

## Sposoby leczenia miażdżycowego zwężenia tętnic szyjnych w prewencji niedokrwiennego udaru mózgu – punkt widzenia chirurga naczyniowego



dr hab. med. Dariusz Janczak  
Klinika Chirurgiczna, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny,  
Wrocław

Zwężenie pozaczaszkowych tętnic mózgowych stanowi przyczynę ponad 40% udarów niedokrwiennej części mózgu,<sup>1</sup> a uznany czynnikiem ryzyka tych udarów jest miażdżycowe zwężenie tętnicy szyjnej. Do dostępnych sposobów leczenia zwężenia tętnicy szyjnej jako prewencji udaru mózgu należą: leczenie chirurgiczne (CEA – *carotid endarterectomy*), endowaskularne stentowanie (CAS – *carotid artery stenting*) i leczenie zachowawcze. Od kilku lat toczy się dyskusja, która z tych metod jest optymalna.

Badanie ECST (European Carotid Surgery Trial) wykazało przewagę leczenia zachowawczego nad leczeniem zabiegowym u pacjentów ze zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej <69%, a badanie NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) wskazuje na przewagę leczenia zachowawczego u pacjentów ze zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej <50%.<sup>2</sup> Badania wykazały wyraźną korzyść z leczenia inwazyjnego w przypadku zwężenia >69% (ECST) oraz >50% (NASCET).<sup>2</sup> Potwierdziły też jednoznacznie, że pacjenci z istotnym objawowym zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej odnoszą korzyść z leczenia operacyjnego, czyli endarterektomii tętnicy szyjnej (CEA), która jest od wielu lat uznaną metodą leczenia krytycznego zwężenia tętnicy szyjnej. W przypadku pacjentów bezobjawowych badania ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) oraz ACST (Asymptomatic Carotid Surgery Trial) potwierdziły, że CEA zmniejsza o 53% ryzyko udaru mózgu w czasie 5 lat w porównaniu z farmakoterapią w przypadku krytycznego zwężenia tętnicy szyjnej.<sup>3</sup> Badanie ACAS potwierdziło gorsze wyniki leczenia operacyjnego u kobiet niż u mężczyzn. Kolejnymi badaniami, w których porównywano wyniki stosowania CEA i CAS, były badania CAVATAS (Carotid And Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study) oraz SAPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy). W obu badaniach nie wykazano różnic statystycznych w wynikach CAS i CEA, a odsetek powikłań w postaci udaru lub zgonu wynosił odpowiednio 5,5% i 8,4%.<sup>4</sup> Postępowanie małoinwazyjne związane było z mniejszą liczbą zawałów mięśnia sercowego w okresie okołoperacyjnym. W badaniu CaRESS (Carotid Revascularization Using Endarterectomy or Stenting Systems) również nie wykazano istotnych różnic statystycznych pod względem występowania klasycznych powikłań okołoperacyjnych po zastosowaniu CEA lub CAS (3,6% CEA v. 2,1% CAS) ani po upływie roku (13,6% CEA v. 10% CAS).<sup>5</sup>

Zabiegi wewnątrznaczyniowe odgrywają coraz większą rolę w leczeniu patologii tętnic szyjnych. Pierwszym badaniem z randomizacją porównującym leczenie chirurgiczne i stentowanie z zastosowaniem urządzeń neuroprotekcyjnych u wszystkich pacjentów było badanie SAPHIRE. Dało ono wielki impuls do rozwoju technik przeszłonkowych w leczeniu zwężenia tętnic szyjnych. Wykazało przewagę CAS nad CEA. Powikłania w postaci zgonu, udaru mózgu, zawału mięśnia sercowego występowały po CEA u 9,9% pacjentów, podczas gdy po CAS u 4,4%.<sup>5</sup> Po rocznej obserwacji punkt końcowy (zgon, udar, zawał) wystąpił u 12,2% po CAS i 20,1% po CEA.<sup>6</sup>

Niezwykle cenne jest opracowanie i porównanie wyników badań SPACE (Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy) i EVA-3S (Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis), których autorzy wykazali wyraźnie częstsze występowanie udarów mózgu po CAS niż po CEA: 7,5% v. 6,2% – SPACE oraz 8,81% v. 2,7% – EVA-3S.<sup>7</sup> Metaanalizy te wykazały większą umieralność pacjentów z objawowym zwężeniem tętnic szyjnych wewnętrz-

nych poddanych CEA w porównaniu z CAS: 0,86% v. 0,67% – SPACE oraz 1,16% v. 0,77% – EVA-3S.<sup>7</sup> Ryzyko śmierci pacjenta jest w przypadku obu metod niewielkie i podobne, natomiast ryzyko wystąpienia udaru mózgu w metaanalizie SPACE jest bardzo wysokie dla obu metod leczenia, przy czym gorsze wyniki uzyskano po CAS – 7,5%.<sup>1</sup> Badanie EVA-3S wykazuje blisko 9% ryzyko udaru mózgu po CAS i niemal czterokrotnie mniejsze ryzyko udaru mózgu po CEA.<sup>7</sup>

Wyniki prowadzonych w ostatnich latach badań z randomizacją porównujących leczenie chirurgiczne z endowaskularnym były niejednoznaczne i wręcz rozbieżne, dlatego decydujące znaczenie w profilaktyce pierwotnej i wtórnej udarów mózgu mogą mieć wyniki ostatnio opublikowanego badania CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial) porównującego wyniki zastosowania CEA i CAS. Badanie to było niezwykle potrzebne, gdyż stale rośnie liczba pacjentów kwalifikowanych do zabiegów wewnątrznaczyniowych. Badanie prowadzono przez 10 lat w 108 ośrodkach w USA i Kanadzie. Wzięło w nim udział 2502 pacjentów, przy czym u 1321 osób występowały objawy zwężenia tętnicy szyjnej.<sup>8</sup> Zarówno CAS, jak i CEA zostały przeprowadzone zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Wśród pacjentów włączonych do badania 35% stanowiły kobiety; u 85% pacjentów zwężenie tętnicy szyjnej przekraczało 70%.<sup>8</sup> Na zbiorczy punkt końcowy składały się zgon, udar i zawał mięśnia sercowego. Okres obserwacji wyniósł 4 lata (średnio 2,5 roku). W okresie okołoperacyjnym częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego była podobna u pacjentów poddanych zabiegowi CAS i CEA (5,2% v. 4,5%).<sup>8</sup> Stwierdzono różnice w częstości poszczególnych powikłań (zgon 0,7% v. 0,3%, udar 4,1% v. 2,3%, zawał mięśnia sercowego 1,1% v. 2,3%). Po 4 latach nie obserwowano różnic w częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego w obu grupach (7,2% w grupie CAS i 6,8% w grupie CEA).<sup>8</sup> Po 4 latach obserwacji udar lub zgon stwierdzono u 6,4% pacjentów w grupie CAS i 4,7% w grupie CEA (w tym w podgrupie pacjentów z objawami 8,0% v. 6,4%, a w podgrupie pacjentów bez objawów 4,5% v. 2,7%). Porażenie nerwów czaszkowych występowało zdecydowanie rzadziej po CAS (0,3%) niż po CEA (4,7%).<sup>8</sup>

Warto przedstawić w tym miejscu wyniki badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych przez McPhee i wsp.<sup>9</sup> z udziałem kilkunastu tysięcy pacjentów. Stwierdzono w nich, że liczba udarów w okresie pooperacyjnym była większa po CAS niż po CEA (2,1% v. 0,88%), podobnie jak liczba zgonów (1,3% v. 0,39%). W przypadku bezobjawowego zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej częstość udarów po CAS była dwukrotnie większa niż po CEA (1,8% v. 0,86%). Częstość zgonów była podobna i wynosiła 0,44% po CAS i 0,36% po CEA.<sup>9</sup> Wyraźnie większe różnice stwierdzono u pacjentów leczonych z powodu objawowego zwężenia tętnic szyjnych. Odsetek udarów okołoperacyjnych po CAS był blisko 4-krotnie większy niż po CEA (4,2% v. 1,1%). Podobny stosunek częstości udarów w tych grupach wykazało badanie EVA-3S, jednak tu ryzyko udaru mózgu po CAS

wyniosło aż 9%. Amerykańscy autorzy wykazali również wyraźnie większą umieralność w grupie leczonej CAS (7,5%) w porównaniu z CEA (1%).<sup>9</sup> Luebke i wsp.<sup>10</sup> przeprowadzili metaanalizę, która wskazała na istotną statystycznie przewagę leczenia operacyjnego nad wewnątrznacyniowym w grupie około 3000 pacjentów. Na tej podstawie należy stwierdzić, że leczenie chirurgiczne nadal pozostaje złotym standardem w terapii objawowych oraz bezobjawowych zwężeń tętnic szyjnych. Autorzy pracy wykazali, że wczesne i odległe wyniki po CEA są znakomite: ryzyko udaru mózgu wynosi 1-2%, ryzyko zgonu <1%. W przypadku CAS ryzyko udaru wynosi 7-8%, a ryzyko zgonu ok. 1%.<sup>10</sup> Inne badania ujawniły duży odsetek nawrotowych zwężeń tętnic szyjnych po CAS (po 3 miesiącach ok. 20% restenoz), co świadczy o tym, że proces hiperplazji w miejscu założonego stentu jest dynamiczny. Należy również wspomnieć o bezobjawowych uszkodzeniach mózgu po CAS, które wykazano w badaniach dyfuzyjnych metodą rezonansu magnetycznego (DWI – *diffusion-weighted imaging*) u 40-60% chorych.<sup>11</sup> Jest to niezwykle istotne spostrzeżenie, gdyż embolizacja naczyń mózgowych po CAS może trwać nawet przez kilka dni po zabiegu.

Przedstawione badania potwierdzają opinię, że w niektórych grupach pacjentów techniki endowaskularne mają ograniczone zastosowanie w leczeniu zwężenia tętnic szyjnych ze względu na nadal duży odsetek powikłań neurologicznych i znacznie większy odsetek zwężeń nawrotowych w porównaniu z grupą leczoną sposobem klasycznym – chirurgicznie. Wieloośrodkowe badanie CAVATAS wykazało, że łączna częstość rozległych udarów i zgonów wynosiła 5,9% w grupie CEA i 6,4-6,8% w grupie CAS, natomiast łączna częstość wszystkich udarów i zgonów odpowiednio 9,9% i 10%.<sup>12</sup> Uszkodzenia nerwów czaszkowych zanotowano tylko w grupie leczonych chirurgicznie u 8,7% pacjentów. Krwiaki w ranie pooperacyjnej występowały częściej w grupie leczonych chirurgicznie (6,7%) niż po angioplastyce (1,2%). Po każdym zabiegu pacjenci otrzymywali leki antyagregacyjne. Średni okres obserwacji wynosił 2 lata. W tym czasie nie odnotowano różnic w częstości udarów w obu grupach, wśród leczonych metodą CAS stwierdzono jednak wyraźnie większy odsetek nawrotowych zwężeń i bezobjawowych niedrożności (18%) niż wśród leczonych metodą CEA (do 5%).<sup>13</sup>

Badanie CAVATAS wykazało duży odsetek powikłań neurologicznych i zgonów w grupie poddanej CAS w porównaniu z grupą operowaną klasycznie. Dotyczy to zwłaszcza rozległych udarów. Na tej podstawie możemy stwierdzić, że zabiegi wewnątrznacyniowe nie mogą być rutynową metodą leczenia pacjentów ze zwężeniem tętnicy szyjnej, nawet w przypadku zwężeń >70%.<sup>14</sup> Zabiegi powinny być wykonywane wówczas, gdy nie można przeprowadzić operacji ze względu na umiejscowienie zwężenia lub obciążenia kardiologiczne, nie powinny być natomiast stosowane u pacjentów z objawowym zwężeniem 50-69%, a z całą pewnością nie mogą być proponowane pacjentom z bezobjawowym zwężeniem, niezależnie od jego stopnia.<sup>14</sup>

Zatory naczyń mózgowych podczas stentowania tętnic szyjnych powstają wskutek odrywania się małych blaszek miażdżycowych i mogą powodować ubytkowe objawy neurologiczne. Ryzyko zatorowości można zmniejszyć, stosując neuroprotekcję w postaci urządzeń filtrujących. Wiele badań wykazało na usuniętych filtrach w ponad 60% wykonanych procedur endowaskularnych obecność makroskopowo widocznych blaszek miażdżycowych. Zebrany materiał składał się z makrofagów wypełnionych złożami cholesterolu i fibryną. W przypadku stentowania tętnic szyjnych do udarów dochodziło nierzadko w kilka godzin po zabiegu, kiedy filtr był już usunięty z naczyń. Przyczyną części tych udarów może być materiał zatorowy, który przedostaje się przez oczka stentu nacyniowego i z prądem krwi płynie do mózgu. Wydaje się, że stent powlekanym może eliminować taki mechanizm udarów. Zastosowanie stentu powlekanego w leczeniu zwężeń początkowego odcinka tętnicy szyjnej wewnętrznej obciążone jest jednak ryzykiem wystąpienia chromania żuchwy spowodowanego upośledzeniem napływu krwi do tętnicy szyjnej zewnętrznej lub jej całkowitym zamknięciem.<sup>14,15</sup>

Analizując wyniki badań wieloośrodkowych, można stwierdzić, że CAS może być wykonywane tylko w doświadczonych ośrodkach kardiologiczno-nacyniowych w ściśle określonych wskazaniach, do których należą:<sup>14,15</sup>

- nawrotowe zwężenia tętnic szyjnych (restenozy)
- wysoko położone rozwidlenie (podział) tętnicy szyjnej
- wysoko umiejscowione zmiany miażdżycowe w tętnicy szyjnej wewnętrznej
- dysplazja włóknisto-mięśniowa
- zmiany po radioterapii
- stan po przebytych zabiegach onkologicznych oraz radioterapii w zakresie szyi
- dużego stopnia otyłość z tzw. krótką szyją
- zaawansowany wiek (>80. r.ż.)
- uszkodzenie nerwu krtaniowego wstecznego
- świeży zawał mięśnia sercowego
- niewydolność oddechowa.

W przypadku chorych z ciężką niewydolnością serca przygotowywanych do pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG – *coronary artery bypass graft*), u których wykryto krytyczne zwężenie tętnic szyjnych, jedynym rozwiązaniem jest jednoczesne wykonanie CEA i CABG w znieczuleniu ogólnym z zastosowaniem elektroencefalograficznego (EEG) monitorowania funkcji mózgu oraz założeniem drenu przepływowego (shuntu) w przypadku wykrycia śródoperacyjnie niedokrwienia mózgu. Alternatywą takiego postępowania jest przeprowadzenie CAS jednocześnie z przezskórną plastyką tętnic wieńcowych (PCI – *percutaneous coronary intervention*) z ewentualną implantacją stentu w tętnicach wieńcowych. Wielu autorów wskazuje na skuteczność takiego postępowania jako przygotowania pacjenta do CABG oraz jako etapu wprowadzonej niedawno metody leczenia hybrydowego choroby niedokrwiennej serca (PCI+CAS+CABG).<sup>16</sup>

Systemy ochrony mózgu przed zatorami powstającymi podczas stentowania okazały się bardzo skuteczną metodą zmniej-

szającą częstość epizodów neurologicznych wklajających angioplastykę i znacznie poprawiły bezpieczeństwo stentowania tętnic szyjnych. W uzasadnionych przypadkach stosowanie ich jest już rutynową procedurą.

Doświadczenia zdobyte w angioplastyce tętnic wieńcowych pozwalają przypuszczać, że podwójna terapia antyagregacyjna (kwas acetylosalicylowy w skojarzeniu z klopidogrelem), stosowana podczas angioplastyki tętnic szyjnych, stanie się w niedługim czasie rutynowym postępowaniem, dodatkowo zmniejszającym częstość powikłań neurologicznych. Endotelizacja protezy naczyniowej trwa 28-96 dni. W tym czasie stent powoduje aktywację płytek krwi, dlatego tak ważne wydaje się wdrożenie skutecznej terapii antyagregacyjnej podczas angioplastyki tętnic szyjnych oraz po jej wykonaniu. W przeprowadzonych ostatnio badaniach z randomizacją wykazano, że u pacjentów po opisywanych zabiegach leczonych kwasem acetylosalicylowym w skojarzeniu z klopidogrelem rzadziej dochodzi do powikłań neurologicznych niż u pacjentów stosujących kwas acetylosalicylowy z heparyną. Inne badania ujawniły, że monoterapia klopidogrelem równie skutecznie zapobiega udarom niedokrwinnym mózgu jak skojarzona terapia antyagregacyjna. Skojarzenie klopidogrelu z kwasem acetylosalicylowym znacząco zwiększa ryzyko poważnych krwawień. Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy lekiem antyagregacyjnym pierwszego wyboru nadal jest kwas acetylosalicylowy w małych dawkach, który należy podawać również w okresie okołoperacyjnym.<sup>16</sup>

Złotym standardem leczenia zabiegowego krytycznego zwężenia tętnic szyjnych pozostaje klasyczna endarterektomia (CEA). Najważniejszą rolę w zminimalizowaniu powikłań neurologicznych odgrywa precyzyjna technika wykonywania udrożnienia tętnicy szyjnej wynikająca z doświadczenia chirurga naczyniowego. Jest to z pewnością jedna z najlepiej zbadanych klinicznie procedur naczyniowych, jednak kontynuowane są wielośrodkowe badania mające na celu udoskonalanie techniki operacyjnej.<sup>15,16</sup> We wczesnym okresie obserwacji (do 2,5 roku) technika angioplastyki i stentowania tętnic szyjnych (CAS) jest równie skuteczną metodą zapobiegania udarowi mózgu, co potwierdziło badanie CREST. Dynamiczny rozwój techniczny systemów proksymalnej neuroprotekcji oraz użycie stentów hybrydowych lub zamkniętokomórkowych z pewnością poprawi wczesne wyniki CAS. Pozostaje nam czekać na wyniki odległe, czyli >3-4 lat po zabiegu. W 2012 r. zostaną opublikowane wyniki badania ICSS (International Carotid Stenting Study), jednak dostępne już wczesne wyniki różnią się wyraźnie od wyników badania CREST i wskazują na przewagę CEA nad CAS.

Podsumowując, uważam, że klasyczne leczenie chirurgiczne zwężenia tętnic szyjnych (CEA) pozostaje metodą z wyboru, a zabiegi wewnątrznaczyniowe (CAS) powinny być wykonywane tylko u chorych dużego ryzyka i w ściśle określonych wskazaniach, gdy nie można operować klasycznie. Jedyną przewagą CAS nad CEA jest wyraźnie mniejsze ryzyko uszkodzenia nerwów czaszkowych.

#### Piśmiennictwo:

1. Yadav JS, Snead D, Ouriel K, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351:1493-1501.
2. Gurm HS, Nallamothu BK, Yadav J. Safety of carotid artery stenting for symptomatic carotid artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2008;29:113-119.
3. Bergeron P, Roux M, Khanoyan P, et al. Long-term results of carotid stenting are competitive with surgery. *J Vasc Surg* 2005;41:213-221.
4. Harrod-Kim P, Kadkhodayan Y, Derdeyn CP, et al. Outcomes of carotid angioplasty and stenting for radiation-associated stenosis. *Am J Neuroradiol* 2005;26:1781-1788.
5. Byrne J, Feustel P, Darling RC. Primary Closure, Routine Patching, and Eversion Endarterectomy: What is the Current State of the Literature Supporting Use of These Techniques? *Semin Vasc Surg* 2007;70:226-35.
6. de Borst GJ, Ackerstaff RG, de Vries JP, et al. Carotid angioplasty and stenting for post-endarterectomy stenosis: long-term follow-up. *J Vasc Surg* 2007;45:118-23.
7. Rapp JH, Wakil L, Sawhney R, et al. Subclinical embolization after carotid artery stenting: new lesions on diffusion-weighted magnetic resonance imaging occur postprocedure. *J Vasc Surg* 2007;45:867-72.
8. Brott TG, Hobson RW, Howard G, et al. for the CREST Investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363:11-23.
9. McPhee JT, Hill JS, Ciocca RG, et al. Carotid endarterectomy was performed with lower stroke and death rates than carotid artery stenting in 2003 and 2004. *J Vasc Surg* 2007;46:1112-18.
10. Luebke T, Aleksic M, Brunkwall J. Meta-analysis of randomized trials comparing carotid endarterectomy and endovascular treatment. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;34:470-79.
11. Stanziale SF, Marone LK, Boules TN, et al. Carotid artery stenting in octogenarians is associated with increased adverse outcomes. *J Vasc Surg* 2006;43:297-304.
12. Narins CR, Illig KA. Patient selection for carotid stenting versus endarterectomy: a systematic review. *J Vasc Surg* 2006;44:661-672.
13. AbuRahma AF, Stone PA, Flaherty SK, et al. Prospective randomized trial of ACUSEAL (Gore-Tex) versus Hemashield-Finesse patching during carotid endarterectomy: early results. *J Vasc Surg* 2007;45:881-84.
14. De Rango P, Parlani G, Verzini F, et al. Long-term prevention of stroke. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:664-71.
15. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, et al., for the SAPHIRE Investigators. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;358:1572-9.
16. Sun YH, Ma ZG, Zheng HG, et al. The long-term outcome of carotid stenting or antiplatelet therapy in patients with severe carotid artery stenosis. *Neurol Res* 2009;31:371-5.