naszej aktywności zawodowej w szerszym, nie tylko medycznym, wymiarze i nierzadko wpadamy w *furor chirurgicus*. Zakładam optymistycznie, że główną przyczyną tego faktu jest brak czasu. Związek filozofii i medycyny sięga VI w. p.n.e., kiedy to była ona częścią filozofii jońskiej, filozofii, z której zaczerpnęła fascynację wyjaśnianiem świata przez intelekt, jak również zainteresowanie kwestiami przyczyny, skutku oraz zmiany. W tym okresie lekarze i filozofowie nie odróżniali się zbyt od siebie, podobnie jak medycyna, nauka i filozofia.

Medycyna stała się bytem w V w. p.n.e., po pojawieniu się Hipokratesa — filozofa, etyka i lekarza. Zyskała dwie istotne cechy: stała się sztuką opartą na obserwacji chorych oraz uzyskała ramy etyczne. Z czasem jednak lekarz powoli stawał się jedynie *vir bonus, medendi peritus* — dobrym ekspertem w dziedzinie leczenia.

Rozwój medycyny, mający miejsce głównie w drugiej połowie XX w., m.in. postępy intensywnej terapii umożliwiające utrzymywanie przy życiu chorych „na granicy życia i śmierci”, przeszczepianie narządów, metody kontroli płodności, technologia zapłodnienia pozaustrojowego, operacje wewnątrzmaciczne, postawił przed ludzkością

nieznane wcześniej problemy i wynikające z nich pytania filozoficzne. Okazało się, że podobnie jak wojna jest zbyt trudną sprawą, aby jej prowadzenie powierzać ją jedynie wojskowemu (generałom,) tak medycyna jest zbyt złożona, aby zajmowali się nią wyłącznie lekarze. W języku angielskim istnieje rozróżnienie na chorobę zidentyfikowaną przez lekarza (*disease*) oraz poczucie bycia chorym (*illness*) — według amerykańskiego lekarza i filozofa Erica Cassella (1928–2021). Punkt widzenia filozofa niezmiernie często jest w swej istocie różny od perspektywy lekarza. Spośród czterech zasad *prima facie* filozofom bliższe są zasady autonomii i sprawiedliwości, dla lekarzy zaś najważniejsze są z reguły zasady nieszkodzenia i dobroczynności, co odpowiada tradycji zawodu od ponad 2500 lat.

List prof. Hartmana publikowany na łamach „Chirurgii Polskiej” zawiera liczne wątki, nie wszystkie w taki sam sposób związane bezpośrednio z tytułem. Mam tu na myśli problem ryzyka operacyjnego, problem leczenia paliatywnego (jakże często zupełnie niezależny od wieku operowanego), problem „władzy lekarskiej w chirurgii”, problem dostępności świadczeń czy problem badań klinicznych. Każdy z tych tematów jest wart osobnego spojrzenia z perspektywy filozoficzno-etycznej. Przechodząc do istoty zagadnienia — jako chirurg ogólny, onkologiczny i naczyniowy, nauczyciel akademicki, profesor, operator operujący od 50 lat, jestem jednak przeciwny tworzeniu specjalistycznych oddziałów chirurgii geriatrycznej. Sprowadzając zagadnienie *ad absurdum*, można zadać pytanie, dlaczego powinno się tworzyć tylko oddziały chirurgii, a nie oddziały wszystkich specjalizacji? Tak jak jestem zwolennikiem geriatry „internistycznej”, holistycznie leczącej człowieka, który w wieku powyżej 70 lat jest często „właścicielem” 5–7 chorób i przyjmuje do 10 leków (w tym witamin i suplementów) — tak oddział chirurgii geriatrycznej uważam za strukturę niepotrzebną, a nawet w pewnych aspektach szkodliwą! Zgadając się z licznymi zagadnieniami poruszonymi przez Autora listu

(np. wiek a operacja, wiek a postępowanie terapeutyczne), uważam, że rozwiązaniem tych niewątpliwych problemów nie jest wskazana struktura segregacyjna. Filozofia i medycyna powinny stanowić dla siebie wzajemnie inspirację i wsparcie. Wciąż jednak kontakty między filozofią a medycyną są bardzo skromne. Ułatwienie wzajemnej komunikacji przyniosłoby bez wątpienia lepszą integrację obu środowisk. Nie można też nie zwrócić uwagi na słabość aktualnego systemu kształcenia lekarzy. Przedmiot taki jak humanistyka medyczna (w dobie dehumanizacji

medycyny) wciąż nie może sobie znaleźć znaczącego miejsca w kształceniu lekarzy w Polsce.

Dziękuję Panu Profesorowi za nadesłany tekst, stanowiący bez wątpienia przyczynek do ciekawej i inspirującej dyskusji, mimo pewnych uwag z mojej strony, które przedstawiłem powyżej. Uważam, że rozważania prof. Jana Hartmana bezdyskusyjnie skłaniają do refleksji, jak również przypominają, że to filozofia jest matką nauk!

Prof. dr hab. n. med. Marek Maruszyński

Data wpłynięcia: 22.12.2021 r.



tvmed | OGLĄDAJ
TERAZ

MULTIMEDIALNA PLATFORMA WIEDZY MEDYCZNEJ

tvmed

- Ponad 5000 wyemitowanych nagrań
- Ponad 300 transmitowanych konferencji
- Ponad 2000 współpracujących z nami specjalistów
- Ponad 1600 godzin materiałów wideo

Dostęp do najlepszej wiedzy medycznej
w ramach jednej prostej opłaty.
Warto skorzystać już dziś!

www.tvmed.pl

VESSEL DUE F

SULODEKSYD



VAS OPROTECTIVE¹

1. Charakterystyka produktu leczniczego Vessel Due F

VESSEL DUE F 250 LSU, kapsułki miękkie SKŁAD: 1 kapsułka zawiera: 250 LSU sulodeksydu (Sulodexidum), 0,26 mg etylu parahydroksybenzoenu sodowego, 0,13 mg propylu parahydroksybenzoenu sodowego, sodu laurylosarkozianu, krzemionki kolloidalna uwodniona, tritactyna, żelatyna, glicerol, tytanu dwutlenek (E 171), żółta tlenek czerwony (E 172). POSTAĆ FARMACEUTYCZNA: Ceglastoczerwone, owalne kapsułki miękkie. WSKAZANIA TERAPEUTYCZNE: Prod. lecz. jest wskazany do stosowania u dorosłych. Leczenie objawowe pierwotnej i wtórnej przewlekłej niewydolności żylnych. Leczenie owrzodzeń żylnych podudzi jako uzupełnienie terapii miejscowej. Leczenie objawowe przewlekłej obturacyjnej choroby tętnic kończyn dolnych o umiarkowanym nasileniu (II stopień klasyfikacji Fontaine'a). Przedłużona wtórna profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej u pacjentów, którzy zakończyli standardowe leczenie przeciwzakrzepowe (3 do 12 miesięcy) z powodu zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Leczenie twardych wysięków u pacjentów z nieproliferacyjną łagodną do umiarkowanej retinopatią cukrzycową. DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA: Leczenie objawowe pierwotnej i wtórnej przewlekłej niewydolności żylnych: 2 kaps. (500 LSU) 2 razy na dobę między posiłkami. Leczenie owrzodzeń żylnych podudzi jako uzupełnienie terapii miejscowej: 1 amp. (600 LSU) raz na dobę domięśniowo przez 20 dni, następnie 2 kaps. (500 LSU) dwa razy na dobę między posiłkami przez 30-70 dni. Leczenie objawowe przewlekłej obturacyjnej choroby tętnic kończyn dolnych o umiarkowanym nasileniu (II stopień klasyfikacji Fontaine'a): 1 amp. (600 LSU) raz na dobę domięśniowo przez 20 dni, następnie 2 kaps. (500 LSU) dwa razy na dobę między posiłkami przez 6 miesięcy. Przedłużona wtórna profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej u pacjentów, którzy zakończyli standardowe leczenie przeciwzakrzepowe (3 do 12 miesięcy) z powodu zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej: 2 kaps. (500 LSU) 2 razy na dobę między posiłkami. Leczenie twardych wysięków u pacjentów z nieproliferacyjną łagodną do umiarkowanej retinopatią cukrzycową: 1 kaps. (250 LSU) 2 razy na dobę między posiłkami. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności prod. lecz. Vessel Due F u dzieci i młodzieży. Nie ma dostępnych danych. PRZECIWWSKAZANIA: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, heparynę lub leki heparynopodobne. Jednoczesne stosowanie heparyny lub doustnych antykoagulantów. Skaza krwotoczna i choroby przebiegające z krwawieniami. SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA: W związku z niewielką toksycznością prod. lecz. nie zaleca się szczególnych środków ostrożności w czasie jego stosowania. Podczas jednoczesnego podawania innych leków przeciwzakrzepowych niezbędna jest jednak regularna kontrola parametrów krzepnięcia krwi. Prod. lecz. zawiera etylu parahydroksybenzoenu sodowy oraz propylu parahydroksybenzoenu sodowego i dlatego może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego). Prod. lecz. zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w kaps., to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE: Częstość występowania działań niepożądanych szacowano następująco: często (≥1/100 <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 <1/100); rzadko (≥1/10 000 <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000), niezmana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): Działania niepożądane, które obserwowano po wprowadzeniu leku na rynek. Bardzo rzadko: po zastosowaniu leku w postaci kaps. – niedokrwistość, ból brzucha, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, smolowate stolce, zaburzenia metabolizmu białek osocza krwi, obrzęk i rumień w obrębie genitaliów, zbyt częste miesiączkowanie, obrzęk naczyńioruchowy, wybroczyny. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY: ALFASIGMA S.p.A., Via Ragazzi del '99, n. 5 40133 Bologna (BO) Włochy. POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU (wydane przez MZ): R/0396. Kategoria dostępności: Rp. VESSEL DUE F 300i LSU/ml, roztwór do wstrzykiwań SKŁAD: 1 ampulka (2 ml) zawiera 600i LSU sulodeksydu (Sulodexidum), sodu chlorek, woda do wstrzykiwań. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA: roztwór do wstrzykiwań. WSKAZANIA TERAPEUTYCZNE: Prod. lecz. jest wskazany do stosowania u dorosłych. Leczenie owrzodzeń żylnych podudzi jako uzupełnienie terapii miejscowej. Leczenie objawowe przewlekłej obturacyjnej choroby tętnic kończyn dolnych o umiarkowanym nasileniu (II stopień klasyfikacji Fontaine'a). DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA: Leczenie owrzodzeń żylnych podudzi jako uzupełnienie terapii miejscowej: 1 amp. (600 LSU) raz na dobę domięśniowo przez 20 dni, następnie 2 kaps. (500 LSU) dwa razy na dobę między posiłkami przez 6 miesięcy. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności prod. lecz. Vessel Due F u dzieci i młodzieży. Nie ma dostępnych danych. PRZECIWWSKAZANIA: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, heparynę lub leki heparynopodobne. Jednoczesne stosowanie heparyny lub doustnych antykoagulantów. Skaza krwotoczna i choroby przebiegające z krwawieniami. SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA: W związku z niewielką toksycznością prod. lecz. nie zaleca się szczególnych środków ostrożności w czasie jego stosowania. Podczas jednoczesnego podawania innych leków przeciwzakrzepowych niezbędna jest jednak regularna kontrola parametrów krzepnięcia krwi. Prod. lecz. zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w amp., to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE: Częstość występowania działań niepożądanych szacowano następująco: często (≥1/100 <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 <1/100); rzadko (≥1/10 000 <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000), niezmana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): Działania niepożądane, które wystąpiły w trakcie badań klinicznych (uczestniczyły w nich w sumie 3258 pacjentów). Bardzo rzadko: krwawienie w obrębie żołądka, obrzęk obwodowy, utrata przytomności. Niezbyt często: uczucie dyskomfortu w obrębie jamy brzusznej, dyspepsja, wzdęcia, wymioty, ból w miejscu podania (w przypadku i-ru do wstrzyk.), krwiak w miejscu podania (w przypadku i-ru do wstrzyk.), ból głowy, wysypki, rumień, pokrzywka. Często: zawroty głowy, ból w nadbrzuszu, biegunka, ból żołądka, nudności, wysypka, Działania niepożądane, które obserwowano po wprowadzeniu leku na rynek. Bardzo rzadko: po zastosowaniu leku w postaci i-ru do wstrzyk. – kołatanie serca, zaburzenia widzenia, ból w obrębie łaski piersiowej, bóle drgawki, drżenia, derealizacja, zwrócenie uwagi i pęcherza moczowego, zaburzenia w oddawaniu moczu, krwiopłucie, świąd, płamica, uogólniony rumień, nagłe zaczerwienienie twarzy, uczucie pieczenia w miejscu podania. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY: ALFASIGMA S.p.A., Via Ragazzi del '99, n. 5 40133 Bologna (BO) Włochy. POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU (wydane przez MZ): R/0395. Kategoria dostępności: Rp. VDF/09.2022/reklama Lekarz POZ