

Uniwersytet Jagielloński

Collegium Medicum

Wydział Lekarski

Lek. med. Łukasz Tekieli

*Wczesne i odległe powikłania zabiegów przezskórnej
angioplastyki tętnic szyjnych z zastosowaniem czasowych
systemów neuroprotekcji*

Praca doktorska

Promotor: Dr hab. n. med. Piotr Odrowąż-Pieniążek

Pracę wykonano w Klinice Chorób Serca i Naczyń

Instytutu Kardiologii Collegium Medicum

Uniwersytetu Jagiellońskiego

Kierownik jednostki: Prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec

Kraków, 2010

Lek. med. Łukasz Tekieli

Instytut Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

Klinika Chorób Serca i Naczyń

ul. Prądnicka 80

31-202 Kraków

tel. +48 607 414 446

e-mail: ltekieli@mp.pl

Recenzenci:

Dr hab. n. med. Jacek Lelakowski

Instytut Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

Oddział Kliniki Elektrokardiologii

Kraków

Dr hab. n. med. Andrzej Ochała

Górnośląski Ośrodek Kardiologii

III Katedra i Klinika Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

Katowice

Podziękowanie

Składam serdeczne podziękowania Profesor Wiesławie Tracz oraz Profesorowi Piotrowi Podolcowi za umożliwienie przeprowadzenia badań niezbędnych do napisania niniejszej pracy w Klinice Chorób Serca i Naczyń CMUJ w Krakowie.

Dziękuję również mojemu nauczycielowi, Docentowi Piotrowi Odrowąż-Pieniążkowi za poświęcony czas i pomoc w opracowaniu rozprawy.

SPIS TREŚCI

1.	WYKAZ ZASTOSOWANYCH SKRÓTÓW	6
2.	WYKAZ TABEL	8
3.	WYKAZ RYCIN	9
4.	WYKAZ WYKRESÓW	11
5.	WYKAZ SCHEMATÓW	12
6.	WPROWADZENIE	13
6.1.	Udar mózgu jako choroba cywilizacyjna	13
6.1.1.	Patofizjologia udaru mózgu	15
6.1.2.	Metody leczenia udaru mózgu	15
6.1.3.	Prewencja udaru mózgu - metody behawioralne, farmakologiczne i inwazyjne	16
6.2.	Zabiegi przezskórnej angioplastyki tętnic szyjnych	18
6.3.	Powikłania procedur inwazyjnych	20
6.4.	Selekcja systemu neuroprotekcji i stentu	23
6.5.	Miażdżyca jako choroba układowa	24
6.6.	Algorytm 'tailored-CAS'	25
7.	CELE PRACY	27
8.	MATERIAŁ I METODYKA	28
8.1.	Charakterystyka grupy	28
8.2.	Rodzaj i czas wykonania planowanych badań	33
8.3.	Ocena kliniczna	34
8.4.	Badania laboratoryjne	35
8.5.	Badanie USG tętnic szyjnych	35
8.6.	Badanie neurologiczne	36
8.7.	Ocena wydolności krążenia wieńcowego	36
8.8.	Procedury inwazyjne; obserwacja wczesna	37
8.9.	Obserwacja odległa	39
8.10.	Analiza statystyczna	39
9.	WYNIKI	41
9.1.	Obserwacja wczesna (30-dniowa)	43
9.1.1.	Zgon	43
9.1.2.	Duży udar mózgu	47
9.1.3.	Zawał mięśnia sercowego	55
9.1.4.	Mały udar mózgu	56

9.1.5.	Przejściowe niedokrwienie mózgu.....	62
9.1.6.	Hyperperfuzja.....	63
9.1.7.	Odruch wazodepresyjny i odruch wazowagalny	65
9.1.8.	Jatrogenna dyssekcja tętnicy szyjnej.....	68
9.1.9.	Anemia wymagająca przetoczeń preparatów krwi	70
9.2.	Obserwacja odległa.....	72
9.2.1.	Zgon w obserwacji odległej	72
9.2.2.	Udar mózgu w obserwacji odległej	77
9.2.3.	Restenoza.....	77
10.	DYSKUSJA	82
10.1.	Obserwacja wczesna.....	83
10.1.1.	Zgon.....	83
10.1.2.	Udar.....	86
10.1.3.	Zawał mięśnia sercowego	89
10.1.4.	Przejściowe niedokrwienie mózgu.....	90
10.1.5.	Hyperperfuzja.....	91
10.1.6.	Odruch wazodepresyjny i wazowagalny	93
10.1.7.	Dyssekcja jatrogenna.....	95
10.1.8.	Anemia wymagająca przetoczeń preparatów krwi	96
10.2.	Obserwacja odległa	97
10.2.1.	Udar mózgu i zgon	97
10.2.2.	Restenoza.....	99
10.2.3.	Problem selekcji chorych.....	102
11.	WNIOSKI.....	104
12.	ZAŁĄCZNIK.....	105
13.	BIBLIOGRAFIA.....	109
14.	STRESZCZENIE	131
15.	SUMMARY	136

1. WYKAZ ZASTOSOWANYCH SKRÓTÓW

95%CI	– 95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
ACT	– aktywowany czas krzepnięcia (ang. <i>activated clotting time</i>)
CABG	– zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego (ang. <i>coronary artery by-pass grafting</i>)
CAD	– choroba wieńcowa (ang. <i>coronary artery disease</i>)
CAS	– zabieg stentowania tętnic szyjnych (ang. <i>carotid artery stenting</i>)
CCA	– tętnica szyjna wspólna (ang. <i>common carotid artery</i>)
CCS	– czterostopniowa skala zaawansowania dławicy piersiowej wg Kanadyjskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. <i>Canadian Cardiovascular Society</i>)
CEA	– endarterektomia tętnicy szyjnej (ang. <i>carotid endarterectomy</i>)
CK	– kinaza kreatynowa (ang. <i>creatine kinase</i>)
CK-MB	– frakcja sercowa kinazy kreatynowej (ang. <i>creatine kinase - myocardial fraction</i>)
CTK	– ciśnienie tętnicze krwi
EDV	– prędkość końcowo-rozkurczowa (ang. <i>end diastolic velocity</i>)
EPD	– czasowe systemy neuroprotekcji (ang. <i>embolic protection devices</i>)
ICA	– tętnica szyjna wewnętrzna (ang. <i>internal carotid artery</i>)
KKCz	– koncentrat krwinek czerwonych
LICA	– tętnica szyjna wewnętrzna lewa (ang. <i>left internal carotid artery</i>)
LM	– pień lewej tętnicy wieńcowej (ang. <i>left main</i>)
NIHSS	– skala oceny rozległości udaru na podstawie objawów klinicznych (ang. <i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>)
NS	– wynik nieistotny statystycznie, $p > 0,05$ (ang. <i>non significant</i>)
NYHA	– czterostopniowa skala ciężkości objawów niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. <i>New York Heart Association</i>)
OR	– iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)

<i>PCI</i>	– zabieg przezskórnej angioplastyki tętnic wieńcowych (ang. <i>percutaneous coronary intervention</i>)
<i>PSV</i>	– szczytowa prędkość skurczowa (ang. <i>peak systolic velocity</i>)
<i>PTK</i>	– Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
<i>RICA</i>	– tętnica szyjna wewnętrzna prawa (ang. <i>right internal carotid artery</i>)
<i>RCCA</i>	– tętnica szyjna wspólna prawa (ang. <i>right common carotid artery</i>)
<i>ROC</i>	– krzywa ROC (ang. <i>Receiver Operating Characteristics</i>)
<i>TIA</i>	– epizod przejściowego niedokrwienia mózgu (ang. <i>transient ischaemic attack</i>)
<i>TIBI</i>	– czterostopniowa skala oceny przepływu w tętnicach mózgowych (ang. <i>thrombolysis in brain infarction</i>); <i>TIBI-0</i> – brak przepływu, <i>TIBI-3</i> – przepływ prawidłowy
<i>TCD</i>	– ultrasonografia przezczaszkowa (ang. <i>transcranial Doppler</i>)

2. WYKAZ TABEL

Tabela 1. Przeciwwskazania do zabiegu endarterektomii [47]

Tabela 2. Algorytm 'tailored-CAS' doboru typu sytemu neuroprotekcji oraz typu stentu

Tabela 3. Charakterystyka chorych włączonych do badania

Tabela 4. Charakterystyka chorych włączonych do badania z podziałem na podgrupę chorych objawowych i bezobjawowych

Tabela 5. Powikłania CAS

Tabela 6. Potencjalne czynniki ryzyka zabiegów CAS

Tabela 7. Powikłania CAS, różnice w częstości ich występowania pomiędzy podgrupami chorych objawowych i bezobjawowych w obserwacji 30-dniowej

Tabela 8. Wpływ badanych czynników na ryzyko wystąpienia wczesnych powikłań CAS

Tabela 9. Schemat postępowania w przypadku współistniejącego zwężenia tętnicy szyjnej i choroby wieńcowej

Tabela 10. Świeże objawy neurologiczne (kolumna B) i poprawa neurologiczna (kolumna C) oceniane w skali NIHSS u chorych po CAS powikłanej udarem mózgu

Tabela 11. Przypadki krwawienia wewnątrzczaszkowego po CAS

Tabela 12. Chorzy z jatrogenną anemią spowodowaną utratą krwi

Tabela 13. Wpływ badanych czynników na ryzyko wystąpienia zgonu, udaru mózgu oraz restenozy w obserwacji odległej

3. WYKAZ RYCIN

- Ryc. 1. Masywny udar krwotoczny z przebicciem do komór mózgu*
- Ryc. 2 . Krytyczne zwężenie RICA (strzałka)*
- Ryc. 3. Ostra niedrożność tętnicy przedniej mózgu prawej (strzałka)*
- Ryc. 4. Optymalny efekt angiograficzny RICA-CAS*
- Ryc. 5. Nawigacja przewodnikiem Cirrus 0.014' (strzałka)*
- Ryc. 6. Wprowadzenie mikrocewnika perfuzyjnego (strzałka)*
- Ryc. 7. Efekt ostateczny trombolizy celowanej (strzałka)*
- Ryc. 8. Prawidłowa perfuzja w tętnicy przedniej mózgu prawej w badaniu angio-TK (strzałka)*
- Ryc. 9. Krytyczne zwężenie RICA (strzałka)*
- Ryc. 10. Ostra niedrożność tętnicy środkowej mózgu prawej (strzałka)*
- Ryc. 11. Optymalny efekt angiograficzny RICA-CAS*
- Ryc. 12. Balonoplastyka tętnicy środkowej mózgu prawej (strzałka)*
- Ryc. 13. Efekt balonoplastyki - udrożnienie tętnicy środkowej mózgu prawej (strzałka)*
- Ryc. 14 . Skrzeplina uwolniona z cewnika prowadzącego (strzałka szeroka) oraz następową ostrą niedrożność gałęzi skroniowej tętnicy środkowej mózgu lewej (strzałka wąska)*
- Ryc. 15. Embolizacja powietrzem ICA (strzałka szeroka) i ECA (strzałka wąska) podczas iniekcji kontrastu*
- Ryc. 16. Krwawienie podpajęczynówkowe w przebiegu zespołu hyperperfuzji*
- Ryc. 17. Sześciosekundowa asystolia wywołana inflacją balonu podczas doprężania stentu w LICA; (u góry zapis EKG, na dole krzywa ciśnienie z widocznym chwilowym spadkiem CTK do wartości 20mmHg)*
- Ryc. 18. Rozległa dysekcja tętnicy szyjnej wspólnej prawej*
- Ryc. 19. Implantacja stentów do tętnicy szyjnej wspólnej prawej*
- Ryc. 20. Efekt ostateczny RCCA, RICA-CAS*
- Ryc. 21. Krytyczna restenoza w stencie w RICA (strzałka)*

Ryc. 22. Implantacja stentu powlekanego lekiem antymitotycznym do RICA

Ryc. 23. Kontrola angiograficzna po 12 miesiącach

4. WYKAZ WYKRESÓW

Wykres 1. Analiza ROC dla stopnia zwężenia tętnicy szyjnej przed zabiegiem

Wykres 2. Spadek częstości rytmu serca po zabiegu CAS

Wykres 3. Spadek CTK po zabiegu CAS

Wykres 4. Krzywa przeżyć w badanej grupie w obserwacji odległej

Wykres 5. Porównanie funkcji przeżycia u chorych objawowych i bezobjawowych

Wykres 6. Porównanie funkcji przeżycia u chorych z i bez choroby wieńcowej

Wykres 7. Porównanie funkcji przeżycia u chorych z i bez przebytego zawału mięśnia sercowego

Wykres 8. Porównanie funkcji przeżycia u chorych z i bez cukrzycy

Wykres 9. Funkcja przeżycia w zależności od zaawansowania choroby wieńcowej

Wykres 10. Krzywa przeżyć wolnych od udaru mózgu w obserwacji odległej

Wykres 11. Krzywa przeżyć wolnych od restenozy w obserwacji odległej

Wykres 12. Porównanie funkcji 'przeżycia do restenozy' u chorych z i bez kontralateralnego zwężenia/niedrożności tętnicy szyjnej

5. WYKAZ SCHEMATÓW

Schemat 1. Podział małych udarów mózgu pod kątem ich przyczyny w omawianej grupie chorych

Schemat 2. Przypadki hyperperfuzji – przebieg kliniczny

6. WPROWADZENIE

6.1. *Udar mózgu jako choroba cywilizacyjna*

W ostatnich dziesięcioleciach niezwykle szybki rozwój cywilizacyjny przyniósł ze sobą znaczną poprawę jakości i długości życia w krajach uprzemysłowionych. Dzięki postępowi medycyny udało się praktycznie wyeliminować większość chorób zakaźnych, które jeszcze na początku ubiegłego stulecia dziesiątkowały ludność Europy. Wraz z poprawą warunków społeczno-ekonomicznych i zmianą stylu życia społeczeństw zmienił się także zakres schorzeń, które stanowiły główne zagrożenie jako choroby cywilizacyjne. Od połowy lat 50-tych ubiegłego stulecia udział chorób nowotworowych i związanych z miażdżycą w statystyce umieralności stale wzrasta. Obecnie udar mózgu, po zawale serca i chorobach nowotworowych stanowi trzecią co do częstości przyczynę zgonów i główną przyczynę trwałego kalectwa u osób po 40 roku życia na świecie [1].

Corocznie w naszym kraju rejestruje się około 60 tysięcy nowych zachorowań na udar mózgu, co w przeliczeniu na 100 tys mieszkańców stanowi 177 nowych przypadków wśród mężczyzn i 125 wśród kobiet [2]. Zapadalność na udar mózgu jest w Polsce porównywalna z innymi krajami europejskimi [2-4]. Pomimo znacznej poprawy w opiece nad chorymi z udarem, w ciągu ostatnich lat śmiertelność z powodu udaru jest w Polsce w dalszym ciągu wyższa niż w państwach Europy zachodniej [4,5]. Dostępne dane wskazują ponadto na znaczne różnice pomiędzy terenami zurbanizowanymi a wiejskimi w aspekcie dostępu do specjalistycznej opieki medycznej; około 26-31% chorych z udarem na terenach wiejskich nie korzysta z pomocy specjalistycznej i leczy się w warunkach domowych; w rejonach miejskich odsetek ten nie przekracza 10% [6].

Udar mózgu jest chorobą, która poza wysoką śmiertelnością szacowaną na 8-31% przypadków, niesie ze sobą także duże ryzyko znacznej niesprawności obserwowanej u 44-74% chorych [7]. Wpływa ponadto istotnie na jakość życia chorych. W prowadzonym w latach 90-tych w Australii badaniu, znanym pod akronimem NEMESIS, obejmującym ponad 500 chorych, wykazano, iż jakość życia po udarze mózgu obniża się w sposób znaczący i w większości przypadków nie poprawia się pomimo optymalnego leczenia i rehabilitacji. Nieodwracalne upośledzenie funkcji motorycznych, depresja, lęk oraz utrata pozycji społecznej to główne przyczyny, które wpływają negatywnie na jakość życia chorych. Znamiennym jest fakt, iż prawie 10% ankietowanych w tym badaniu określiło swój stan jako gorszy od śmierci [8].

Udar mózgu jest kosztowną chorobą. Choć w Polsce nie ma wciąż dostępnych danych na ten temat, średni, dożywotni koszt leczenia udaru mózgu w Szwecji oceniono na 73000, a w Finlandii na 60000 dolarów amerykańskich [9]. W podobnych rejestrach prowadzonych na terenie Europy i Australii koszty te wahają się w granicach od 35000 do 55000 dolarów amerykańskich i stanowią ok. 3% całkowitych wydatków z budżetu służby zdrowia [10-12]. Koszty udaru obejmują zarówno wydatki związane z samym leczeniem, rehabilitacją, jak i utratą funkcji produkcyjnych. Nie uwzględniają jednak kosztów poniesionych przez chorego i jego rodzinę, w ramach farmakoterapii, fizykoterapii oraz opieki, które też należy brać pod uwagę.

Jak wykazały badania epidemiologiczne ok. 5-12% wszystkich udarów mózgu jest związanych ze zwężeniami tętnic dogłowych, które w ogromnej większości wywołane są zmianami miażdżycowymi [13-16]. Wyniki opublikowanego w 1999 badania NASCET wskazują na istnienie zależności pomiędzy stopniem zwężenia tętnicy szyjnej a ryzykiem wystąpienia udaru mózgu u chorych objawowych (po przebyciu w ciągu ostatnich 6 miesięcy ipsilateralnym udarze mózgu lub epizodzie przejściowego niedokrwienia mózgu). Wykazano, iż dla zwężeń w przedziale 70-79% ryzyko roczne udaru wynosi 11%, a dla zwężeń $\geq 90\%$ ryzyko to wynosi aż 35% [17,18]. Stwierdzono ponadto, iż dla zwężeń bardzo ciasnych (na granicy zamknięcia tętnicy) ryzyko udaru paradoksalnie jest stosunkowo niskie i wynosi ok. 11% w ciągu roku [19]. Jest to prawdopodobnie związane z zmniejszonym ciśnieniem perfuzji w objętej procesem chorobowym tętnicy i dobrze rozwiniętym krążeniem obocznym poprzez koło tętnicze Willisa. Kolejną ważną informacją dotyczącą chorych ze zwężeniami tętnic szyjnych jest ewidentna zależność czasowa między kolejnymi incydentami naczyniowo-mózgowymi. Johnston i wsp. [20] wykazali, że w ciągu 90 dni od epizodu TIA u 11% chorych rozwinie się udar mózgu, z czego połowa przypadków będzie miała miejsce w ciągu dwóch pierwszych dni. Jest to niewątpliwie przesłanka dla wdrożenia jak najszybszej diagnostyki i leczenia u chorych po epizodzie TIA. Z drugiej strony, tylko 9-22% pierwszych udarów jest poprzedzonych TIA w ciągu ostatnich 12 miesięcy [21-24].

Z punktu widzenia klinicznego, chorzy bezobjawowi stanowią odrębną grupę pacjentów. U chorych bezobjawowych ryzyko udaru mózgu jest znacznie niższe niż u chorych objawowych i wynosi $<1\%$ dla zwężeń $<60\%$ i 1,0-2,4% dla zwężeń $>60\%$ w ciągu roku [25,26].

6.1.1. Patofizjologia udaru mózgu

Istnieje kilka mechanizmów, które w przypadku zwężeń tętnic dogłowych, mogą być odpowiedzialne za wystąpienie udaru niedokrwiennego. Pierwszym z nich jest tworzenie się na owrzodzonej/pękniętej blaszce miażdżycowej skrzepliny, która zamyka bezpośrednio tętnicę szyjną w miejscu zwężenia lub, wędrując z prądem krwi, prowadzi do zamknięcia odgałęzień tętnicy szyjnej wewnętrznej [27]. Kolejnym mechanizmem odpowiedzialnym za udar może być nagły, krytyczny spadek perfuzji w zakresie dystalnych rozgałęzień tętnicy, związany np. z centralnym, przejściowym spadkiem ciśnienia tętniczego krwi – jest to tzw. udar ‘ostatniej łąki’ [28]. Istnieje ponadto hipoteza, która wiąże powstanie udaru mózgu z zaburzeniem funkcji baro- i chemoreceptorów znajdujących się w opuszce tętnicy szyjnej wewnętrznej, a więc w miejscu gdzie, w większości przypadków, miażdżyca jest najbardziej nasiloną. Brak prawidłowej dyfuzji CO₂ przez blaszkę miażdżycową oraz upośledzenie odruchu z baroreceptorów wywołują przewagę układu sympatycznego i aktywację układu krzepnięcia, co w połączeniu z zaburzeniem regulacji ciśnienia tętniczego krwi może prowadzić do zwiększonego ryzyka udaru poprzez opisane powyżej dwa główne mechanizmy [29].

6.1.2. Metody leczenia udaru mózgu

Podobnie jak w każdej chorobie o dużym znaczeniu społecznym, walka z udarem mózgu koncentruje się na odpowiednio prowadzonej prewencji jak i optymalnym leczeniu. W obecnych czasach dysponujemy przede wszystkim metodami leczenia opierającymi się o minimalizowanie objawów związanych z uszkodzeniem tkanki mózgowej. Jak wspomniano poprzednio, w dalszym ciągu udar mózgu jest chorobą obarczoną wysoką śmiertelnością, znacznym ryzykiem kalectwa i pogorszeniem jakości życia. Od wielu lat rozwija się metody terapeutyczne, które zmniejszałyby obszar uszkodzenia tkanki mózgowej spowodowanej udarem niedokrwiennym. Pierwszą z nich jest dożylna fibrynoliza wykorzystująca tkankowy aktywator plazminogenu (t-PA), mająca na celu liżę materiału zatorowego, co w konsekwencji ma przywrócić/poprawić przepływ krwi w obszarze objętym udarem. Chociaż jest to metoda, której skuteczność udowodniono w randomizowanych badaniach klinicznych, jej zastosowanie jest ograniczone do populacji chorych z średnim lub małym udarem niedokrwiennym, w wąskim (maksymalnie 6 godzinnym) przedziale czasowym licząc od momentu pojawienia się pierwszych objawów niedokrwienia mózgu, i u osób, u których uprzednio wykluczono udar krwotoczny [30-36]. Niestety, u chorych z dużym udarem mózgu, a więc w grupie chorych którzy najbardziej potrzebują skutecznego leczenia, metoda ta jest przeciwwskazana ze względu na istotne ryzyko krwawienia

wewnątrzczaszkowego i zgonu. Wraz z dynamicznym rozwojem medycyny interwencyjnej w ostatnich latach rozpoczęto próby kliniczne oceniające skuteczność fibrynolizy dotętnicznej (podanie t-PA bezpośrednio do tętnicy szyjnej zaopatrującej obszar objęty udarem) oraz udrożnienia mechanicznego. Pierwsze wyniki badań wykorzystujących te metody są obiecujące. Skuteczność fibrynolizy dotętnicznej jest znamienne wyższa niż fibrynolizy dożylniej u chorych z dużym udarem mózgu, a w związku z zastosowaniem mniejszych dawek leku jest ona obarczona mniejszym ryzykiem istotnych krwawień wewnątrzczaszkowych [36]. Do tej pory opublikowano wyniki jednego wieloośrodkowego badania, w którym w leczeniu udaru niedokrwiennego zastosowano urządzenia do mechanicznego udrożnienia tętnicy szyjnej lub mózgowej nazwanego systemem MERCI [37,38]. Wyniki badania wskazują, iż mechaniczne udrożnienie jest możliwe w ponad 50% przypadków i co ważniejsze jest skuteczne nawet po 6 godzinach od wystąpienia objawów rozległego udaru mózgu. Być może leczenie interwencyjne udaru niedokrwiennego w przyszłości stanie się standardem, tak jak miało to miejsce w przypadku leczenia zawału mięśnia sercowego, jednakże biorąc pod uwagę wybitnie trudną technikę zabiegów, konieczność wdrożenia nie stosowanych do tej pory rozwiązań logistycznych (w tym utworzenia specjalnych oddziałów neurologii interwencyjnej) oraz brak na chwilę obecną dużych, randomizowanych badań potwierdzających skuteczność leczenia interwencyjnego, perspektywa ta oddala się w bliżej nieokreśloną przyszłość. Wszystkie przytoczone powyższej fakty wskazują jednoznacznie, iż prewencja jeszcze przez długi czas będzie odgrywać kluczową rolę w walce z udarem mózgu.

6.1.3. Prewencja udaru mózgu - metody behawioralne, farmakologiczne i inwazyjne

W ramach prewencji udaru mózgu wyróżnia się profilaktykę pierwotną oraz wtórną. Na podstawie badań epidemiologicznych udało się określić kilka głównych czynników, które zwiększają ryzyko udaru mózgu. Są to w większości te same czynniki, które wiąże się z rozwojem innych chorób o podłożu miażdżycowym, a więc nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, hypercholesterolemia i brak aktywności fizycznej [39,40]. Stwierdzono ponadto, iż niezależnym czynnikiem ryzyka udaru mózgu jest migotanie przedsionków [41]. W ramach pierwotnej i wtórnej profilaktyki udaru mózgu zaleca się, rzecz jasna, wyeliminowanie modyfikowalnych czynników ryzyka poprzez zmianę stylu życia, dietę, zaprzestanie palenia tytoniu oraz optymalną farmakoterapię nadciśnienia tętniczego, hyperlipidemii i migotania przedsionków [42]. Dowiedziono, iż dla chorych ze zwężeniami tętnic szyjnych >50% zarówno aspiryna jak i leki z grupy statyn zmniejszają istotnie ryzyko udaru mózgu, dlatego obecnie wg wytycznych obydwie leki

są rutynowo zalecane w tej grupie pacjentów [42]. Przy tej okazji należy zwrócić uwagę na fakt, iż w latach 90-tych kiedy publikowano entuzjastyczne wyniki badania NASCET wykazującego przewagę chirurgicznej endarterektomii (carotid endarterectomy – CEA) nad leczeniem zachowawczym u chorych z istotnymi zwężeniami tętnic szyjnych, odsetek chorych uczestniczących w ww. badaniu przyjmujących leki hypolipemizującego wynosił 15% [19]. W grupie chorych leczonych zachowawczo ryzyko udaru mózgu w ciągu 5 lat oceniono na ponad 32%, podczas gdy w grupie leczonej chirurgicznie ryzyko to wyniosło 23% ($p < 0,03$). W innych wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach dotyczących chorych objawowych (ESCT, [43]) oraz bezobjawowych (VA [44], ACAS [45], ACST [46]) wykazano przewagę CEA nad leczeniem zachowawczym, chociaż podobnie jak w cytowanym badaniu NASCET terapia standardowa, w chwili włączania chorych do badania, obejmowała leczenie aspiryną, a chorzy często nie otrzymywali leczenia hypolipemizującego. Na podstawie wyników ww. badań powstały obowiązujące do dzisiaj wytyczne postępowania u chorych ze zwężeniami tętnic dogłowych, uznające CEA za tzw. ‘złoty standard’ w prewencji pierwotnej i wtórnej udaru mózgu. Wg standardów American Heart Association [47] CEA jest metodą preferowaną w leczeniu chorych objawowych ze zwężeniem tętnicy szyjnej powyżej 50% oraz u chorych bezobjawowych ze zwężeniem tętnicy szyjnej powyżej 60% w ramach profilaktyki udaru mózgu. Przeciwwskazaniami do zabiegu CEA jest obecność czynników obciążających związanych z anatomią naczyń oraz ogólnym stanem pacjenta (Tabela 1). Ponadto, w ośrodku wykonującym zabiegi CEA ryzyko istotnych klinicznie powikłań (tj. udaru/zgonu/zawału serca) nie może przekraczać 3% dla chorych bezobjawowych i 6% dla chorych objawowych [47]. Jak wspomniano poprzednio wytyczne powstały w oparciu o porównanie leczenia chirurgicznego z leczeniem zachowawczym, które nie było leczeniem optymalnym. Niedawno opublikowano wyniki badania SPARCL, w którym przy zastosowaniu wysokich dawek statyn u chorych z bezobjawowymi zwężeniami tętnic szyjnych w ciągu 5 lat uzyskano 33% redukcję względnego ryzyka udaru, co przełożyło się na redukcję ilości CEA wykonywanych w tej grupie chorych aż o 45% [48].

Tabela 1. Przeciwwskazania do zabiegu endarterektomii [47]

<p><i>Anatomiczne:</i> umiejscowienie zwężenia powyżej kręgu C2 lub poniżej obojczyka, przebyty duży zabieg chirurgiczny w obrębie szyi, przebyta radioterapia szyi, kontralateralna niedrożność tętnicy szyjnej wewnętrznej, przebyta ipsilateralna CEA, kontralateralne porażenie nerwu krtaniowego, tracheostomia.</p>
<p><i>Związane ze stanem ogólnym pacjenta:</i> wiek ≥ 80 lat, niewydolność serca w klasie III lub IV wg NYHA, dławica piersiowa w klasie III lub IV wg CCS, choroba wieńcowa ≥ 2 naczyń lub istotne zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej, przebyty w ciągu ostatnich 30 dni zabieg kardiochirurgiczny, frakcja wyrzutowa lewej komory serca $\leq 30\%$, przebyty w ciągu ostatnich 30 dni zawał mięśnia sercowego, przewlekła, zaawansowana choroba płuc, zaawansowana niewydolność nerek.</p>

W dwóch dużych metaanalizach, dotyczących chorych z hiperlipidemią, wykazano jednoznacznie korzystny wpływ leczenia statynami na redukcję częstości udaru mózgu [49,50]. W świetle tych obserwacji coraz częściej pojawiają się głosy wzywające do weryfikacji wytycznych i przeprowadzenia ponownie wieloośrodkowych, randomizowanych badań porównujących intensywną farmakoterapię obejmującą leczenie aspiryną i dużymi dawkami statyn z leczeniem interwencyjnym w aspekcie redukcji ryzyka udaru mózgu, zwłaszcza w grupie chorych bezobjawowych [51,52].

6.2. Zabiegi przezskórnej angioplastyki tętnic szyjnych

W latach 80-tych, wraz z dynamicznym rozwojem kardiologii interwencyjnej i metod przezskórnego leczenia miażdżycy tętnic wieńcowych, pojawiło się pytanie czy w ten sam sposób będzie można leczyć zwężenia tętnic szyjnych. W 1979 roku w Niemczech P. Mathias przeprowadził pierwszy na świecie skuteczny zabieg przezskórnej angioplastyki balonowej tętnicy szyjnej wewnętrznej [53]. Wkrótce angioplastykę zaczęto stosować na szerszą skalę, pojawiły się pierwsze doniesienia oceniające skuteczność i bezpieczeństwo nowej metody leczenia zwężeń tętnic szyjnych. Okazało się jednak, iż sama balonoplastyka tętnicy szyjnej nie jest rozwiązaniem bezpiecznym z uwagi na duży odsetek powikłań oraz nawrotów stenozy. Pomimo wprowadzenia w połowie lat 90-tych do leczenia stentów montowanych na balonie ilość istotnych powikłań zabiegów angioplastyki tętnic szyjnych w dalszym ciągu przekraczała 10% [54,55]. Wprowadzenie w kolejnych latach do leczenia stentów samorozprężalnych

[56], a następnie urządzeń czasowej protekcji mózgu (embolic protection devices - EPD) [57] zaowocowało istotnym zmniejszeniem liczby okołozabiegowych powikłań podczas zabiegów stentowania tętnic szyjnych (carotid artery stenting – CAS). Choć nie przeprowadzono do tej pory randomizowanych badań oceniających skuteczność EPD, wyniki retrospektywnych rejestrów obejmujących łącznie ponad 3000 zabiegów CAS wskazują na przewagę leczenia z zastosowaniem EPD nad stentowaniem tętnicy szyjnej bez neuroprotekcji [58-60]. Potwierdzają to również jednoznacznie wyniki opublikowanej niedawno metaanalizy obejmującej badania, do których włączono w sumie ponad 23 tysiące chorych [61]. Na uwagę zasługuje ponadto fakt, iż w ok. 60% filtrów po zabiegu CAS znajdowany jest materiał zatorowy, co dodatkowo przemawia za rutynowym stosowaniem EPD [62]. Z drugiej strony, pojawiło się do tej pory kilka badań, w których nie stwierdzono korzyści ze stosowania EPD podczas CAS. Brak istotnej różnicy w ilości powikłań pomiędzy zabiegami z i bez EPD, jaką obserwowano w tych badaniach, może być wynikiem niedostatecznego doświadczenia lekarzy w stosowaniu EPD, konieczności użycia tylko jednego modelu systemu czy też braku indywidualizacji podejścia do poszczególnych pacjentów [63,64]. Trzeba pamiętać, że zabiegi CAS należą do najtrudniejszych technicznie i nie wybaczą pomyłek, dlatego od lekarzy je wykonujących wymagane są ponadprzeciętne umiejętności i doświadczenie.

Dzięki regularnej poprawie wyników leczenia na przestrzeni lat CAS stało się zabiegiem rozważanym jako alternatywa dla CEA. Przeprowadzono do tej pory kilka dużych, randomizowanych badań porównujących te dwie metody leczenia. Dwa z nich, znane pod akronimem SPACE i EVA-3S, nie dały odpowiedzi na pytanie czy CAS jest metodą alternatywną dla CEA. Badanie SPACE zostało zaprojektowane w celu wykazania równoważności obu metod, ale w związku z wyższym acz nieistotnym statystycznie odsetkiem istotnych powikłań w grupie chorych leczonych endowaskularnie zostało ono zakończone przedwcześnie [65,66]. Badanie EVA-3S zostało również przedwcześnie przerwane, również z powodu wyjątkowo wysokiego odsetka powikłań w grupie CAS wynoszącego 9,6% (w jednym z ośrodków aż 24%) [67,68]. Komentarze na temat wyników obu tych badań są zgodne co do faktu, iż wysoki odsetek powikłań był związany przede wszystkim z dopuszczeniem do zabiegów lekarzy z nikłym, a nawet żadnym (EVA-3S) doświadczeniem z zakresu stentowania tętnic szyjnych [69]. Dużą nadzieję na zmiany w standardach dotyczących leczenia chorych ze zwężeniami tętnic szyjnych, niosą wyniki opublikowanych niedawno dwóch kolejnych, wieloośrodkowych badań porównujących CAS z CEA, mianowicie CREST i CaRESS [70,71]. Badanie CREST, do którego włączono ponad

2500 chorych, i w którym okresie obserwacji wyniósł średnio 2,5 roku wykazano, iż ryzyko zgonu/udar mózgu/zawału serca wynosi 6,8% w ramieniu CEA i 7,2% w ramieniu CAS, a różnica ta była nieistotna statystycznie ($p=0,51$). Podane wnioski płyną z wyników badania CaRESS, gdzie zarówno w obserwacji krótkoterminowej, jak i 4-letniej obserwacji odległej stwierdzono porównywalny odsetek powikłań w obu grupach [zgon/udar mózgu/zawał mięśnia sercowego po 4 latach – 27,0% w ramieniu CEA i 21,7% w ramieniu CAS ($p=0,273$)]. Trzeba mieć nadzieję, że przyszłe standardy leczenia chorych ze zwężeniami tętnic szyjnych uwzględnią wyniki tych badań, co zaowocuje zdecydowanie większą ilością chorych kwalifikowanych do CAS, nie tylko z populacji wysokiego ryzyka CEA.

6.3. Powikłania procedur inwazyjnych

Każda procedura inwazyjna obarczona jest ryzykiem wystąpienia istotnych dla chorego powikłań, które mogą zniwelować korzyści odniesione z zastosowanego leczenia. Nie trudno sobie wyobrazić jakie konsekwencje będzie miała dla chorego procedura medyczna powikłana udarem mózgu, który w wielu przypadkach kończy się trwałym kalectwem. Na podstawie obserwacji naturalnego przebiegu choroby określono częstość występowania udaru mózgu u chorych ze zwężeniami tętnic szyjnych. Na tej podstawie ustalono granicę odsetka powikłań, której nie można przekroczyć, aby procedura była efektywna. Granicą tą, jak wspomniano, jest 3% dla chorych bezobjawowych i 6% dla chorych objawowych – liczby te określają dopuszczalny odsetek istotnych klinicznie powikłań (zgon, udar mózgu i zawał serca) procedur związanych z rewaskularyzacją tętnic szyjnych i zawarte są w najnowszych standardach ustalonych przez American Heart Association w 2007 roku [47]. Jak wiemy, badania kliniczne rządzą się bardzo jasno i precyzyjnie ustalonymi regułami i zwykle o poprawność ich przeprowadzenia dba zewnętrzna struktura monitorująca. Dzięki temu zwykle jakość danych uzyskanych w badaniach klinicznych jest wysoka, a wyniki pozwalają na wyciągnięcie obiektywnych wniosków. Jak podają statystyki, w programach klinicznych CEA obarczona jest do 4-7% istotnych powikłań okołozabiegowych; zdecydowanie gorzej wyniki CEA prezentują się w rejestrach ośrodków nieklinicznych gdzie niejednokrotnie ilość powikłań przekracza 10% [72,73]. Biorąc pod uwagę większość przeprowadzonych do tej pory randomizowanych badań oraz rejestrów prospektywnych oceniających skuteczność CAS ryzyko istotnych klinicznie powikłań dla tej procedury waha się od 2,5 do nawet 9,6% [68,74-78]. Najlepszym wynikiem z tego zestawienia mogą pochwalić się autorzy prospektywnego rejestru prowadzonego we Włoszech w latach 2002-2003, obejmującego 157 chorych

u których wykonano CAS z zastosowaniem systemu proksymalnej protekcji krążenia mózgowego (umożliwiającego czasowe zatrzymanie/odwrócenie przepływu krwi w tętnicy szyjnej wewnętrznej, zapobiegając tym sposobem embolizacji tętnic mózgowych przez materiał zatorowy uwolniony z miejsca zwężenia w trakcie angioplastyki). Niewątpliwie na sukces tego przedsięwzięcia wpłynęło zaangażowanie w projekt tylko i wyłącznie ośrodków, w których operatorzy odznaczali się bardzo dużym doświadczeniem w przeprowadzaniu zabiegów CAS [78]. Dla odmiany w cytowanym już wcześniej randomizowanym badaniu EVA-3S porównującym skuteczność CAS i CEA wzięli udział operatorzy, którzy wykonali samodzielnie >5 CAS lub >25 procedur angioplastyki tętnic łuku aorty (więc np. tylko tętnic podobojczykowych lub kręgowych) [68]. Oczywiście na wysoki odsetek powikłań z pewnością wpłynęło więcej czynników, ale brak doświadczenia operatorów wydaje się być tym najbardziej istotnym. Obserwacje te potwierdza PH Lin, który w 2005 roku opublikował analizę obejmującą porównanie częstości powikłań CAS zależnie od doświadczenia operatorów. Wykazała ona, że w grupie chorych leczonych przez mniej doświadczonych operatorów (którzy wykonali <50 zabiegów CAS) ryzyko powikłań okołozabiegowych jest statystycznie wyższe [79]. Nie jest to odosobniona praca, która zwraca uwagę na ścisłą korelację pomiędzy brakiem doświadczenia lekarzy wykonujących CAS, a większą ilością powikłań okołozabiegowych [80]. Na podstawie tych obserwacji można wyciągnąć dwa istotne wnioski: 1. zabiegi CAS powinni wykonywać tylko lekarze, którzy odbyli odpowiednie szkolenie oraz 2. wyniki badań, które zostały przeprowadzone z udziałem lekarzy wykonujących sporadycznie zabiegi CAS (patrz wyżej) nie powinny stanowić podstawy do uznania CAS za metodę mniej bezpieczną od klasycznej endarterektomii.

Z przytoczonych dotychczas przykładów wynika, iż częstość powikłań zabiegów CAS waha się znacznie pomiędzy różnymi badaniami i rejestracją, co jak wykazano ma bezpośredni związek z poziomem doświadczenia operatorów je wykonujących. Przy każdym z badań próbuje się określić czynniki ryzyka, których wyeliminowanie w przyszłości pozwoliłoby na poprawę bezpieczeństwa CAS. Jednym z najczęściej pojawiającym się w badaniach czynnikiem ryzyka CAS jest zaawansowany wiek chorych. I tak na przykład, w badaniu CREST częstość powikłań (udar/zgon) w obserwacji 30-dniowej wyniosła 12% u chorych powyżej 80 roku życia w porównaniu do 3,23% powikłań u chorych młodszych [81]. Podobne dane uzyskano w badaniu prowadzonym przez P. Kastrup, w którym częstość wczesnych powikłań wśród osób powyżej 75 roku życia wyniosła 10% dla grupy chorych objawowych i 13% w grupie chorych bezobjawowych; dla porównania; u chorych poniżej 75 roku życia całkowity

odsetek wczesnych powikłań był mniejszy niż 3% [82]. Jest to zrozumiałe, biorąc pod uwagę fakt, iż w podeszłym wieku często wraz ze zwężeniem tętnic szyjnych współlistnieją inne, obciążające choroby, a zdolności adaptacyjne organizmu są ograniczone. W literaturze dostępne są dwa badania, w których wykazano zależność pomiędzy wiekiem >80 lat, a występowaniem niesprzyjających zabiegom wewnątrznaczyniowym cech anatomicznych tętnic, takich jak wydłużenie i zwapnienia łuku aorty, współlistniejące zwężenia tętnic szyjnych wspólnych, znaczna krętość tętnic szyjnych wspólnych i wewnętrznych. Chociaż nie znaleziono bezpośrednio dowodu na wpływ opisanych zmian anatomicznych na częstość powikłań, autorzy prac podkreślają, że niekorzystna anatomia tętnic (częściej występująca u osób starszych) przedłuża czas zabiegu i wymusza popełnianie błędów technicznych, co może zwiększać ryzyko powikłań zatorowych [83,84]. Poza zaawansowanym wiekiem, nie ma zgodności co do określenia innych czynników ryzyka zwiększających odsetek powikłań podczas CAS. Wynika to z heterogeniczności programów badawczych, które różnią się między sobą w wielu aspektach, począwszy od kryteriów włączenia, poprzez metodykę (np. badania prowadzone bez/z wykorzystaniem systemów neuroprotekcji), skończywszy na doświadczeniu operatorów.

Jak wykazano w przypadku CEA, chorzy objawowi stanowią grupę podwyższonego ryzyka zabiegu w stosunku do grupy chorych bezobjawowych. Wykazano ponadto, iż morfologia blaszki miażdżycowej różni się w obu grupach; w przypadku chorych objawowych zmiany miażdżycowe częściej wykazują obecność obszarów nekrotycznych [85] i krwotocznych [86], a także wykazują zwiększoną aktywność metaloproteinaz, odpowiedzialnych za trawienie struktur stabilizujących blaszkę, takich jak włókna kolagenowe i elastyczne [87]. Obserwacje te są spójne z wynikami badań CREATE, CAPTURE, Lazner P i wsp., w których stwierdzono istotnie większą częstość powikłań okołozabiegowych w grupie chorych objawowych [75,77,88]. Z drugiej jednak strony dostępne są publikacje, w których takiej zależności nie odnaleziono [78,89].

W kilku opublikowanych do tej pory pracach oceniano wpływ morfologii zwężenia na częstość powikłań okołozabiegowych CAS. Wykazano, że możliwe jest wyodrębnienie grupy chorych podwyższonego ryzyka CAS na podstawie oceny angiograficznej tętnicy szyjnej przed zabiegiem. Wśród czynników ryzyka CAS znalazły się: zwężenie ostialne, owrzodzenie, długość zmiany miażdżycowej powyżej 1cm, zwapnienia na wysokości zwężenia, obecność skrzepliny w miejscu zwężenia, duża zawartość lipidów w blaszce miażdżycowej [84,90-93]. Pomimo akceptowalnej metodyki, bardzo istotnym ograniczeniem wszystkich ww. badań jest brak użycia EPD lub zastosowanie w trakcie

procedur CAS tylko systemu dystalnej protekcji mózgu (filtr lub balon okluzyjny). Podkreśla się, iż użycie podczas CAS filtrów wiąże się z przedostaniem się materiału zatorowego do łożyska tętnic mózgowych, albo w trakcie przechodzenia systemem przez miejsce zwężenia albo w wyniku niedostatecznej efektywności filtra w wychwytywaniu uwolnionych w trakcie zabiegu i płynących z prądem krwi fragmentów blaszki miażdżycowej [57,73,76]. Jak wykazali Powell i wsp. w pracy opublikowanej w 2006 roku w 12% przypadków nie udaje się bezpiecznie przeprowadzić filtra przez zwężenie tętnicy szyjnej bez uprzedniej predylatacji, co zwiększa ryzyko zatorowości [88]. Wynika z tego, że nie dla wszystkich zwężeń tętnic szyjnych dystalna protekcja mózgu jest rozwiązaniem optymalnym. W wypadku zmian o wyższym ryzyku embolizacji (takich jak opisane powyżej) proksymalna neuroprotekcja może być preferowaną metodą, pozwalającą na osiągnięcie odsetka powikłań na poziomie nie przekraczającym zakładanych przez wytyczne 3% dla chorych bezobjawowych i 6% dla chorych objawowych [47]. O skuteczności i bezpieczeństwie tego typu neuroprotekcji wspomniano już powyżej [78].

6.4. Selekcja systemu neuroprotekcji i stentu

Problem braku indywidualizacji podejścia do chorych ze zwężeniami tętnic szyjnych znajdujemy także w metodyce kilku opublikowanych do tej pory, randomizowanych, badań, w których zabiegi CAS wykonywano z użyciem systemu neuroprotekcji i stentu tylko jednej firmy. Już z założenia, znając morfologiczne czynniki ryzyka i wyniki przedstawionych powyżej obserwacji, spodziewać się można było statystycznie wyższego odsetka powikłań, związanych z brakiem możliwości selekcji systemu neuroprotekcji i stentu. I tak, w badaniu SAPHIRE [74] poziom isotnych klinicznie powikań (zgon/udar/zawał serca) w obserwacji 30-dniowej wyniósł 4,8%, w badaniu CREATE [75] 6,2%, w badaniu SECURITY [95] 7,2%, w badaniu Archer [76] 8,3%, natomiast w badaniu CAPTURE [77] 5,0% w grupie chorych bezobjawowych i aż 14,6% w grupie chorych objawowych. We wszystkich przytoczonych powyżej badań użyto tylko jednego modelu neuroprotekcji dystalnej, której wady opisano powyżej. Zastosowanie tylko jednego rodzaju stentu, również mogło mieć wpływ na częstość powikłań, biorąc pod uwagę podstawowe właściwości mechaniczne stentów dedykowanych do zabiegów CAS. Jak wiadomo, są to stenty samorozprężalne, które można podzielić na dwie grupy pod względem wielkości 'oczek' czy innymi słowy 'celi'. Wyróżniamy zatem grupę stentów o otwartych (open-cell design) i zamkniętych (close-cell design) celach, z tym, że pole powierzchni pojedynczego oczka w grupie cel zamkniętych jest mniejsze niż 6mm^2 . Z wielkością oczek wiąże się ryzyko przeciskania

się przez oka rozprężonego stentu fragmentu blaszki miażdżycowej, co może prowadzić do dystalnej embolizacji (zjawisko 'sita' lub 'tarki'). Dowodem na to mogą być wyniki opublikowanego w 2007 roku retrospektywnego rejestru prowadzonego pod kierownictwem M. Bosiers, obejmującego ponad 3100 procedur CAS, w którym stwierdzono wyższą częstość powikłań w grupie chorych, którym implantowano stenty typu 'open-cell'. Stwierdzono ponadto, iż częstość powikłań rośnie wraz z rosnącą wielkością celi [96]. Z drugiej strony, z uwagi na większą sztywność konstrukcji, stenty typu 'close-cell' nie mogą być stosowane w bardzo krętych odcinkach naczyń; tutaj przewagę mają stenty typu 'open-cell'. Alarmująco wysoki odsetek powikłań w przedstawionych powyżej badaniach wskazuje na konieczność indywidualnego rozpatrywania każdego chorego i dostosowywania dla każdej zmiany miażdżycowej najbardziej odpowiedniego rodzaju systemu neuroprotekcji i stentu. Brak takiego podejścia zwiększa odsetek istotnych klinicznie powikłań CAS [47].

6.5. Miażdżyca jako choroba układowa

We współczesnej medycynie miażdżyca traktowana jest jako przewlekły, układowy proces zapalny toczący się w ścianie tętnic. Jak wykazano w badaniu epidemiologicznym prowadzonym w USA w latach 90-tych, znanym pod nazwą Capri, w populacji chorych, którzy zgłosili się do lekarza z objawami sugerującymi niedokrwienie (mięśnia sercowego/mózgu/kończyn dolnych) na podłożu miażdżycowym, w ponad 10% przypadków stwierdzono współistnienie istotnej miażdżycy tętnic szyjnych z miażdżycą tętnic wieńcowych [97]. Inne badanie, opublikowane w 2004 roku w Heart wykazało, iż u chorych z trójnaczyńniową miażdżycą tętnic wieńcowych w 16,6% przypadków stwierdza się także istotną miażdżycę tętnic dogłowych [98]. W świetle powyższych danych nie dziwi fakt, iż wśród powikłań okołozabiegowych CAS (a także CEA) stosunkowo często obserwuje się zawał mięśnia sercowego. W latach 2004-2008 ukazały się w literaturze, cytowane już, wyniki dużych prospektywnych badań klinicznych, w których zawał mięśnia sercowego był jednym z najczęstszych powikłań CAS. Odsetek zabiegów CAS powikłanych zawałem mięśnia sercowego wahał się w nich od 0,4% do nawet 2,4% [68,74,76,89]. Co istotne, w żadnym z tych badań nie wykonywano rutynowo przed zabiegiem CAS koronarografii. Dzięki wstępnej diagnostyce choroby wieńcowej i wdrożeniu odpowiedniego leczenia interwencyjnego przypuszczalnie można byłoby uniknąć większości z incydentów sercowo-naczyniowych. Należy ponadto pamiętać, że chorzy kwalifikowani do CAS to w dużej części chorzy po udarze mózgu, u których znaczne ograniczenie motoryki nie pozwala na ujawnienie się objawów niedokrwienia mięśnia sercowego, związanych

przecież w większości przypadków z aktywnością fizyczną. Skutkuje to niedoszacowaniem częstości występowania objawów dławicy piersiowej w tej grupie chorych.

6.6. Algorytm 'tailored-CAS'

Wydaje się, iż aby skutecznie zminimalizować ryzyko istotnych klinicznie powikłań oraz obiektywnie ocenić, jakie czynniki mają wpływ na okołozabiegowe i wczesne powikłania CAS należy w pierwszej kolejności wyeliminować lub ograniczyć wpływ czynników modyfikowalnych. Z tą myślą w latach 2001-2002 w Klinice Chorób Serca i Naczyń Instytutu Kardiologii CMUJ, pod kierownictwem dr hab. med. Piotra Odrowąż-Pieniążka opracowano program stentowania tętnic szyjnych wg algorytmu, którego głównymi założeniami jest:

- rutynowa ocena stopnia wydolności tętnic wieńcowych metodami nieinwazyjnymi (test wysiłkowy, scyntygrafia serca, echokardiograficzna próba dobutaminowa)
- rutynowa koronarografia u wszystkich chorych poddawanych CAS umożliwiającą wyodrębnienie grupy chorych z podwyższonym ryzykiem zawału mięśnia sercowego
- leczenie interwencyjne choroby wieńcowej na podstawie powyższej oceny nieinwazyjnej i inwazyjnej krążenia wieńcowego
- podczas CAS - dobór systemu neuroprotekcji oraz stentu zależnie od stanu ogólnego chorego, obecności/braku objawów neurologicznych, anatomii tętnic, morfologii blaszki miażdżycowej i stopnia zwężenia tętnicy szyjnej.

Algorytm ten miał na celu przede wszystkim zwiększenie skuteczności i zmniejszenie odsetka istotnych klinicznie powikłań CAS [99]. Dokładny algorytm doboru systemu neuroprotekcji oraz stentu opisano w Tabeli 2.

Tabela 2. Algorytm 'tailored-CAS' doboru typu systemu neuroprotekcji oraz typu stentu

Preferowana metoda stentowania bezpośredniego	Predylatacja w przypadku ciasnego lub silnie uwapnionego zwężenia
Błaszka miękka/ze skrzepliną lub zwężenie typu 'string sign' u chorych objawowych	(1) zastosowanie systemu neuroprotekcji proksymalnej (2) zastosowanie stentu typu 'closed-cell'
Błaszka miękka/ze skrzepliną lub zwężenie typu 'string sign' u chorych objawowych, u których nie można zastosować systemu neuroprotekcji proksymalnej (nasiloną miażdżycą tętnic biodrowych, niesprzyjająca anatomia tętnic szyjnych, nasiloną miażdżycą CCA, zwężenie CCA w miejscu bifurkacji, >70% zwężenie ECA)	(1) Predylatacja 1,25-1,5mm cewnikiem balonowym (2) Zastosowanie filtra na niezależnym przewodniku lub systemu dystalnej okluzji
Duża krętość naczynia/masywne zwapnienia w okolicy miejsca zwężenia,	Zastosowanie stentów typu 'open-cell design'
Miękka/objawowa blaszka miażdżycowa z towarzyszącym krętym przebiegiem naczynia w okolicy miejsca zwężenia	Rozważyć zastosowanie stentu hybrydowego (open-cell/closed-cell/open-cell)*
Masywne zwapnienia w TK	Rozważyć zastosowanie balonu tnącego (cutting balloon) w trakcie predylatacji, unikać postdylatacji z zastosowaniem wysokich ciśnień
Błaszka miażdżycowa zwłókniała/częściowo uwapniona, zwężenie <95%	(1) zastosowanie systemu neuroprotekcji dystalnej (2) zastosowanie stentu typu 'open-cell design'
Obustronne zwężenie ICA	(1) rozważyć CAS zwężenia 'mniej' ciasnego z użyciem systemu neuroprotekcji dystalnej (2) jeśli kontralateralne zwężenie jest ciasne, blaszka miażdżycowa miękka/objawowa zastosować system neuroprotekcji proksymalnej (po kilku dniach od pierwszej CAS).
Duża różnica średnic pomiędzy ICA i CCA	Rozważyć użycie stentów stożkowych
ICA bardzo kręta dystalnie od miejsca zwężenia (brak optymalnego 'landing zone' dla filtra)	Zastosować system neuroprotekcji proksymalnej; jeśli brak takiej możliwości zastosować system dystalnej okluzji
Brak możliwości wykonania zabiegu z nakłucia tętnicy udowej (np. zespół Leriche'a)	Zastosować dojście z nakłucia tętnicy promieniowej lub ramiennej, użyć system neuroprotekcji dystalnej
Zwężenie krytyczne ICA + kontralateralna niedrożność ICA/CCA	(1) rozważyć zastosowanie systemu neuroprotekcji proksymalnej (z udokumentowanym w badaniu TCD dobrym krążeniem obocznym poprzez tętnicę podstawną i tętnice łączące tylne) (2) Jeśli nie można zastosować systemu neuroprotekcji proksymalnej wykonać predylatację 1.25-1.5mm cewnikiem balonowym, następnie zastosować filtr na niezależnym przewodniku lub system dystalnej okluzji (3) Zastosować stent typu 'closed-cell design'

7. CELE PRACY

1.

- Określenie rodzaju i częstości występowania wczesnych powikłań zabiegów stentowania tętnic szyjnych
- Omówienie sposobów leczenia wczesnych powikłań zabiegów stentowania tętnic szyjnych i ocena skuteczności tego leczenia
- Próba identyfikacji czynników ryzyka zabiegów stentowania tętnic szyjnych

2.

- Określenie częstości występowania restenozy w stencie implantowanym do tętnicy szyjnej w obserwacji odległej
- Ocena sposobów i skuteczności leczenia restenozy w stencie implantowanym do tętnicy szyjnej
- Próba identyfikacji czynników ryzyka restenozy u chorych poddanych zabiegowi stentowania tętnicy szyjnej

3.

- Ocena przeżywalności i częstości występowania udaru mózgu w obserwacji odległej w analizowanej grupie chorych
- Analiza czynników ryzyka zgonu i udaru w obserwacji odległej

8. MATERIAŁ I METODYKA

8.1. *Charakterystyka grupy*

Pomiędzy listopadem 2002 a czerwcem 2008 roku, w ramach rejestru prospektywnego prowadzonego w Klinice Chorób Serca i Naczyń Instytutu Kardiologii CM UJ (ówczesny kierownik: prof. dr hab. med. Wiesława Tracz), do badania włączono 607 kolejnych chorych, u których wykonano 650 zabiegów CAS z zastosowaniem systemów czasowej neuroprotekcji. U 43 (7,1%) chorych wykonano obustronny, dwuetapowy zabieg stentowania tętnic szyjnych. W przypadku współistnienia zwężenia objawowego i bezobjawowego chory był kwalifikowany do grupy objawowej, natomiast przy określaniu częstości powikłań każda procedura była traktowana oddzielnie. Wszystkie zabiegi wykonano w Zakładzie Hemodynamiki i Angiokardiografii Instytutu Kardiologii CM UJ w Krakowie (kierownik: prof. dr hab. med. Krzysztof Żmudka). W badanej grupie rozpiętość wieku wynosiła od 36 do 88 lat, (średnio $65,2 \pm 8,3$). Spośród badanych chorych 71,7% stanowili mężczyźni, u większości chorych stwierdzano klasyczne czynniki ryzyka miażdżycy. Dokładną charakterystykę grupy przedstawia Tabela 3.

Tabela 3. Charakterystyka chorych włączonych do badania

<i>Liczba chorych</i>	607 (100%)
<i>Wiek w latach (od-do)</i>	65,2±8,3 (36–88)
<i>Liczba chorych >75 roku życia</i>	56 (9,2%)
<i>Mężczyźni</i>	435 (71,7%)
<i>Objawowe zwężenie ICA/CCA</i>	309 (50,9%)
<i>Przebyty ipsilateralny udar mózgu</i>	243 (40,0%)
<i>Przebyty ipsilateralny epizod TIA, w tym amaurosis fugax</i>	144 (23,7%) 25 (4,1%)
<i>Nikotynizm (obecnie lub w przeszłości)</i>	378 (62,3%)
<i>Cukrzyca</i>	153 (25,2%)
<i>Insulinoterapia (% chorych z cukrzycą)</i>	39 (25,4%)
<i>Choroba nadciśnieniowa</i>	534 (88,0%)
<i>Hyperlipidemia</i>	521 (85,8%)
<i>Choroba wieńcowa*</i>	264 (43,5%)
<i>Przebyty zawał mięśnia sercowego</i>	178 (29,3%)
<i>Przebyty zabieg PCI</i>	109 (18,0%)
<i>Przebyty zabieg CABG</i>	85 (14,0%)
<i>Kontralateralne zwężenie ICA 50-99%</i>	173 (28,5%)
<i>Kontralateralna niedrożność ICA</i>	68 (11,2%)

*rozpoznana na podstawie wywiadu

Chorobę wieńcową definiowano jako występowanie co najmniej jednego z poniższych:

- potwierdzone angiograficznie co najmniej 50% zwężenie w zakresie pnia lewej tętnicy wieńcowej lub/i głównych odgałęzień tętnic wieńcowych (o średnicy co najmniej 2mm).
- przebyty zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego
- przebyty zabieg przezskórnej angioplastyki tętnicy wieńcowej
- przebyty, udokumentowany zawał mięśnia sercowego

Z uwagi na różnice we wskazaniach do CAS oraz opisywane w literaturze różnice w częstości powikłań CAS, badanych chorych podzielono na dwie podgrupy pod względem występowania objawów neurologicznych:

- Podgrupa chorych objawowych (chorzy, którzy w ciągu 6 miesięcy poprzedzających CAS przebyli epizod ipsilateralnego TIA i/lub ipsilateralny udar mózgu i/lub epizod ipsilateralnego *amaurosis fugax*)
- Podgrupa chorych bezobjawowych (nie spełniających powyższych kryteriów, Tabela 4).

Tabela 4. Charakterystyka chorych włączonych do badania z podziałem na podgrupę chorych objawowych i bezobjawowych

	Objawowi	Bezobjawowi	p
<i>Liczba chorych</i>	309	298	NS
<i>Wiek w latach (od-do)</i>	65±8,7 (36–86)	66±8,0 (44–88)	NS
<i>Liczba chorych >75 roku życia</i>	29 (9,4%)	27 (9,1%)	NS
<i>Mężczyźni</i>	226 (73,1%)	209 (70,1%)	NS
<i>Nikotynizm – obecnie lub w przeszłości</i>	195 (63,1%)	183 (61,4%)	NS
<i>Cukrzyca</i>	75 (24,3%)	78 (26,2%)	NS
<i>Insulinoterapia (% chorych z cukrzycą)</i>	20 (26,7%)	19 (24,3%)	NS
<i>Choroba nadciśnieniowa</i>	268 (86,7%)	266 (89,3%)	NS
<i>Hyperlipidemia</i>	265 (85,7%)	256 (85,9%)	NS
<i>Choroba wieńcowa*</i>	137 (44,3%)	127 (42,6%)	NS
<i>Przebyty zawał mięśnia sercowego</i>	86 (27,8%)	92 (30,9%)	NS
<i>Przebyty zabieg PCI</i>	51 (16,5%)	58 (19,5%)	NS
<i>Przebyty zabieg CABG</i>	40 (12,9%)	45 (15,1%)	NS
<i>Kontralateralne zwężenie ICA 50-99%</i>	84 (27,2%)	79 (26,5%)	NS
<i>Kontralateralna niedrożność ICA</i>	33 (10,7%)	35 (11,7%)	NS

*rozpoznana na podstawie wywiadu

W oparciu o wytyczne AHA dotyczące wykonywania zabiegów CAS określono zestaw istotnych klinicznie powikłań CAS, które podzielono na dwie grupy. Za powikłania duże uznano te, które znacząco wpływają na zdrowie i jakość życia chorych. Pozostałe powikłania, które w większości mają charakter przemijający i nie wpływają istotnie na jakość życia chorych zakwalifikowano jako małe, Tabela 5.

Tabela 5. Powikłania CAS

Duże powikłania CAS

- *zgon*
- *duży udar mózgu* - ogniskowe objawy neurologiczne, utrzymujące się powyżej 24 godzin i powodujące pogorszenie stanu neurologicznego według zmodyfikowanej skali NIHSS o >3 punkty [17,100]
- *mały udar mózgu* - ogniskowe objawy neurologiczne, utrzymujące się powyżej 24 godzin i powodujące pogorszenie stanu neurologicznego według zmodyfikowanej skali NIHSS o ≤3 punkty
- *zawał mięśnia sercowego* - definicja - Załącznik, Punkt 8.

Małe powikłania CAS

- *odruch wazodepresyjny* - odruchowy (poprzez silne pobudzenie baroreceptorów) spadek skurczowego ciśnienia tętniczego krwi <80mmHg utrzymujący się >10min
- *odruch wazowagalny* - odruchowa (poprzez silne pobudzenie baroreceptorów) bradykardia <50/min utrzymująca się >10min
- *dyssekcja tętnicy szyjnej* - powstanie patologicznej przestrzeni w obrębie ściany tętnicy, której towarzyszy przerwanie ciągłości błony wewnętrznej
- *przejściowe niedokrwienie mózgu* - objawy ogniskowego lub rozlanego niedokrwienia mózgu ustępujące całkowicie w ciągu 24 godzin
- *hyperperfuzja* - patologiczny wzrost przepływu w łożysku tętniczym mózgu, spowodowany nagłym wzrostem ciśnienia w tętnicy doprowadzającej i upośledzeniem mechanizmów autoregulacyjnych. W badaniu TCD mianem hyperperfuzji określa się wzrost średniej prędkości przepływu w odcinku wewnątrzczaszkowym tętnicy szyjnej wewnętrznej >1,5 krotnie w stosunku do tętnicy kontralateralnej [101]
- *krwawienie wewnątrzczaszkowe*
- *anemia wymagająca przetoczeń preparatów krwi* - spadek poziomu hemoglobiny o co najmniej 5g/l i poniżej granicy 8g/l
- *restenoza* – definicja, str. 36

Powikłaniami wczesnymi określono te, które wystąpiły pomiędzy zabiegiem CAS a 30 dniem od zabiegu. Za okres okołozabiegowy uznano pierwsze 24 godziny od CAS. W 31 dniu od CAS rozpoczynał się okres obserwacji odległej.

8.2. Rodzaj i czas wykonania planowanych badań

U wszystkich chorych zakwalifikowanych do CAS wykonano:

- 1-5 dni przed CAS:
 - badanie kliniczne, określenie obecności potencjalnych czynników ryzyka wczesnych powikłań CAS (Tabela 6),
 - badanie Doppler-duplex tętnic dogłowych z uwzględnieniem oceny stopnia zwężenia tętnic szyjnych metodą Bluth [102,103],
 - badanie neurologiczne, na podstawie którego chorych przydzielano do grupy objawowej lub bezobjawowej wraz z oceną w zmodyfikowanej skali NIHSS (str. 105, Załącznik, punkt 1) [100].
- do 24 godzin od CAS:
 - ponowną ocenę kliniczną celem określenia częstości występowania powikłań nieneurologicznych wymienionych w Tabeli 5,
 - ponowne badanie neurologiczne celem określenia częstości występowania powikłań neurologicznych wymienionych w Tabeli 5 (w razie rozpoznania udaru mózgu przy użyciu zmodyfikowanej skali NIHSS),
 - w przypadku wystąpienia objawów ostrego niedokrwienia mózgu lub podejrzenia zespołu hyperperfuzji badanie tomografii komputerowej głowy oraz Doppler-duplex tętnic dogłowych i wewnątrzczaszkowych,
- w obserwacji odległej - po 1, 3, 6 oraz 12 miesiącach od CAS i co 12 miesięcy w kolejnych latach:
 - badanie neurologiczne celem określenia częstości występowania nowych objawów neurologicznych,

- o badanie Doppler-duplex tętnic dogłowych celem oceny częstości występowania restenozy.

Tabela 6. Potencjalne czynniki ryzyka zabiegów CAS

<p><i>Epidemiologiczne</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek, nadciśnienie tętnicze, nikotynizm, cukrzyca, hyperlipidemia, obecność objawów neurologicznych, w tym przebyty ipsilateralny udar mózgu, choroba wieńcowa
<p><i>Ultrasonograficzne</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • zwężenie $\geq 50\%$ tętnicy szyjnej po stronie przeciwnej lub • niedrożność tętnicy szyjnej po stronie przeciwnej
<p><i>Angiograficzne</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • obecność zmiany wysokiego ryzyka (zwężenie $\geq 95\%$ lub/i zmiana miękka*/ze skrzepliną) • stopień zwężenia ipsilateralnej tętnicy szyjnej
<p><i>Czynniki ryzyka związane z procedurą CAS</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • zastosowanie stentu z otwartymi celami

*zmiana bogatotłuszczowa, o gęstości < 60 jednostek Hounsfielda w badaniu angio-TK [104]

8.3. Ocena kliniczna

Przy przyjęciu u każdego chorego oceny klinicznej dokonywał zespół lekarzy Kliniki Chorób Serca i Naczyń Instytutu Kardiologii CMUJ specjalizujący się w diagnostyce i leczeniu chorych ze zwężeniami tętnic dogłowych. W badaniu klinicznym określano stan ogólny pacjenta z uwzględnieniem wskazań i przeciwwskazań do CAS. Określano ponadto nasilenie dławicy piersiowej (w skali CCS – Załącznik, punkt 2) oraz obecność potencjalnych czynników ryzyka CAS (Tabela 6; Załącznik, punkty 3-6). Oceniano i ewentualnie modyfikowano wg. zaleceń AHA dotychczasowe leczenie farmakologiczne [47]. Każdy chory otrzymywał pełną informację na temat choroby i planowanego sposobu leczenia oraz innych możliwościach terapeutycznych (CEA, leczenie farmakologiczne). Od każdego chorego uzyskano świadomą, pisemną zgodę na zabieg CAS i włączenia do rejestru zabiegów CAS. Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego (opinia nr KBET/284/L/2002).

8.4. Badania laboratoryjne

Przy przyjęciu, rutynowo od każdego chorego pobierano próbkę krwi celem wykonania podstawowych badań laboratoryjnych m.in. morfologii, lipidogramu, oznaczenia glikemii na czczo, poziomu kreatyniny i elektrolitów. Na podstawie nieprawidłowego wyniku lipidogramu rozpoznawano hiperlipidemię, ewentualnie oceniano skuteczność leczenia hypolipidemizującego. Na podstawie nieprawidłowego profilu glikemii rozpoznawano cukrzycę. W wypadku rozpoznanej uprzednio cukrzycy skuteczność leczenia hypoglikemizującego oceniano na podstawie dobowego profilu glikemii oraz poziomu hemoglobiny glikowanej, i w razie potrzeby modyfikowano to leczenie.

Stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL i triglicerydów oznaczano metodą enzymatyczną, aparatem Olympus AU560 firmy Biomerieux. Stężenie frakcji LDL-cholesterolu wyliczano zgodnie ze wzorem Friedewalda:

cholesterol LDL (mmol) = cholesterol całkowity (mmol) – cholesterol HDL (mmol) – [triglicerydy (mmol) : 2,2].

Stężenie glukozy na czczo oznaczano z krwi żyłnej metodą enzymatyczną, aparatem Olympus AU560 firmy Biomerieux.

8.5. Badanie USG tętnic szyjnych

Badanie USG tętnic szyjnych metodą podwójnego obrazowania (tzw. Doppler-duplex) wykonywano zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego, aparatem TOSHIBA Vision Power lub GE Vivid 9, liniową głowicą naczyniową o częstotliwości 7 MHz określając widma prędkości przepływu krwi Dopplerem impulsowym z pomiarem maksymalnej prędkości skurczowej (peak systolic velocity - PSV) i prędkości końcowo-rozkurczowej (end diastolic velocity - EDV) obustronnie w tętnicy szyjnej wspólnej (common carotid artery - CCA) i wewnętrznej (internal carotid artery - ICA). Na podstawie powyższych danych oceniano stopień zwężenia tętnic szyjnych wg. klasyfikacji Bluth [102,103]. Wstępne badanie Doppler-duplex nie było przedmiotem analizy, stanowiło, wraz z angiografią w tomografii komputerowej (angio-TK) oraz badaniem neurologicznym, podstawę do kwalifikacji chorych do angiografii tętnic szyjnych i zabiegu CAS. W przypadku stwierdzenia w tomografii komputerowej bogatolipidowej blaszki miażdżycowej o gęstości poniżej 60 jednostek Hounsfielda, zmianę taką kwalifikowano do grupy zmian wysokiego ryzyka [104]. W przypadku wykazania w badaniu Doppler-duplex obecności zwężenia powyżej 50% (lub niedrożności) ICA po stronie przeciwnej, parametr ten uwzględniano w analizie

statystycznej jako czynnik ryzyka zabiegu CAS. W przypadku wystąpienia okołozabiegowych objawów neurologicznych wykonywano badanie Doppler-duplex w celu wykluczenia/potwierdzenia patologii związanych z implantacją stentu takich jak ostra zakrzepica w stencie lub dyssekcja. Wykonywano ponadto badanie Doppler-duplex wewnątrzczaszkowe (aparatem TOSHIBA Vision Power, głowicą sektorową o częstotliwości 3 MHz) umożliwiające rozpoznanie zaburzeń przepływu w tętnicach mózgowych takich jak zespół hyperperfuzji lub upośledzenie przepływu wskazujące na spadek perfuzji mózgu (Tabela 5, str. 32) [105,106]. W obserwacji odległej badanie Doppler-duplex wykonywano w celu rozpoznania restenozy w stencie. Przyjęto, iż wzrost PSV powyżej 2,1m/s, jednocześnie przy EDV poniżej 1,2m/s przemawia za restenozą powodującą redukcję światła naczynia 60-79% [107]. Wzrost PSV powyżej 3,0m/s lub EDV powyżej 1,2m/s wskazuje na restenozę $\geq 80\%$ i wymaga weryfikacji w badaniu angiograficznym [107]. Przy potwierdzeniu w badaniu angiograficznym restenozy $\geq 80\%$ u chorego wykonywano re-angioplastykę zwężonego naczynia.

8.6. Badanie neurologiczne

Badanie neurologiczne przeprowadzał niezależny neurolog, posiadający duże doświadczenie z zakresu chorób neurologicznych związanych ze zwężeniami tętnic dogłowych. Na podstawie badania każdego chorego kwalifikowano do podgrupy chorych objawowych lub bezobjawowych. Badanie wykonywano zarówno przed jak i po CAS (wg powyższego harmonogramu), każdorazowo określając punktację w zmodyfikowanej skali NIHSS celem monitorowania ewentualnych powikłań neurologicznych zabiegu. W razie wystąpienia powikłań neurologicznych chorzy leczeni byli pod nadzorem neurologa.

W przypadku wystąpienia więcej niż jednego z powikłań w analizie statystycznej uwzględniano powikłanie najbardziej istotne (np. w przypadku zespołu hyperperfuzji z następowym udarem mózgu w analizie uwzględniano udar mózgu).

8.7. Ocena wydolności krążenia wieńcowego

U wszystkich chorych bez przeciwwskazań, przed diagnostyką inwazyjną wykonywano elektrokardiograficzny test wysiłkowy (opcjonalnie inne nieinwazyjne testy obciążeniowe) celem określenia stanu wydolności tętnic wieńcowych nasierdziowych. Test wykonywany był według zmodyfikowanego protokołu Bruce'a na bieżni ruchomej (Marquette Case 16) lub na ergometrze rowerowym (MAX 1). Test oceniano jako dodatni w przypadku wystąpienia typowego bólu stenokardialnego lub/i wystąpienia

zmian odcinka ST-T w postaci obniżek horyzontalnych lub zstępujących $>0,1\text{mV}$ w stosunku do zapisu spoczynkowego, mierzonych w odległości 0,08 s od punktu J w conajmniej dwóch sąsiadujących odprowadzeniach.

8.8. Procedury inwazyjne; obserwacja wczesna

Po wstępnej kwalifikacji opartej na badaniu Doppler-duplex, angiografii w tomografii komputerowej oraz konsultacji neurologicznej chorych poddawano badaniu angiograficznemu. Badanie wykonywano w Zakładzie Hemodynamiki i Angiokardiografii Instytutu Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie przy użyciu angiografu cyfrowego Coroskop z zastosowaniem systemu analizy obrazu Hicor (Siemens, Erlangen) oraz analizy ilościowej stopnia zwężenia (QCA-Quantitative Coronary Angiography) z wykorzystaniem systemu Quantcor. Badanie wykonywano w sposób typowy, z dostępu z tętnicy udowej wspólnej metodą Seldingera, a w wypadku miażdżycy zarostowej tętnic biodrowych przez nakłucie tętnicy promieniowej lub ramiennej. Wszystkich chorych kwalifikowanych do CAS poddawano koronarografii. W przypadku nasilonych objawów dławicy i/lub wyniku badań nieinwazyjnych potwierdzających niedokrwienie mięśnia sercowego, przy współistniejącej chorobie wieńcowej stwierdzonej w koronarografii chorego kwalifikowano do leczenia inwazyjnego według wytycznych ESC (do zabiegu przezskórnej angioplastyki tętnic wieńcowych; Percutaneous Coronary Intervention – PCI lub zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego; Coronary Artery Bypass Grafting - CABG). Planową PCI wykonywano zwykle w ciągu ± 3 tygodni w stosunku do CAS. Zabieg CABG wykonywano zwykle pomiędzy 30 a 90 dniem po CAS.

Bezpośrednio po koronarografii wykonywano angiografię selektywną tętnic szyjnych i mózgowych po stronie zwężenia (w przypadku obustronnego zwężenia tętnic szyjnych stwierdzonego w badaniach nieinwazyjnych wykonywano obustronną angiografię tętnic szyjnych i mózgowych). Stopień zwężenia tętnicy szyjnej określano na podstawie analizy ilościowej z wykorzystaniem systemu Quantcor. Na podstawie tego badania chorego kwalifikowano ostatecznie do zabiegu CAS. W przypadku stwierdzenia w angiografii ciasnego ($>95\%$) zwężenia światła naczynia lub wykazania obecności skrzepliny w miejscu zwężenia, zmianę taką kwalifikowano do grupy zmian wysokiego ryzyka CAS. Bezpośrednio po badaniu angiograficznym wykonywano zabieg CAS wg. przyjętego protokołu 'tailored-CAS' (Tabela 2, str. 266). Za optymalny angiograficznie efekt zabiegu CAS uznawano implantację stentu z całkowitym pokryciem zmiany miażdżycowej, bez dyssekcji, z rezydualnym zwężeniem poniżej 30%, bez cech

obwodowej embolizacji [47]. Zarówno kwalifikację jak i sam zabieg CAS przeprowadzał jeden z trzech doświadczonych kardiologów interwencyjnych. Technika CAS była uzależniona od operatora, pod warunkiem spełnienia wymagań protokołu zabiegu. W trakcie zabiegów w trybie ciągłym monitorowano EKG i ciśnienie tętnicze krwi (metodą bezpośrednią). Celem oceny częstości występowania odruchu wazowagalnego i wazodepresyjnego brano pod uwagę chwilowy pomiar CTK i tętna bezpośrednio przed predylatacją/implantacją stentu (i przed podaniem atropiny) oraz kolejny pomiar tych parametrów 10 minut po implantacji stentu. Przed CAS przez co najmniej 5 dni każdy chory otrzymywał kwas acetylosalicylowy (w dawce 75mg/dobę) oraz kłopidogrel (w dawce 75mg/dobę). W przypadku, gdy ww. leki chory otrzymywał krócej niż 5 dni lub nie otrzymywał ich wcale podawano dawkę nasycającą leków, tj. 300mg kłopidogrelu i/lub 300mg kwasu acetylosalicylowego co najmniej 24 godziny przed CAS. U każdego chorego, w dniu zabiegu nie podawano leków hipotensyjnych; w ciągu 2-5 godzin przed CAS przetakowano ponadto 500-1000ml płynów (0,9% NaCl, płyn wieloelektrolitowy) celem utrzymania optymalnego nawodnienia chorego. Po uzyskaniu dostępu tętniczego, tuż przed CAS chorzy otrzymywali heparynę niefrakcjonowaną i.v. w dawce powodującej wydłużenie aktywowanego czasu krzepnięcia (Activated Clotting Time – ACT) do 250-300 sekund.

U wszystkich chorych lekarz wykonujący zabieg na bieżąco oceniał stan hemodynamiczny i neurologiczny. W przypadku pojawienia się nowych objawów niedokrwienia mózgu badanie neurologiczne było przeprowadzane niezwłocznie (zwykle w ciągu 30 minut od początku wystąpienia objawów), a następnie codziennie do dnia wypisu. Przy każdym badaniu uwzględniano punktację w skali NIHSS, w przypadku wystąpienia udaru mózgu w analizie statystycznej brano pod uwagę liczbę punktów w skali NIHSS uzyskana przez pacjenta w dniu wypisu. W okresie pozabiegowym przeprowadzano ocenę kliniczną chorego, celem wykluczenia powikłań nieneurologicznych (Tabela 5). W przypadku podejrzenia ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego wykonywano seryjne zapisy EKG oraz seryjne oznaczenia poziomu enzymów wskaźnikowych uszkodzenia mięśnia sercowego (poziom troponiny I, kinazy kreatynowej, frakcji sercowej kinazy kreatynowej) celem rozpoznania/wykluczenia zawału mięśnia sercowego. Rozpoznanie zawału mięśnia sercowego opierało się na definicji przyjętej przez European Society of Cardiology oraz American College of Cardiology, obowiązującej od 2000 roku [108].

8.9. Obserwacja odległa

Wszystkim chorym po opuszczeniu szpitala zalecano stosowanie politerapii obejmującej bezterminowe zażywanie kwasu acetylosalicylowego (75mg/dobę) i statyny (w dawkach zależnych od poziomu cholesterolu całkowitego) oraz tienopirydyny przez co najmniej 3 miesiące. Chorzy z współistniejącą chorobą wieńcową leczeni byli zgodnie z obowiązującymi zaleceniami wg PTK i ESC.

Podczas wizyt kontrolnych wykonywano badanie Doppler-duplex celem identyfikacji chorych, u których wystąpiła istotna restenoza w stencie. W przypadku wykrycia istotnej restenozy chory poddawany był dalszej diagnostyce, obejmującej badanie angio-TK oraz angiografię tętnic szyjnych, na podstawie których był kwalifikowany do zabiegu re-angioplastyki. Re-angioplastykę wykonywano w przypadku stwierdzenia w badaniu angiograficznym restenozy >80%. Podczas wizyt kontrolnych wykonywano ponadto ocenę neurologiczną z uwzględnieniem skali NIHSS oceniając częstość występowania nowych incydentów neurologicznych w obserwacji odległej. W przypadku chorych, którzy nie mogli odbyć wizyty kontrolnej informacje na temat ich stanu zdrowia i wystąpienia udaru mózgu uzyskiwano drogą telefoniczną. Jeśli u chorego podejrzewano, iż przebył nowy udar mózgu fakt ten potwierdzano na podstawie dokumentacji medycznej dostarczonej przez rodzinę. W przypadku braku kontaktu z chorym jego status życiowy ustalano na podstawie danych uzyskanych z Państwowego Rejestru PESEL.

8.10. Analiza statystyczna

Dane liczbowe scharakteryzowano przy pomocy średnich arytmetycznych, odchyłeń standardowych, zakresów zmienności oraz odsetek. Różnice między wartościami średnimi weryfikowano przy pomocy testu t-Studenta, gdy rozkład zmiennych był normalny, w innych przypadkach stosując test Mann-Whitney'a. Różnice w zmiennych jakościowych (kategoryzowanych) weryfikowano testem niezależności chi-kwadrat, a przy małych liczebnie grupach w tabelach czteropolowych, stosując test Fishera.

Niezależnych czynników prognostycznych występowania powikłań po CAS poszukiwano stosując wieloczynnikowy model regresji logistycznej. Krzywe przeżycia jak i krzywe przeżycia wolnego od udaru mózgu i restenozy po CAS szacowano metodą Kaplana-Meiera. Porównania funkcji przeżycia wolnego od zgonu, udaru i restenozy dokonano za pomocą testu log-rank w przypadku jakościowych czynników rokowniczych, zaś przy pomocy modelu proporcjonalnego hazardu Coxa dla

zmiennych ciągłych. Szacowano też wieloczynnikowy model Coxa z wykorzystaniem procedury regresji krokowej zstępującej.

Predykcijną zdolność zmiennych ciągłych oceniono przy pomocy krzywej ROC.

Analizę statystyczną wykonano przy użyciu programu STATISTICA 9. Na istotność statystyczną wskazywała wartość p mniejsza od poziomu istotności 0,05.

9. WYNIKI

Na podstawie badania koronarograficznego wykazano, iż u 389 (64,1%) chorych wraz ze zwężeniem tętnicy szyjnej współistnieje choroba wieńcowa. Jej częstość nie różniła się statystycznie pomiędzy grupami chorych objawowych i bezobjawowych (odpowiednio 64,8% vs 63,4%, $p=0,262$). Na podstawie wyników tomografii komputerowej oraz angiografii tętnic szyjnych, 196 (32,3%) zwężeń zakwalifikowano do grupy zmian wysokiego ryzyka CAS. Wykazano ponadto, że w grupie chorych objawowych odsetek zmian wysokiego ryzyka był istotnie wyższy (39,8%) niż w grupie chorych bezobjawowych (24,5%, $p=0,0001$)

Powikłania procedur CAS w okresie wczesnym (do 30 dnia od CAS) z uwzględnieniem ich rodzaju i częstości przedstawia Tabela 7.

Tabela 7. Powikłania CAS, różnice w częstości ich występowania pomiędzy podgrupami chorych objawowych i bezobjawowych w obserwacji 30-dniowej

Powikłania wczesne	Wszystkie procedury n=650	Objawowi n=309	Bezobjawowi n=298	p
Zgon	6 (0,9%)	4 (1,3%)	2 (0,7%)	NS
Duży udar	1 (0,15%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	NS
Mały udar	10 (1,5%)	7 (2,3%)	3 (1,0%)	NS
Każdy udar	11 (1,7%)	8 (2,6%)	3 (1,0%)	NS
Zawał serca	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NS
Zgon/duży udar/zawał	7 (1,1%)	5 (1,6%)	2 (0,7%)	NS
Zgon/każdy udar/zawał	17 (2,6%)	12 (3,9%)	5 (1,7%)	p=0,0341
TIA	14 (2,1%)	5 (1,6%)	9 (3,0%)	NS
Bradykardia	87 (13,4%)	46 (14,9%)	41 (13,8%)	NS
Hypotonia	47 (7,3%)	22 (7,1%)	25 (8,4%)	NS
Zespół HP	7 (1,1%)	6 (1,9%)	1 (0,3%)	NS
Dyssekcja	2 (0,3%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	NS
Anemia wymagająca przetoczeń preparatów krwi	4 (0,6%)	2 (0,6%)	2 (0,7%)	NS

9.1. Obserwacja wczesna (30-dniowa)

9.1.1. Zgon

W omawianym badaniu w okresie okołozabiegowym nie stwierdzono zgonu. W trakcie hospitalizacji wystąpiło 5 (5/650 procedur CAS = 0,8%) przypadków zgonu, wszystkie w okresie 1-9 dni od CAS. W okresie pomiędzy wypisem a 30-tym dniem od CAS stwierdzono jeden dodatkowy nagły zgon, o nieznanym przyczynie, który wystąpił 26 dni od CAS. Tak więc częstość zgonów w obserwacji 30-dniowej wyniosła 0,9%. Jakkolwiek nie można mówić o sposobie 'leczenia' tego powikłania, to z uwagi na jego wagę, należy przeanalizować jego przyczyny oraz prześledzić sposoby postępowania, jakie podjęto celem ratowania chorych. Cztery (0,6%) zgony spowodowane były masywnym krwawieniem wewnątrzczaszkowym, jeden (0,15%) udarem niedokrwiennym. Spośród wspomnianych czterech przypadków zgonów spowodowanych krwotokiem wewnątrzczaszkowym, wszystkie wystąpiły u chorych, u których przed zabiegiem stwierdzono subtotalne (95-99%) zwężenie tętnicy szyjnej wewnętrznej, z towarzyszącym upośledzonym napływem do tętnic krążenia mózgowego. Krwawienie zawsze dotyczyło obszaru mózgu zaopatrywanego przez tętnicę poddaną angioplastyce. We wszystkich przypadkach zabieg CAS był skuteczny, a efekt angiograficzny optymalny. W dwóch przypadkach CAS przeprowadzono z zastosowaniem systemu neuroprotekcji proksymalnej (Gore-NPS, Mo.Ma). W jednym przypadku, z uwagi na trudne warunki anatomiczne, zastosowano dystalny balon okluzyjny (PercuSurge); w kolejnym, ze względu na kontralateralną niedrożność tętnicy szyjnej wewnętrznej (przy braku wydolnego krążenia obocznego) zdecydowano o zastosowaniu systemu z filtrem (Emboshield). U wszystkich chorych implantowano stenty samorozprężalne: w trzech przypadkach stent typu 'open-cell' (Acculink), w jednym stent typu 'close-cell' (NexStent). Pierwsze objawy uszkodzenia mózgu wystąpiły u trzech chorych w ciągu pierwszych trzech godzin po CAS (20, 40 i 150 minut od CAS), u jednej chorej w piątej dobie od zabiegu (opis przypadku poniżej). Z uwagi na postępujące objawy uszkodzenia centralnego systemu nerwowego u chorych niezwłocznie wykonano tomografię komputerową głowy, która we wszystkich przypadkach uwidoczniała ogniska krwawienia do mózgu (Ryc.1); Ponadto u dwóch chorych w badaniu TCD wykazano cechy hyperperfuzji. Z uwagi na rozwijające się objawy ciasnoty wewnątrzczaszkowej z zaburzeniami świadomości, oddychania, znacznymi wahaniami ciśnienia tętniczego i rytmu serca, wszystkich chorych poddano natychmiast intensywnej opiece medycznej pod nadzorem anestezjologa i neurologa.



Ryc. 1. Masywny udar krwotoczny z przebiciem do komór mózgu

Zdecydowano o wstrzymaniu podawania leków obniżających krzepliwość krwi (aspiryna, kłopidogrel). W trzech przypadkach, które wystąpiły w ciągu trzech godzin od zabiegu zastosowano protaminę *i.v.* celem zniwelowania działania heparyny podanej podczas zabiegu CAS. Ponadto wdrożono leczenie przeciwobrzękowe (mannitol, furosemid *i.v.*) oraz sztuczną wentylację z utrzymaniem umiarkowanej hyperkapnii celem obniżenia ciśnienia wewnątrzczaszkowego. W jednym z przypadków, po skutecznie przeprowadzonym zabiegu CAS, z uwagi na liczne choroby towarzyszące, zdecydowano o zamknięciu miejsca nakłucia w tętnicy udowej wspólnej prawej systemem AngioSeal. Powikłaniem tego zabiegu była ostra niedrożność tej tętnicy. Chorą, w tym samym dniu, przeniesiono do Kliniki Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii (kierownik: prof. dr hab. med. J. Sadowski) celem wykonania chirurgicznej angioplastyki niedrożnego naczynia. Zabieg przebiegł pomyślnie, jednak chora od tego czasu wymagała podawania acenokumarolu, który prawdopodobnie był jedną z istotnych przyczyn pojawienia się krwawienia wewnątrzczaszkowego w piątej dobie od CAS. W dziewiątej dobie od CAS rozległe uszkodzenie mózgu wywołane krwawieniem wewnątrzczaszkowym doprowadziło do zgonu chorej. Był to jedyny przypadek pojawienia się krwawienia wewnątrzczaszkowego w odległej dobie od CAS. Wszystkich chorych konsultowano neurochirurgicznie celem określenia wskazań do leczenia interwencyjnego. U jednej chorej, zdecydowano o neurochirurgicznym odbarczeniu krwiaka i założeniu drenażu do komór bocznych mózgu. Zabieg wykonano

już w 9-tej godzinie po CAS, jednakże interwencja nie zapobiegła zgonowi, który nastąpił w trzeciej dobie. Wszystkie przypadki udaru krwotocznego w omawianej grupie chorych doprowadziły do zgonu w mechanizmie nieodwracalnego uszkodzenia pnia mózgu, z następowym rozkojarzeniem elektro-mechanicznym mięśnia sercowego.

Przypadek zgonu niezwiązanego z krwawieniem wewnątrzczaszkowym dotyczył 76-letniego chorego, z obustronnym, krytycznym zwężeniem tętnic szyjnych wewnętrznych, który w przeszłości przeżył trzy udary mózgu (dwa z zakresu unaczynienia tętnicy szyjnej wewnętrznej lewej oraz jeden kontralateralny). Z uwagi na ciasne, owrzodziałe zwężenie tętnicy szyjnej wewnętrznej prawej zdecydowano o wykonaniu w pierwszym etapie angioplastyki po stronie przeciwnej (w celu przygotowania chorego do zabiegu RICA-CAS z zastosowaniem systemu proksymalnej neuroprotekcji). W trakcie zabiegu, po skutecznej implantacji stentu do tętnicy szyjnej wewnętrznej lewej, przy zastosowaniu systemu dystalnej neuroprotekcji u chorego wystąpiły objawy niedokrwienia lewej półkuli mózgu (splątanie, afazja mieszana, częściowy niedowład połowiczny prawostronny). W kontrolnej angiografii wewnątrzczaszkowej nie wykazano cech zatorowania do tętnic mózgowych. W filtrze urządzenia neuroprotekcijnego nie stwierdzono makroskopowo fragmentów materiału zatorowego. W wykonanej pilnie tomografii komputerowej głowy nie wykazano cech krwawienia czy obrzęku mózgu. W ciągu kolejnych godzin stan chorego pogorszył się i wymagał on leczenia w warunkach oddziału intensywnej terapii. W drugiej dobie od CAS doszło do dalszego pogorszenia stanu ogólnego, ostatecznie do zatrzymania krążenia w mechanizmie rozkojarzenia elektro-mechanicznego i zgonu.

Wykorzystując wieloczynnikowy model regresji logistycznej wykazano, iż spośród wszystkich badanych parametrów, wiek powyżej 75 lat, zastosowanie stentów z otwartymi celami oraz stopień zwężenia poszerzanej tętnicy są niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu w obserwacji wczesnej (odpowiednio $p=0,0129$, OR 12,06, 95%CI 1,7-85,6; $p=0,0491$, OR 10,2, 95%CI 1,01-103,2; $p=0,0413$, OR 1,29, 95%CI 1,01-1,64; tabela 8). Nie stwierdzono natomiast istotnej różnicy w częstości zgonów pomiędzy podgrupami objawowych i bezobjawowych w obserwacji 30-dniowej ($p=0,1913$; tabela 8). Podobnie, nie wykazano związku pomiędzy obecnością zmian wysokiego ryzyka, a częstością zgonów w obserwacji 30-dniowej ($p=0,1833$, tabela 8).

Tabela 8. Wpływ badanych czynników na ryzyko wystąpienia wczesnych powikłań CAS

Powikłania	Zgon	Udar			Zawał	Zgon/ udar /zawał	TIA	Hyper- perfuzja	Odruch wazo- wagalny/ wazodepresyjny	Dyssekcja/ anemia wymagająca przetoczeń prep krwi
		duży	mały	każdy						
Wiek > 75 lat	p=0,0128	NS	NS	NS	-	p=0,0287	NS	NS	NS	NS
Objawy neurologiczne	NS	NS	NS	NS	-	p=0,0341	NS	NS	NS	NS
Przebyty ipsilateralny udar mózgu	NS	NS	NS	NS	-	NS	NS	p=0,0392	NS	NS
Płeć męska	NS	NS	NS	NS	-	NS	NS	NS	NS	NS
Cukrzyca	NS	NS	NS	NS	-	NS	NS	NS	NS	NS
Nikotynizm	NS	NS	NS	NS	-	NS	NS	NS	NS	NS
Hyperlipidemia	NS	NS	NS	NS	-	NS	NS	NS	NS	NS
Choroba wieńcowa	NS	NS	NS	NS	-	NS	NS	NS	NS	NS
Zwężenie >50% kontralateralne	NS	NS	NS	NS	-	NS	NS	NS	NS	NS
Niedrożność kontralateralna	NS	NS	NS	NS	-	NS	NS	NS	NS	NS
Zwężenie >95% ipsilateralnie	NS	NS	NS	NS	-	NS	NS	NS	NS	NS
Zmiany wysokiego ryzyka	NS	NS	NS	NS	-	NS	NS	NS	NS	NS
Stopień zwężenia tętnicy szyjnej	p=0,0413	NS	NS	NS	-	NS	NS	p=0,0269	NS	NS
Zastosowanie stentu o celach otwartych	p=0,0491	NS	NS	NS	-	NS	NS	NS	NS	NS

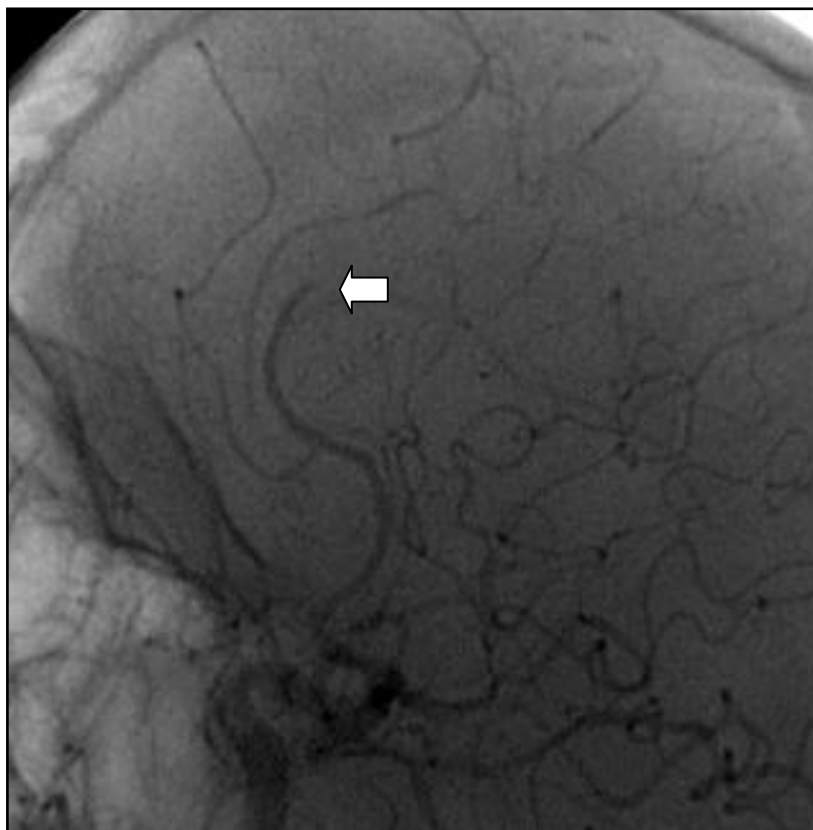
9.1.2. Duży udar mózgu

W badanej grupie w trakcie hospitalizacji odnotowano jeden ($1/650 = 0,15\%$) przypadek spełniający kryterium dużego udaru mózgu nie zakończzonego zgonem. Miał on miejsce podczas zabiegu wykonywanego u 67-letniego chorego z ciasnym (90%), objawowym zwężeniem RICA (Ryc. 2).



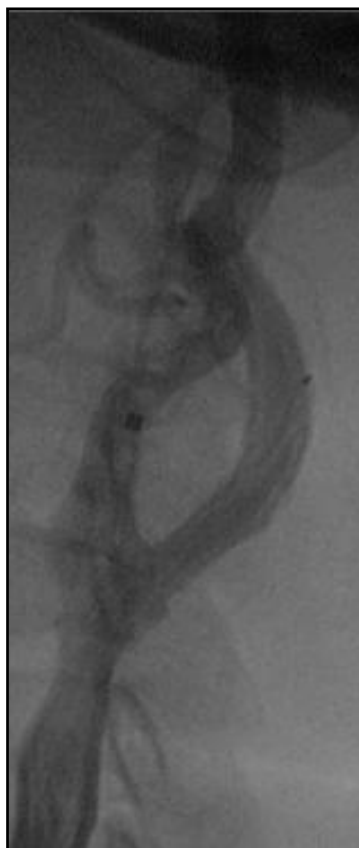
Ryc. 2 . Krytyczne zwężenie RICA (strzałka)

Objawy masywnego niedokrwienia prawej półkuli mózgu (zaburzenia świadomości, niedowład połowiczny lewostronny, zwrot gałek ocznych w prawo) pojawiły się w trakcie wprowadzania do tętnicy szyjnej wspólnej prawej systemu neuroprotekcji proksymalnej, czyli w momencie kiedy system nie był jeszcze 'aktywny' (system neuroprotekcji proksymalnej wg. algorytmu 'tailored-CAS' jest systemem z wyboru w przypadku ciasnych, 'miękkich', zawierających skrzeplinę czy objawowych zwężeń tętnicy szyjnej). W kontrolnej angiografii wykazano proksymalną niedrożność tętnicy mózgowej przedniej wywołaną świeżą skrzepliną (Ryc. 3).



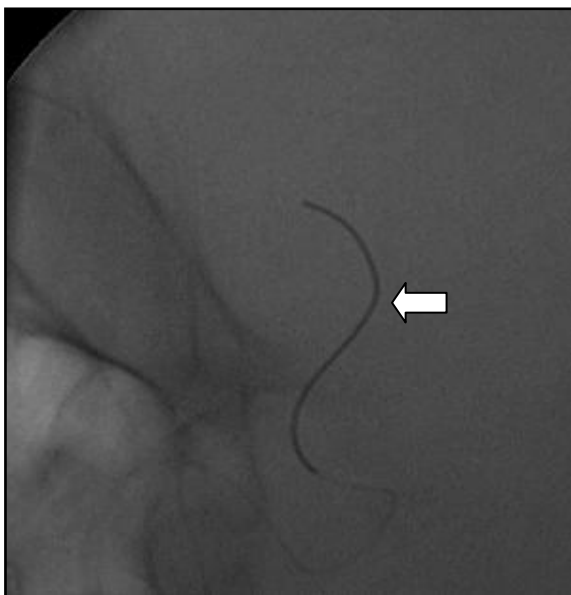
Ryc. 3. Ostra niedrożność tętnicy przedniej mózgu prawej (strzałka)

Należy zaznaczyć, iż skrzeplina pojawiła się pomimo optymalnej terapii obniżającej krzepliwość krwi [kwas acetylosalicylowy, kłopidogrel podawane przewlekle, heparyna niefrakcjonowana przed kaniulacją tętnicy szyjnej, przy optymalnych wartościach ACT (250-300sek)]. Z uwagi na nasilone objawy neurologiczne zdecydowano o wykonaniu w pierwszej kolejności planowanego zabiegu stentowania tętnicy szyjnej wewnętrznej prawej celem poprawy ciśnienia perfuzji w dorzeczu zwężonej ciasno tętnicy. Zabieg implantacji stentu CRISTALLO 9.0x30mm przeprowadzono z zastosowaniem systemu neuroprotekcji proksymalnej Mo.Ma, z optymalnym efektem angiograficznym (Ryc. 4).

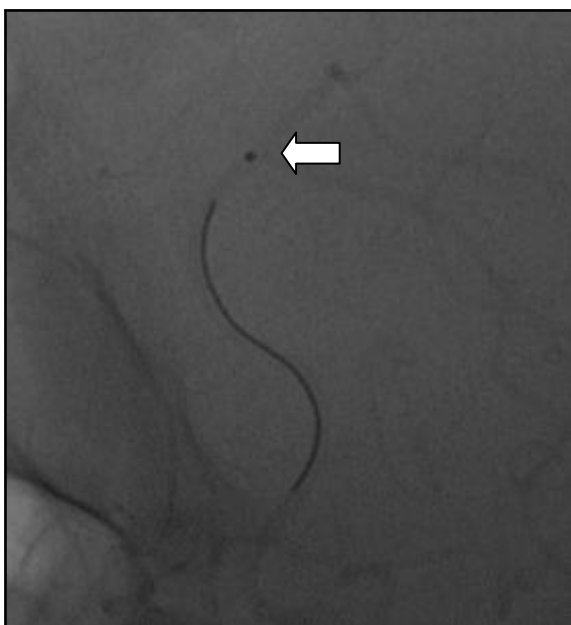


Ryc. 4. Optymalny efekt angiograficzny RICA-CAS

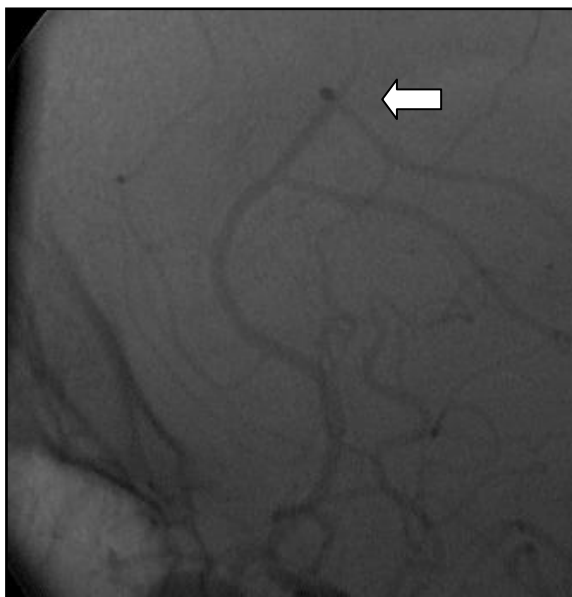
W następnym etapie do tętnicy przedniej mózgu wprowadzono prowadnik Cirrus 0,014' dedykowany specjalnie dla tętnic mózgowych (Ryc. 5). Po prowadniku wprowadzono mikrocewnik perfuzyjny, przez który miejscowo podano łącznie 7,5mg rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (rt-PA) w czasie 20 min, uzyskując przywrócenie napływu w dwóch spośród trzech głównych gałęzi tętnicy mózgu przedniej prawej (w tętnicy okołospoidłowej i tętnicy spoidłowobrzeżnej, Ryc. 6 i 7). W ciągu kilku minut stan neurologiczny chorego znacząco się poprawił, chorego przewieziono na Salę Intensywnej Opieki Medycznej. Po 14 dniach chory, w stanie ogólnym dobrym, z relatywnie niewielkimi ubytkami neurologicznymi (cztery punkty w skali NIHSS) został wypisany do domu z zaleceniem dalszej rehabilitacji neurologicznej.



Ryc. 5. Nawigacja przewodnikiem Cirrus 0.014' (strzałka)

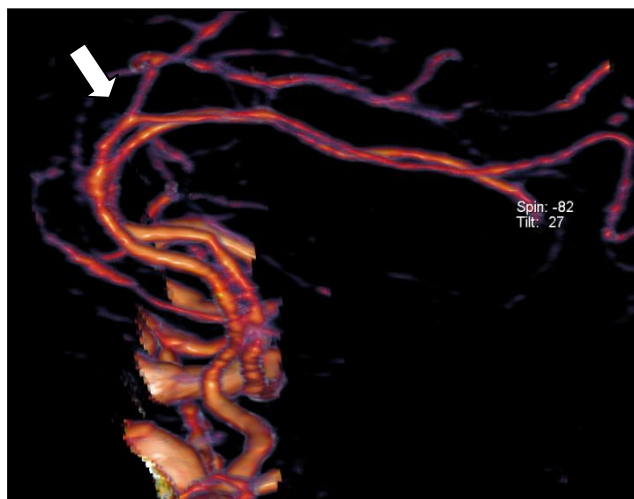


Ryc. 6. Wprowadzenie mikrocewnika perfuzyjnego (strzałka)



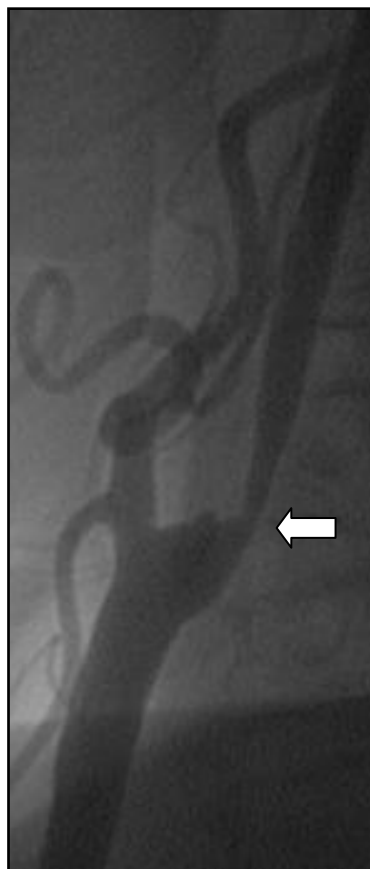
Ryc. 7. Efekt ostateczny trombolizy celowanej (strzałka)

Po 3 tygodniach w wykonanym badaniu angio-TK wykazano prawidłową perfuzję w zakresie wszystkich trzech głównych gałęzi tętnicy mózgu przedniej prawej (Ryc. 8)



Ryc. 8. Prawidłowa perfuzja w tętnicy przedniej mózgu prawej w badaniu angio-TK (strzałka)

Drugi z przypadków ostrej, zatorowej niedrożności tętnicy mózgowej dotyczył 67-letniego chorego, którego zakwalifikowano do CAS z powodu krytycznego zwężenia RICA (Ryc. 9).



Ryc. 9. Krytyczne zwężenie RICA (strzałka)

Po wprowadzeniu cewnika prowadzącego do RCCA i kontrolnym podaniu kontrastu u chorego wystąpiły nasilone objawy niedokrwienia prawej półkuli mózgu. W kontrolnej angiografii wykazano proksymalną niedrożność tętnicy środkowej mózgu prawej spowodowaną obecnością świeżej skrzepliny (Ryc. 10).



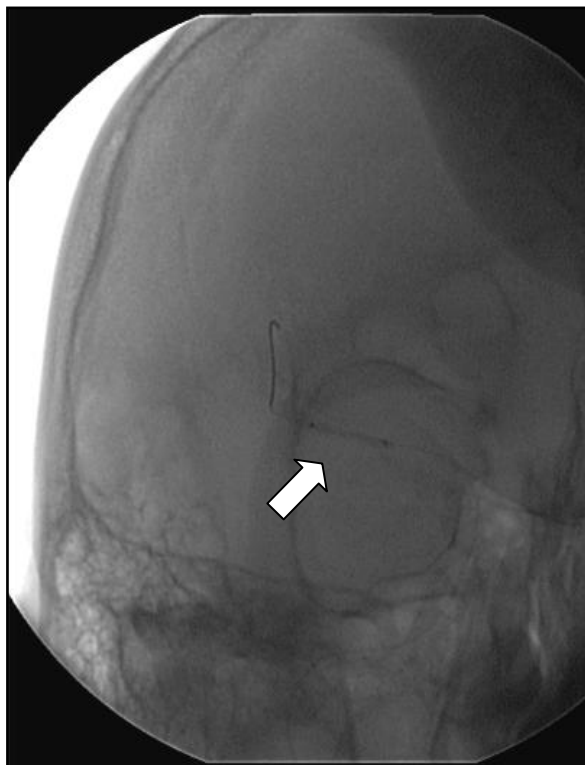
Ryc. 10. Ostra niedrożność tętnicy środkowej mózgu prawej (strzałka)

Podobnie jak w poprzednim przypadku zdecydowano o wykonaniu w pierwszej kolejności planowanego zabiegu stentowania tętnicy szyjnej wewnętrznej prawej. Zabieg implantacji stentu Xact 9-7x30mm przeprowadzono z zastosowaniem systemu neuroprotekcji dystalnej FilterWire EZ (Ryc. 11).



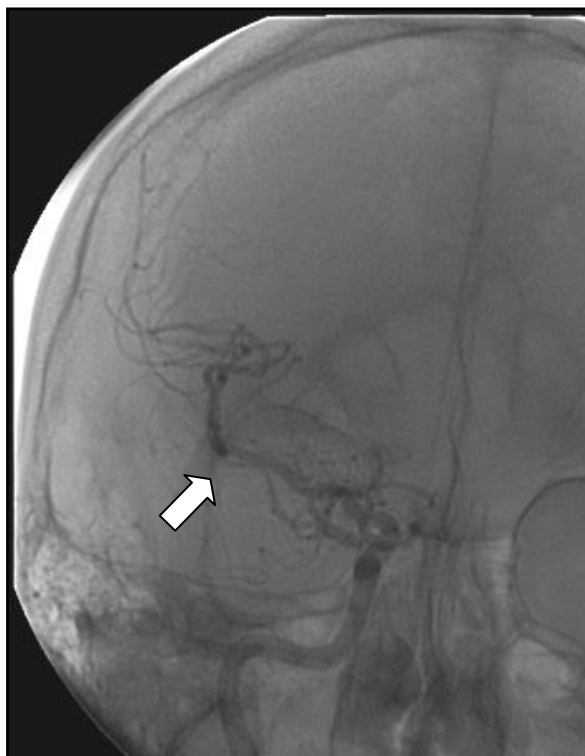
Ryc. 11. Optymalny efekt angiograficzny RICA-CAS

Następnie przez miejsce niedrożności, dystalnie do tętnicy środkowej mózgu wprowadzono prowadnik Serpent 0,014'. Podano miejscowo 10mg rt-PA. Z uwagi na stosunkowo dużą średnicę naczynia (ok. 2,5mm średnicy) w miejscu niedrożności wykonano angioplastykę balonową (FalconCTO 1,0x10mm), następnie miejscowo do tętnicy szyjnej wewnętrznej prawej podano kolejną dawkę 10mg rt-PA (Ryc. 12).



Ryc. 12. Balonoplastyka tętnicy środkowej mózgu prawej (strzałka)

Kolejną inflację w miejscu skrzepliny wykonano cewnikiem balonowym SprinterLegendRX 2,0x15mm uzyskując przywrócenie prawidłowego przepływu TIBI-3 w zakresie wszystkich odgałęzień tętnicy (Ryc. 13) [103,109].



Ryc. 13. Efekt balonoplastyki - udrożnienie tętnicy środkowej mózgu prawej (strzałka)

W ciągu niespełna dwóch minut od momentu udrożnienia tętnicy, stan neurologiczny chorego powrócił do normy, co potwierdził po 30 minutach niezależny neurolog. W związku z powyższym powikłanie to zakwalifikowano do grupy TIA. Z uwagi na jedyny przypadek dużego udaru mózgu w badanej grupie nie ustalono czynników ryzyka jego wystąpienia. Nie stwierdzono także istotnej różnicy w częstości występowania dużego udaru mózgu pomiędzy podgrupami chorych objawowych i bezobjawowych.

9.1.3. Zawał mięśnia sercowego

W omawianej grupie chorych w okresie wczesnym nie stwierdzono zawału mięśnia sercowego. W jednym przypadku (0,1%) u chorego z krytycznym zwężeniem tętnicy wieńcowej prawej i subtotalnym zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej lewej, po skutecznie wykonanej CAS doszło do spadku ciśnienia tętniczego krwi do 50/30mmHg. Chory wymagał natychmiastowego podania dopaminy, a następnie dobutaminy we wlewie dożylnym. Skutkiem podania tych leków był powrót CTK do wartości ok. 80/40mmHg i jednoczesna tachykardia do 130/min, która wywołała u chorego cechy ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego z silnym bólem stenokardialnym i uniesieniem odcinka ST w odprowadzeniach II, III, aVF. W kontrolnej angiografii nie stwierdzono zaburzeń przepływu w tętnicach wieńcowych nasierdziowych. Podczas stopniowego redukcji dawek amin katecholowych uzyskano powrót rytmu serca

do wartości poniżej 100/min oraz ustąpienie zarówno stenokardii jak i uniesienia odcinka ST przy zachowanych prawidłowych wartościach skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (>80mmHg). W wykonanym dwukrotnie, w odstępie ośmiogodzinnym, pomiarze stężenia troponiny I oraz frakcji sercowej kinazy kreatyninowej nie stwierdzono cech uszkodzenia mięśnia sercowego.

U chorych, u których podczas rutynowej koronarografii stwierdzano istotną miażdżycę tętnic wieńcowych nasierdziowych, tylko wyjątkowo zabieg rewaskularyzacji w zakresie tętnic wieńcowych i szyjnych wykonywano podczas jednej procedury, zwykle leczenie prowadzono dwuetapowo (Tabela 9). Istotną miażdżycę tętnic wieńcowych nasierdziowych wykazano u 398 (65,6%) chorych. U 41 (6,7%) chorych 30-15 dni przed CAS wykonano PCI, u 18 (3,0%) chorych zabieg PCI wykonano w ciągu 15-35 dni od CAS, u 6 (1,0%) chorych zabieg PCI i CAS przeprowadzono jednocześnie. Trzynastu (2,1%) chorych zakwalifikowano do zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego; zabieg wykonano w ciągu 31-93 dni od CAS.

Tabela 9. Schemat postępowania w przypadku współistniejącego zwężenia tętnicy szyjnej i choroby wieńcowej

	<i>Choroba wieńcowa i nasiloną dławicą</i>	<i>Krytyczne zwężenie LM*</i>	<i>Choroba wieńcowa i dławica CCS 0-II^f</i>
<i>Istotne zwężenie ICA* i ryzyko udaru małe/pośrednie</i>	PCI lub CABG ↓ CAS	CABG ↓ CAS	CAS ↓ PCI [‡] lub CABG
<i>Istotne zwężenie ICA i ryzyko udaru wysokie[‡]</i>	PCI [‡] + CAS lub CABG + CEA	CABG + CEA	CAS ↓ PCI [‡] lub CABG

LM – pień lewej tętnicy wieńcowej (left main); ICA – tętnica szyjna wewnętrzna (internal carotid artery)

[†] przy wyniku badań nieinwazyjnych wskazującym na niedokrwienie mięśnia sercowego

[‡] PCI w przypadku choroby jedno- lub dwunaczyniowej

[‡] zwężenie ICA >95%, nawracające, niedawne epizody TIA.

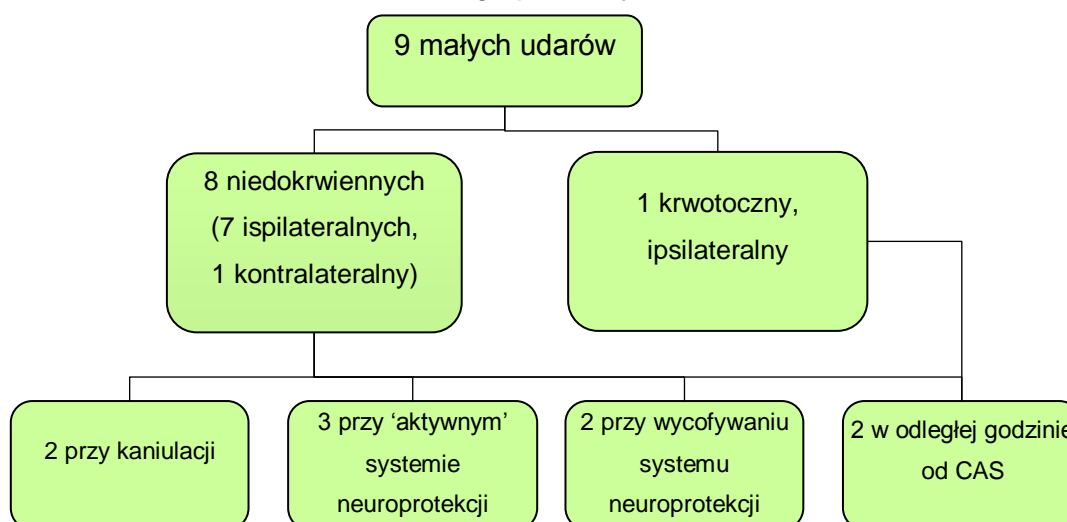
9.1.4. Mały udar mózgu

W niniejszej pracy, a także w wielu innych do tej pory opublikowanych badaniach, przyjęto arbitralny podział na mały i duży udar mózgu określając miejsce podziału na 3 punkty w skali NIHSS. Ma to znaczenie o tyle, że, jak podaje literatura, wśród powikłań

CAS małe udary mózgu zdarzają się statystycznie częściej niż duże, a przebieg kliniczny i przede wszystkim jakość życia chorych w obu grupach różnią się zasadniczo [74,77,81,110].

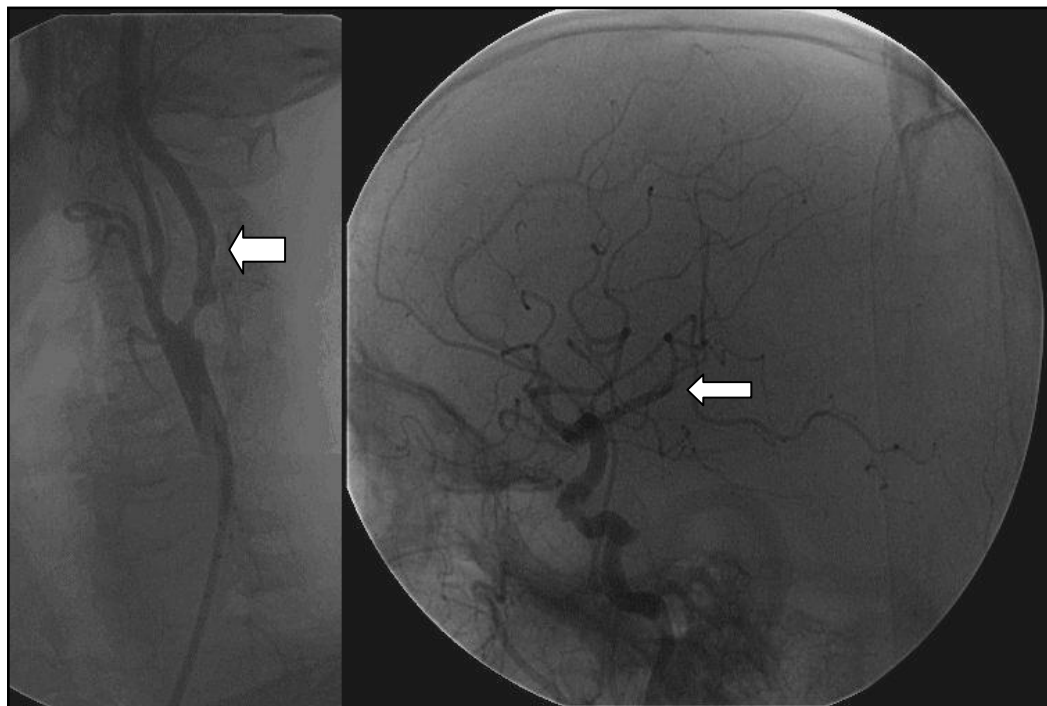
Spośród 650 CAS wykonanych w naszym ośrodku, w okresie okołozabiegowym wystąpiło 9 ($9/650 = 1,4\%$) małych udarów, z tego 8 (1,2%) z nich miało charakter ipsilateralny i 8 (1,2%) miało charakter niedokrwienny. W 6 (0,9%) przypadkach objawy niedokrwienia mózgu pojawiły się już podczas zabiegu CAS. Dwa (0,3%) udary miały miejsce podczas kaniulacji tętnicy szyjnej wspólnej, jeszcze przed założeniem systemu neuroprotekcijnego, trzy (0,5%) wystąpiły w czasie kiedy system neuroprotekcji był 'aktywny', jeden (0,1%) wystąpił podczas usuwania cewnika prowadzącego po skutecznej CAS, kolejne dwa udary (w tym jeden krwotoczny) wystąpiły kilka godzin po zabiegu. Jeden (0,1%) z małych udarów niedokrwiennych, jakie wystąpiły w okresie okołozabiegowym był udarem kontralateralnym i wystąpił podczas wycofywania cewnika prowadzącego systemu neuroprotekcji proksymalnej po skutecznej implantacji stentu do tętnicy szyjnej wewnętrznej (Schemat 1).

Schemat 1. Podział małych udarów mózgu pod kątem ich przyczyny w omawianej grupie chorych

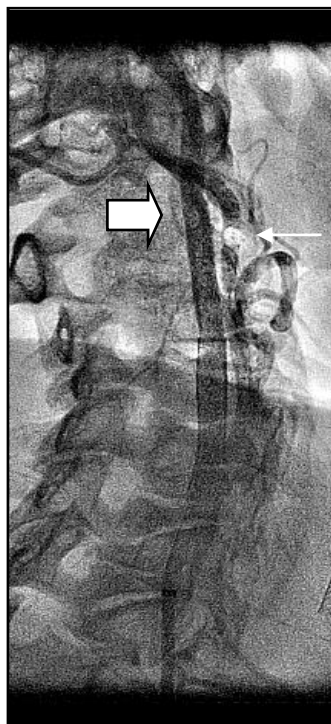


W badanej grupie wystąpił jeden przypadek małego udaru krwotocznego, poprzedzonego zespołem hyperperfuzji, u chorego z ciasnym zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej z towarzyszącą kontralateralną niedrożnością. Szczęśliwie dla chorego krwawienie wewnątrzczaszkowe miało ograniczony charakter co potwierdzono w wykonanej tomografii komputerowej. W kontrolnym badaniu wykonanym po 5 dniach stwierdzono cechy resorpcji krwiaka czemu towarzyszyła poprawa stanu

neurologicznego pacjenta. Poza wymienionym przypadkiem udaru krwotocznego, wszystkie udary miały charakter niedokrwieny, z tego w czterech (0,6%) przypadkach potwierdzono angiograficzne cechy zatorowania do tętnic mózgu (Ryc. 14), a w dwóch (0,3%) embolizację powietrzem (Ryc. 15). Spośród dziewięciu małych udarów mózgu, dwa (0,3%) dotyczyły zatoru ipsilateralnego do tętnicy środkowej siatkówki.



Ryc. 14 . Skrzeplina uwolniona z cewnika prowadzącego (strzałka szeroka) oraz następową ostrą niedrożność gałęzi skroniowej tętnicy środkowej mózgu lewej (strzałka wąska)



Ryc. 15. Embolizacja powietrzem ICA (strzałka szeroka) i ECA (strzałka wąska) podczas iniekcji kontrastu

Po wykluczeniu w tomografii komputerowej krwawienia wewnątrzczaszkowego wszystkich chorych z małym udarem niedokrwiennym przekazywano pod opiekę neurologiczną. Leczenie zachowawcze obejmowało m.in. unieruchomienie w łóżku i ułożenie górnej połowy ciała pod kątem 30° przez pierwsze 24 godziny, odpowiednie nawodnienie, utrzymywanie skurczowego ciśnienia tętniczego krwi w przedziale 130-160mmHg. Każdy chory był monitorowany celem wczesnego wychwycenia nasilenia objawów neurologicznych, czy zaburzeń oddychania i hemodynamiki. W kolejnej dobie wdrażano rehabilitację neurologiczną. Kontynuowano leczenie kwasem acetylosalicylowym, kłopidogrelem (w dawce 75mg/dobę) i statyną. Wszyscy chorzy po 4-8 dniach od CAS, w stanie ogólnym dobrym zostali wypisani do domu z zaleceniem dalszej rehabilitacji neurologicznej. Biorąc pod uwagę wszystkie 9 przypadków małego udaru, u 7 (77,8%) chorych uzyskano istotną klinicznie poprawę ocenianą na podstawie badania neurologicznego z zastosowaniem skali NIHSS (Tabela 10) w ciągu 1-5 dni od CAS.

Łącznie zgon, duży udar mózgu i zawał mięśnia sercowego wystąpiły w 1,1% (7/650) procedur do 30 dnia od CAS. Dla zgonu/każdego udaru/zawału mięśnia sercowego wartość ta wyniosła 2,6% (17/650 procedur CAS, Tabela 7, str. 42).

U chorych z zatorem siatkówki zakres ubytków pola widzenia nie uległ zmianie w trakcie hospitalizacji. Ostatecznie zakres ubytków neurologicznych związanych z powyższymi udarami wynosił przy wypisie: 0 punktów w skali NIHSS (bez ubytków neurologicznych przy wypisie, objawy utrzymujące się >24 godzin) u dwóch chorych, 1 punkt u sześciu oraz 2 punkty u jednego chorego (Tabela 10).

Tabela 10. Świeże objawy neurologiczne (kolumna B) i poprawa neurologiczna (kolumna C) oceniane w skali NIHSS u chorych po CAS powikłanej udarem mózgu

	A	B	C
	<i>Punktacja w skali NIHSS przed CAS</i>	<i>Punktacja w skali NIHSS po CAS</i>	<i>Punktacja w skali NIHSS przy wypisie</i>
O.C.	0	2	1
F.K.	0	1	0
P.E.	0	3	1
W.M.	0	1	0
W.E.	0	4	1
W.A.	2	6	2
O.E.	0	2	1
R.K.	0	1	1
P.S.	0	1	1
S. A. (duży udar)	0	8	4
Średnia	0,2±0,6	2,9±2,4	1,2±1,1
			p=0,003

Pomiędzy wypisem, a 30-tym dniem obserwacji wystąpił jeden (1/650, 0,15%) mały udar mózgu (22 dni od CAS). Był to udar niedokrwienny, kontralateralny, powodujący pogorszenie stanu neurologicznego o dwa punkty w skali NIHSS. W kontrolnym badaniu Doppler-duplex stwierdzono prawidłowe prędkości i spektrum przepływu w miejscu implantowanego do tętnicy szyjnej wewnętrznej stentu, nie wykazano istotnej miażdżycy po stronie przeciwnej. Nie udało się ustalić przyczyny udaru mózgu w tym

przypadku. Tak więc, w okresie wczesnym wystąpiło łącznie 11 (1,7%) przypadków udaru mózgu, z tego 10 (1,5%) definiowanych było jako udar mały.

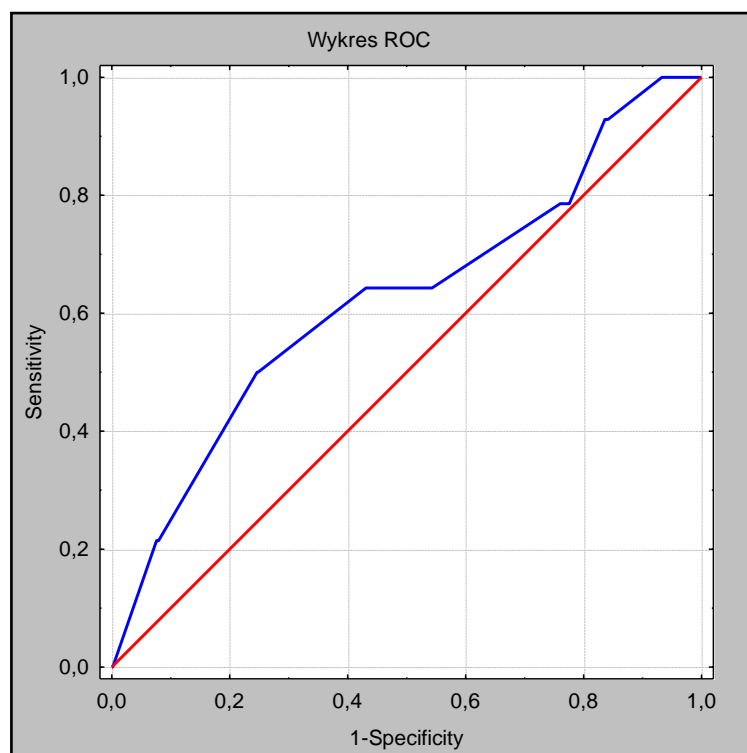
Nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości występowania udaru mózgu pomiędzy podgrupami chorych objawowych i bezobjawowych ($p=0,1700$, Tabela 7, str. 42 i Tabela 8, str 46). Nie wykazano, aby jakikolwiek z badanych czynników wiązał się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia udaru mózgu.

Spośród 5 przypadków udaru krwotocznego (0,8%) cztery (80%) zakończyły się zgonem, jeden (0,15%), z uwagi na niewielki deficyt neurologiczny został zakwalifikowany do grupy małych udarów mózgu (Tabela 11, str. 65)

W okresie do 30 dnia od CAS wystąpiło łącznie 17 (2,6%) zgonów i udarów mózgu. W grupach chorych objawowych i bezobjawowych częstość zgonu/udaru mózgu wyniosła odpowiednio 3,9% i 1,7% ($p=0,0341$, Tabela 7, str. 42).

Analiza wyników ROC dla stopnia zwężenia tętnicy szyjnej przed zabiegiem wykazała z prawdopodobieństwem testowym $p=0,066$ ($AUC=0,625$, 95% CI 0,462-0,788) zwiększone ryzyko powikłań w grupie chorych ze zwężeniem tętnicy szyjnej 90-99% (w porównaniu do grupy chorych ze zwężeniem 50-89%), jednakże wartość predykcyjna dla tego przedziału pozostaje niska (czułość 0,643, specyficzność 0,569; Wykres 1).

Wykres 1. Analiza ROC dla stopnia zwężenia tętnicy szyjnej przed zabiegiem



Wykorzystując wieloczynnikowy model regresji logistycznej wykazano, iż spośród wszystkich badanych parametrów, wiek >75 lat oraz obecność objawów neurologicznych są niezależnymi czynnikami wystąpienia złożonego punktu końcowego w postaci zgonu/każdego udaru mózgu w ciągu 30 dni od zabiegu CAS (odpowiednio $p=0,0287$; OR 3,79, 95%CI 1,15-12,51; $p=0,0341$; OR 4,0, 95%CI 1,11-14,42; tabele 7 i 8).

9.1.5. Przejściowe niedokrwienie mózgu

W badanej grupie częstość TIA wyniosła 2,1% (14/650). Przyczyny wystąpienia tego powikłania należy podzielić na dwie odrębne grupy - związane i nie związane z zastosowaniem urządzeń neuroprotekcyjnych. Mówiąc 'związane' mamy na myśli objawy niedokrwienia mózgu ściśle zależne od mechanizmu działania użytych podczas zabiegów systemów neuroprotekcyjnych. I tak, dla systemów protekcji dystalnej, objawy TIA mogą pojawić się w przypadku wypełnienia filtra materiałem uwolnionym z blaszki miazdżycowej podczas implantacji stentu lub w przypadku obkurczenia się tętnicy szyjnej z powodu podrażnienia jej ściany przez koszyk filtra. W obu przypadkach może pojawić się przejściowe zaburzenie przepływu w naczyniu i przy słabo rozwiniętym/niewydolnym systemie krążenia obocznego dochodzi do wystąpienia objawów niedokrwienia mózgu, które zwykle wycofują się po usunięciu systemu neuroprotekcji po zakończonej CAS. W przypadku systemów neuroprotekcji proksymalnej zaburzenia przepływu są wywoływane celowo (poprzez zatrzymanie przepływu w tętnicy lub odwrócenie przepływu) i podobnie jak w przypadku systemów dystalnych, przy współistniejącym deficycie w zakresie krążenia obocznego mogą prowadzić do pojawienia się objawów przejściowego niedokrwienia mózgu.

Tak więc, dla systemów neuroprotekcji dystalnej objawy TIA wystąpiły w dwóch (0,3%) przypadkach, z tego jeden związany był z wypełnieniem filtra przez materiał zatorowy, a drugi ze spazmem naczynia. W przypadku systemów neuroprotekcji proksymalnej objawy TIA (objawy 'nietolerancji systemu') pojawiły się podczas 4 (0,6%) procedur, a niewydolność krążenia obocznego związana była z niedrożnością/ciasnym zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej po stronie przeciwnej, brakiem tętnicy łączącej przedniej lub brakiem odcinka A1 kontralateralnej tętnicy mózgu przedniej. W sumie objawy TIA związane z zastosowaniem systemów neuroprotekcji obserwowano w trakcie 6 (0,9%) procedur. Epizody TIA nie związane z zastosowaniem systemu neuroprotekcji wystąpiły u 8 (1,2%) pacjentów. Ich początek miał miejsce zawsze w okresie okołozabiegowym. Przypadek skutecznego udrożnienia embolizowanej jatrogenie tętnicy środkowej mózgu, zakończonego całkowitym ustąpieniem objawów

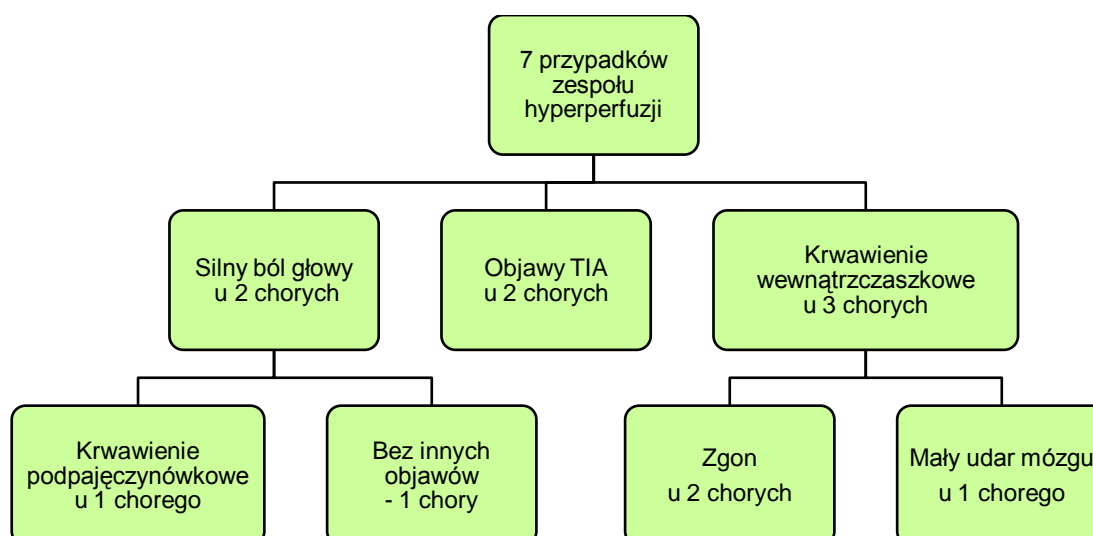
neurologicznych opisano w rozdziale „Duży udar mózgu” (str. 47). W pozostałych przypadkach TIA nie udało się ustalić przyczyny ich wystąpienia. Brane pod uwagę są: mikrozasatorowanie do drobnych odgałęzień tętnic mózgowych, przejściowe, miejscowe zaburzenia przepływu tętniczego związane z nagłymi zmianami ciśnienia w tętniczkach doprowadzających po skutecznej CAS czy embolizacja drobnymi pęcherzykami powietrza.

U wszystkich pacjentów do czasu wycofania się objawów neurologicznych stosowano leczenie opisane w rozdziale „Mały udar mózgu” (str. 56). Wystąpienie epizodu TIA nie wiązało się z przedłużeniem hospitalizacji w stosunku do chorych, u których nie obserwowano powikłań. ($4,1 \pm 2,3$ dni vs $4,0 \pm 2,1$ dni, $p=0,853$). Nie ustalono czynników ryzyka wystąpienia tego powikłania, nie stwierdzono istotnej różnicy w częstotliwości występowania TIA pomiędzy chorymi bezobjawowymi i objawowymi (Tabela 7, str. 42).

9.1.6. Hyperperfuzja

W badanej grupie chorych zespół hyperperfuzji stwierdzono podczas 7 (1,1%) procedur CAS. U dwóch (0,3%) chorych jedynym objawem hyperperfuzji był silny ból głowy, który ustąpił w ciągu kilkadziesiąt godzin; w tomografii komputerowej nie wykazano cech uszkodzenia mózgowia. W przypadku kolejnych dwóch chorych hyperperfuzji towarzyszyły objawy przejściowego niedokrwienia mózgu po stronie naczynia poddanego CAS. U trzech (0,5%) chorych zespół hyperperfuzji doprowadził do krwawienia wewnątrzczaszkowego, z tego dwóch chorych zmarło, u kolejnego chorego stwierdzono objawy małego udaru mózgu (Schemat 2 oraz Tabela 11, str. 65).

Schemat 2. Przypadki hyperperfuzji – przebieg kliniczny



W jednym przypadku zespół hiperperfuzji zmanifestował się silnym, uporczywym bólem głowy w okolicy czołowej, z towarzyszącymi nasilonymi wymiotami. U chorego, 2 godziny wcześniej przeprowadzono skuteczny zabieg stentowania tętnicy szyjnej wewnętrznej prawej, wykazującej uprzednio subtotalne 95-99% zwężenie, przy towarzyszącej kontralateralnej niedrożności tętnicy jednoimiennej. Podejrzewając zespół hiperperfuzji wykonano TCD, w którym stwierdzono 2,8-krotny wzrost szczytowej prędkości przepływu w stosunku do badania wykonanego przed CAS. W trybie pilnym wykonano tomografię komputerową głowy, w której uwidoczniło się krwawienie do przestrzeni podpajęczynówkowej bardziej nasilone po stronie prawej (Ryc. 16).



Ryc. 16. Krwawienie podpajęczynówkowe w przebiegu zespołu hiperperfuzji

Zdecydowano o przejściowym (5 dni) odstawieniu kłopidogrelu, wdrożono leczenie przeciwobrzękowe (Mannitol, Furosemid), zalecono reżim łóżkowy z uniesieniem górnej połowy ciała o 30°, ściśle kontrolowano ciśnienie tętnicze krwi. W trakcie trwania zespołu hiperperfuzji u chorego nie stwierdzono żadnych objawów ogniskowego uszkodzenia mózgu. Począwszy od 8 doby stwierdzono w TCD stopniowy spadek prędkości przepływu w tętnicy środkowej mózgu prawej, która osiągnęła wartość prawidłową po 4 tygodniach [111]. Opisane dotychczas dwa inne przypadki zespołu hiperperfuzji powikłanego krwawieniem podpajęczynówkowym po CAS, zakończyły się zgonem [112,113].

Spośród badanych czynników ryzyka przebyty udar mózgu oraz stopień zwężenia poszerzonej tętnicy wpływały istotnie na częstość występowania hyperperfuzji (odpowiednio $p=0,0392$, OR 9,29, 95%CI 1,12-77,24 i $p=0,0269$, OR 1,14, 95%CI 1,02-1,28). Tabela 11 przedstawia wszystkie przypadki krwawienia wewnątrzczaszkowego po zabiegu CAS wraz z ich przebiegiem klinicznym.

Tabela 11. Przypadki krwawienia wewnątrzczaszkowego po CAS

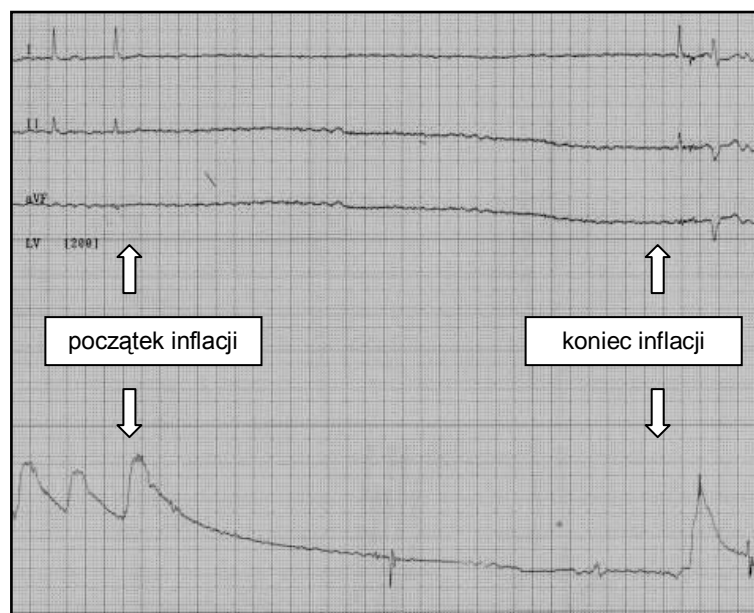
	<i>Obecność objawów neurologicznych przed CAS</i>	<i>Zwężenie ICA $\geq 95\%$</i>	<i>Zespół hyperperfuzji po CAS</i>	<i>Krwawienie powikłane zgonem</i>	<i>Krwawienie powikłane udarem</i>
<i>O.C.</i>	tak	tak	tak	nie	tak
<i>K.J.</i>	tak	tak	tak	tak	
<i>K.S.</i>	nie	tak	nie	tak	
<i>B.G.</i>	nie	tak	nie	tak	
<i>C.J.*</i>	tak	tak	tak	nie	nie
<i>R.H.</i>	tak	tak	tak	tak	

*krwawienie podpajęczynówkowe

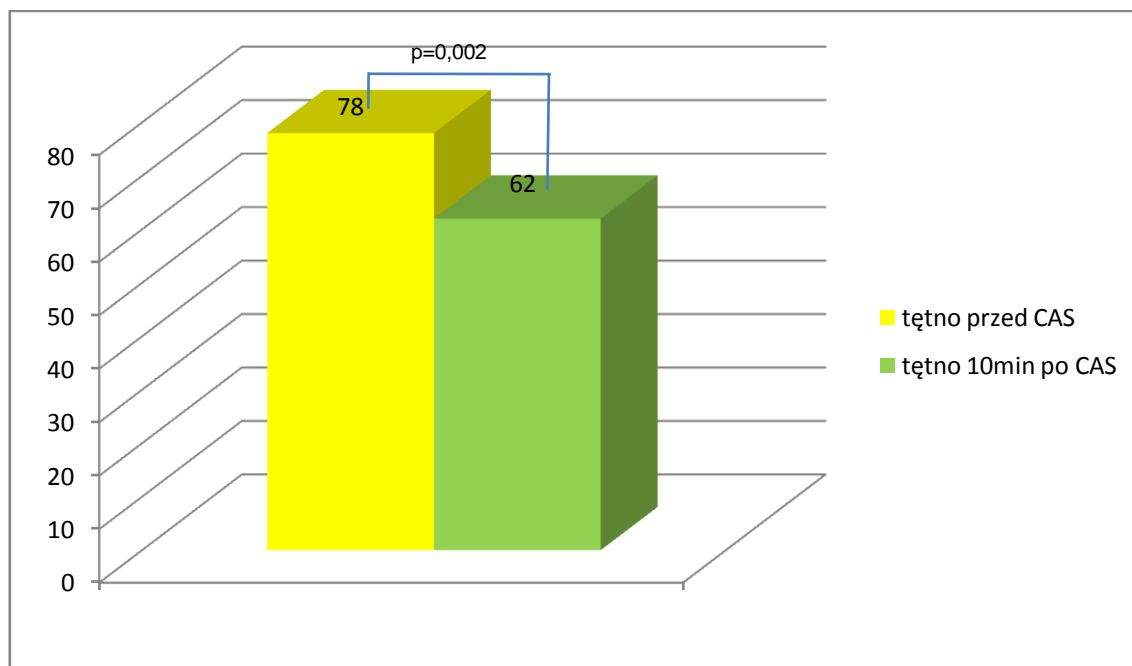
9.1.7. Odruch wazodepresyjny i odruch wazowagalny

Spośród 650 zabiegów CAS omawianych w niniejszej pracy w 94% (612/650) z nich odnotowano istotny spadek częstości rytmu serca, z $78\pm 22/\text{min}$ do $62\pm 16/\text{min}$, ($p=0,002$, Wykres 2, str. 66). Przejściową (utrzymującą się < 10 min od momentu zakończenia CAS) bradykardię 40-60/min stwierdzono w 191 (29,4%) przypadków, przejściową bradykardię poniżej 40/min w 9 (1,4%) przypadkach, a przejściową asystolię w kolejnych 2 (0,2%) przypadkach (Ryc. 17). Utrzymująca się ponad 10min bradykardia poniżej 50/min (odrzuch wazowagalny) wystąpiła u 87 (14,3%) chorych.

Ryc. 17. Sześciosekundowa asystolia wywołana inflacją balonu podczas doprężania stentu w LICA; (u góry zapis EKG, na dole krzywa ciśnienia z widocznym chwilowym spadkiem CTK do wartości 20mmHg)



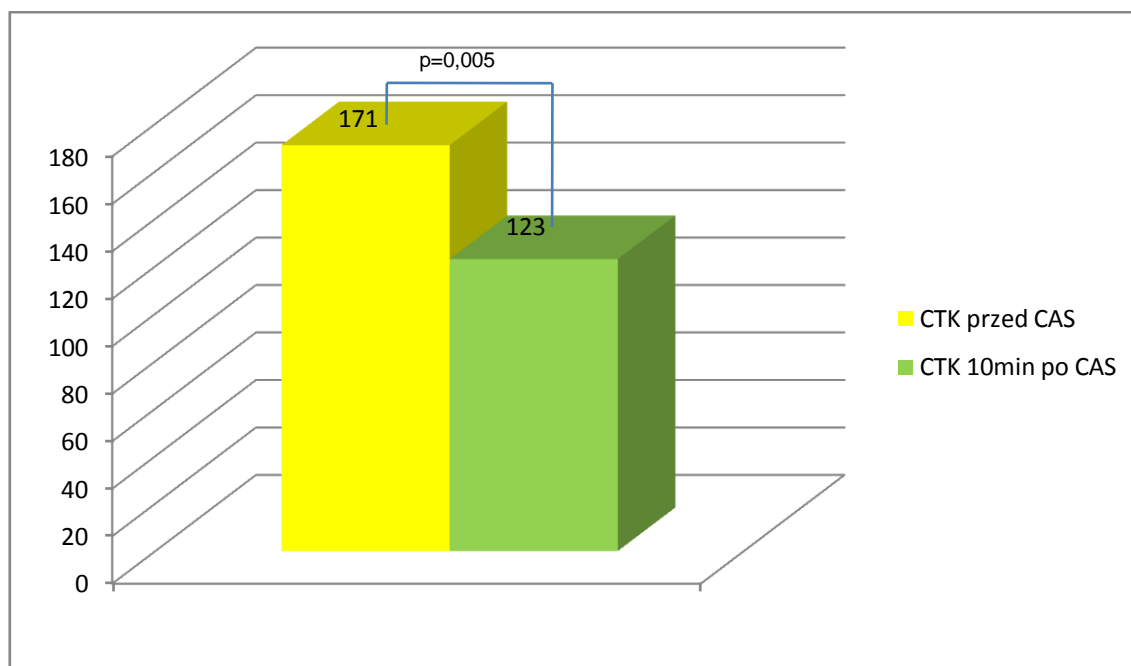
Wykres 2. Spadek częstości rytmu serca po zabiegu CAS



U 587 (90,3%) chorych odnotowano ponadto istotny spadek skurczowego CTK (z 171 ± 34 mmHg przed zabiegiem do 123 ± 36 mmHg po implantacji stentu, ($p=0,005$, Wykres 3., z tego w 22,6% przypadków przejściowo obserwowano spadek skurczowego CTK poniżej 80 mmHg, a utrzymujący się powyżej 10 min spadek

skurczowego CTK poniżej 80mmHg (odruch wazodepresyjny) wystąpił u 47 chorych (7,7%).

Wykres 3. Spadek CTK po zabiegu CAS



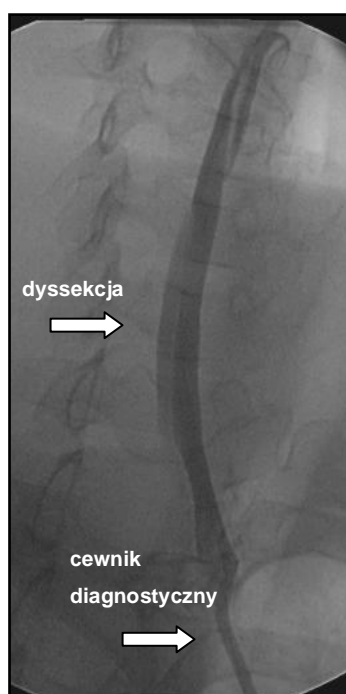
U 15 (2,3%) chorych utrzymująca się znaczna (poniżej 40/min) bradykardia i/lub utrzymujący się spadek skurczowego CTK poniżej 80mmHg wymagały czasowego wlewu dopaminy w dawkach 5-15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./min. U jednego (0,1%) chorego poza dopaminą, konieczne było zastosowanie dobutaminy w dawce 10-15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./min, co poza podniesieniem CTK do wartości powyżej 80/40mmHg przyczyniło się do wystąpienia u chorego dławicy spoczynkowej i uniesienia odcinka ST w EKG, nie powikłanych zawałem mięśnia sercowego (rozdział „Zawał mięśnia sercowego”, str. 55).

Przy zastosowaniu opisanego algorytmu przygotowania chorych do zabiegu CAS (odstawienie leków hipotensyjnych, odpowiednie nawodnienie), zarówno odruch wazowagalny jak i wazo-depresyjny nie miały istotnego wpływu na przebieg kliniczny.

Nie stwierdzono, aby badane czynniki ryzyka (w tym obecność objawów neurologicznych) miały wpływ na częstość występowania odruchu wazowagalnego i wazodepresyjnego.

9.1.8. Jatrogena dyssekcja tętnicy szyjnej

W opisywanej grupie chorych jatrogena dyssekcja wystąpiła w dwóch (0,3%) przypadkach. W obu wywołana była uszkodzeniem ściany naczynia przy próbie kaniulacji tętnicy szyjnej wspólnej prawej. U obu pacjentów w wykonanej przed zabiegiem angio-TK stwierdzono łuk aorty typu III, a więc najmniej dogodny do kaniulacji wariant anatomiczny. W pierwszym przypadku planowy zabieg miał obejmować stentowanie subtotalnie (95%) zwężonej tętnicy szyjnej wewnętrznej prawej, przy towarzyszącej kontralateralnej niedrożności. Próba wprowadzenia cewnika diagnostycznego JudkinsR 4,0/6F dystalnie w kierunku bifurkacji RCCA zakończyła się powstaniem rozległej dyssekcji RCCA (Ryc. 18).



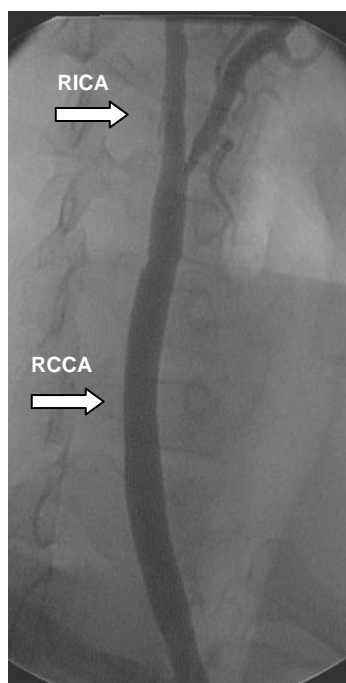
Ryc. 18. Rozległa dyssekcja tętnicy szyjnej wspólnej prawej

Ze względu na postępujące rozwarstwienie ściany i towarzyszącą istotną redukcję światła prawdziwego tętnicy zdecydowano o zastentowaniu powstałej dyssekcji. Po przejściu przez światło prawdziwe przewodnikiem wieńcowym dyssekcję pokryto 'na zakładkę' dwoma stentami samorozprężalnymi (Acculink 9,0x40mm dystalnie i Acculink 9,0x30mm proksymalnie, Ryc. 19).



Ryc. 19. Implantacja stentów do tętnicy szyjnej wspólnej prawej

W następnym etapie wykonano planowaną wyjściowo angioplastykę RICA z zastosowaniem systemu dystalnej protekcji krążenia mózgowego (filtr Emboshield), implantowano stent samorozprężalny Xact 9,0x40mm. Ostateczny efekt zabiegu przedstawia Ryc. 20.



Ryc. 20. Efekt ostateczny RCCA, RICA-CAS

Zarówno w trakcie, jak i bezpośrednio po zabiegu u chorej nie obserwowano objawów neurologicznych. Po dwóch dniach od zabiegu, pacjentkę w stanie ogólnym dobrym, wypisano do domu. Po trzech miesiącach obserwacji nie stwierdzono żadnych nowych objawów neurologicznych; w badaniu USG wykazano prawidłowy stan po angioplastyce RCCA i RICA z prawidłowym, laminarnym przepływem w stentach, bez cech restenozy.

W drugim przypadku dyssekcja również spowodowana była próbą wprowadzenia cewnika diagnostycznego. I podobnie jak poprzednio stwierdzono w angiografii postępujące rozwarstwienie ściany i istotną redukcję światła naczynia. Dyssekcję pokryto stentem samorozprężalnym (Acculink 10,0x40mm). Planowaną wcześniej angioplastykę RICA przeprowadzono z zastosowaniem systemu dystalnej neuroprotekcji (filtr Accunet), implantowano stent samorozprężalny CarotidWallstent 7,0x30mm z optymalnym efektem angiograficznym. Podobnie jak w pierwszym przypadku u chorego nie obserwowano objawów niedokrwienia prawej półkuli mózgu zarówno podczas zabiegu, jak i w trakcie dalszej obserwacji. W kontrolnym badaniu USG wykonanym po trzech miesiącach od zabiegu wykazano prawidłowy, laminarny przepływ w stentach, bez cech restenozy. Nie stwierdzono nowych objawów neurologicznych.

Nie wykazano, aby badane czynniki ryzyka miały wpływ na częstość występowania dyssekcji. Należy jednak dodać, iż w obu przypadkach dyssekcja dotyczyła tętnicy szyjnej wspólnej prawej przy współistniejącym trzecim typie łuku aorty.

9.1.9. Anemia wymagająca przetoczeń preparatów krwi

W badanej grupie chorych w czterech (0,6%) przypadkach wystąpiła znaczna utrata krwi w okresie okołozabiegowym, której towarzyszył spadek poziomu hemoglobiny o 5,2-8,2 g/l (średnio 6,3±0,8 g/l). U dwóch chorych utrata krwi była związana z nieszczelnością zastawki cewnika prowadzącego, u jednej chorej krwawienie wystąpiło w miejscu wkłucia do tętnicy udowej już w trakcie zabiegu. U kolejnej chorej, ok. 20 godzin po skutecznej CAS i ok. cztery godziny po usunięciu opatrunku uciskowego i uruchomieniu chorej doszło do nagłego, masywnego krwawienia z miejsca wkłucia w tętnicy udowej wspólnej do otaczających tkanek. W ciągu 20 minut u chorej rozwinęły się objawy wstrząsu hypowolemicznego, który opanowano szybkim wlewem płynów *i.v.* Zastosowano ponownie opatrunek uciskowy. W kontrolnej morfologii stwierdzono spadek poziomu hemoglobiny o 7,4 g/l (do wartości 6,8 g/l), w związku z czym zdecydowano o przetoczeniu chorej trzech jednostek koncentratu krwinek czerwonych. W kontrolnym badaniu Doppler-duplex nie stwierdzono obecności tętniaka rzekomego

czy przetoki w miejscu wkłucia. Po konsultacji chirurgicznej chorą zakwalifikowano do leczenia zachowawczego. Po 22 dniach, chorą, w stanie ogólnym dobrym, z masywnym krwiakiem okolicy uda prawego, bez cech lokalnej i ogólnej infekcji wypisano do domu. U trzech kolejnych omawianych chorych, w zależności od stopnia nasilenia anemii i stanu ogólnego przetoczono kolejno 2, 3 oraz 4 jednostki koncentratu krwinek czerwonych, bez powikłań (Tabela 12). Nie stwierdzono, aby badane czynniki ryzyka miały wpływ na ryzyko wystąpienia omawianego powikłania.

Tabela 12. Chorzy z jatrogenną anemią spowodowaną utratą krwi

	<i>Hb przed CAS w g/l (A)</i>	<i>Hb po CAS w g/l (B)</i>	<i>różnica A - B</i>	<i>Liczba jednostek KKCz*</i>	<i>Hb przy wypisie w g/l</i>
<i>W. H.</i>	14,2	6,8	7,4	3	9,2
<i>B. I.</i>	13,5	5,3	8,2	4	9,5
<i>A. M.</i>	12,6	6,7	5,9	2	9,1
<i>R. M.</i>	12,1	6,9	5,2	2	9,0

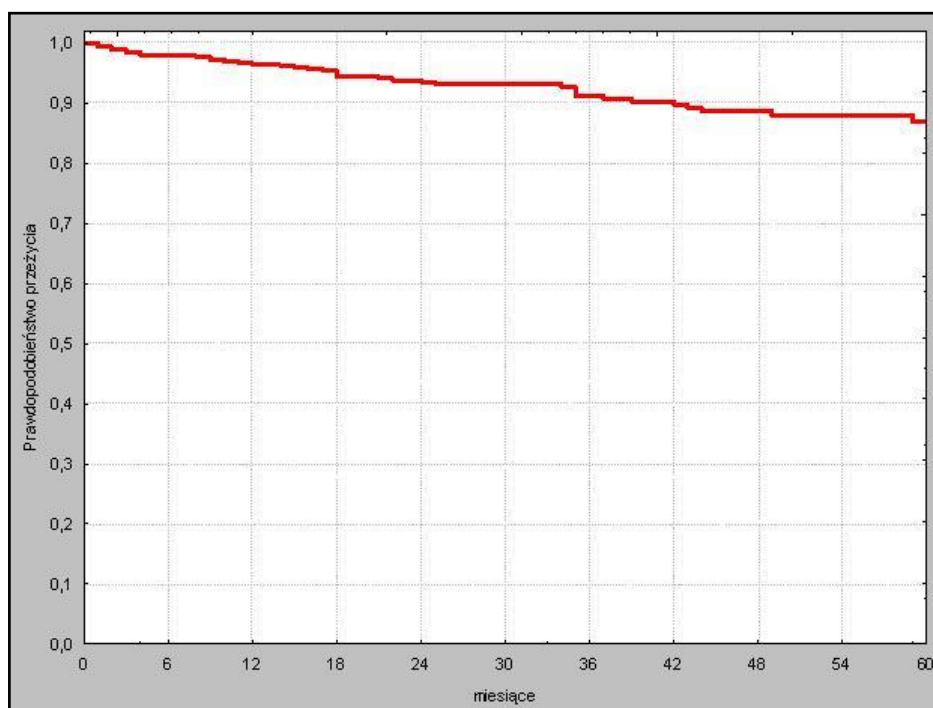
9.2. Obserwacja odległa

Maksymalny czas obserwacji odległej wyniósł 68 miesięcy, średnio $25 \pm 18,3$ miesięcy. Z 19 (3,1%) chorymi nie udało się skontaktować. Ich status życiowy został określony na podstawie danych udostępnionych przez Państwowy Rejestr PESEL. Tak więc, dla wszystkich chorych z badanej grupy uzyskano dane dotyczące statusu życiowego, dla 588 (96,9%) określono ponadto częstość występowania restenozy i udaru mózgu w obserwacji 68-miesięcznej (średnio $25,0 \pm 18,3$). Z uwagi na brak możliwości określenia częstości udaru mózgu i restenozy na podstawie danych z Państwowego Rejestru PESEL, dla tych 19 chorych do wykreślenia krzywych Kaplana-Meiera dotyczących przeżyć wolnych od udaru mózgu/restenozy pod uwagę wzięto datę ostatniej wizyty kontrolnej.

9.2.1. Zgon w obserwacji odległej

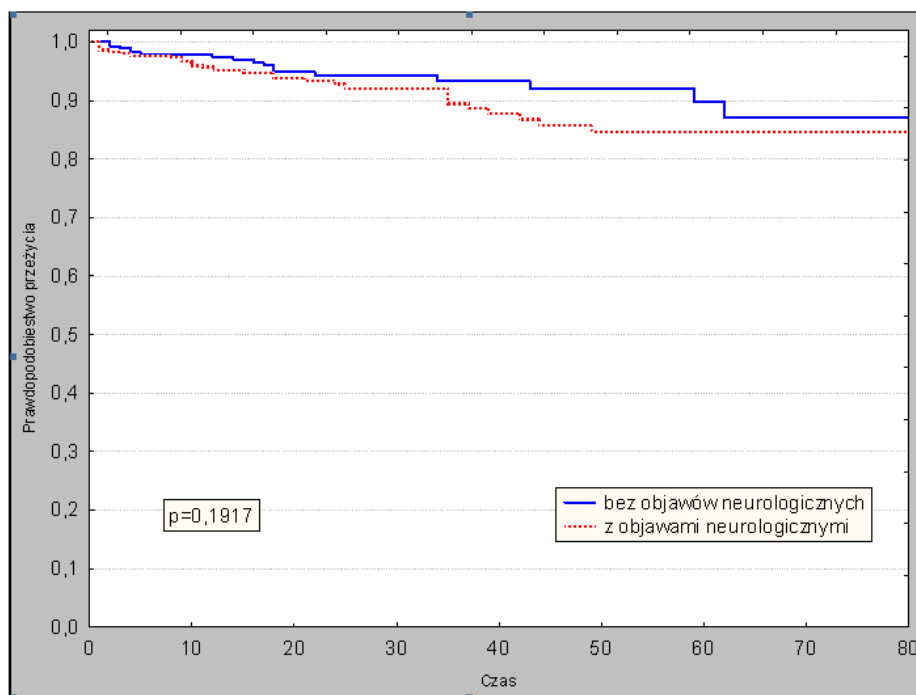
W odległej obserwacji odnotowano w sumie 39 (6,4%) zgonów. Odsetek przeżyć całkowitych po 1 roku wyniósł 96,5%, 93,5% po 2 latach, 91,3% po 3, 88,7% po 4 i 86,9% po 5 latach obserwacji (Wykres 4).

Wykres 4. Krzywa przeżyć w badanej grupie w obserwacji odległej



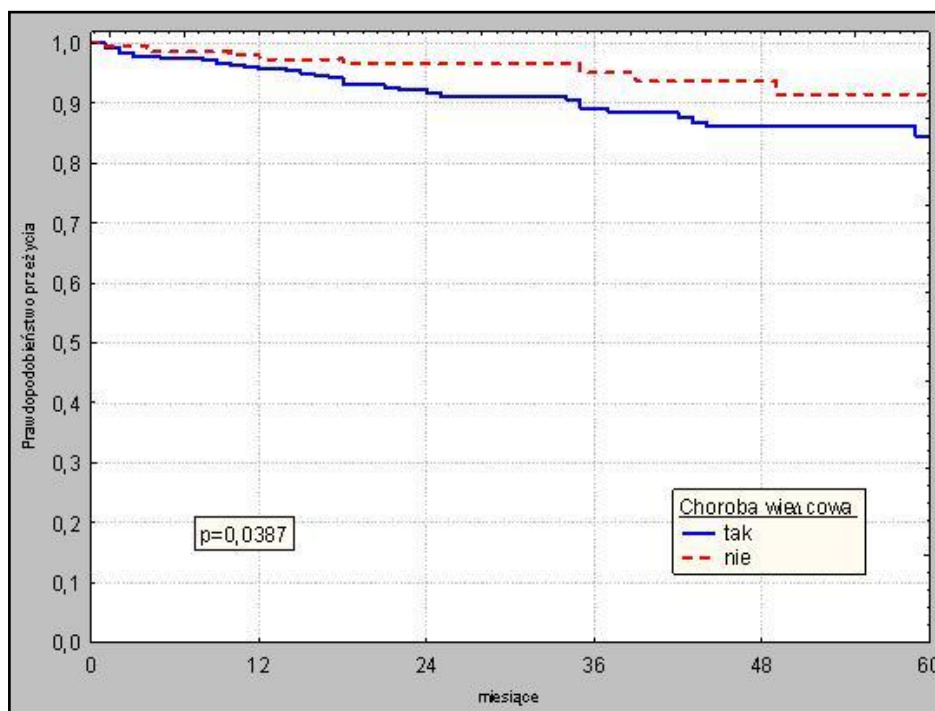
Nie stwierdzono wpływu obecności/braku objawów neurologicznych przed CAS na przeżycie w obserwacji odległej ($p=0,1917$, Wykres 5).

Wykres 5. Porównanie funkcji przeżycia u chorych objawowych i bezobjawowych

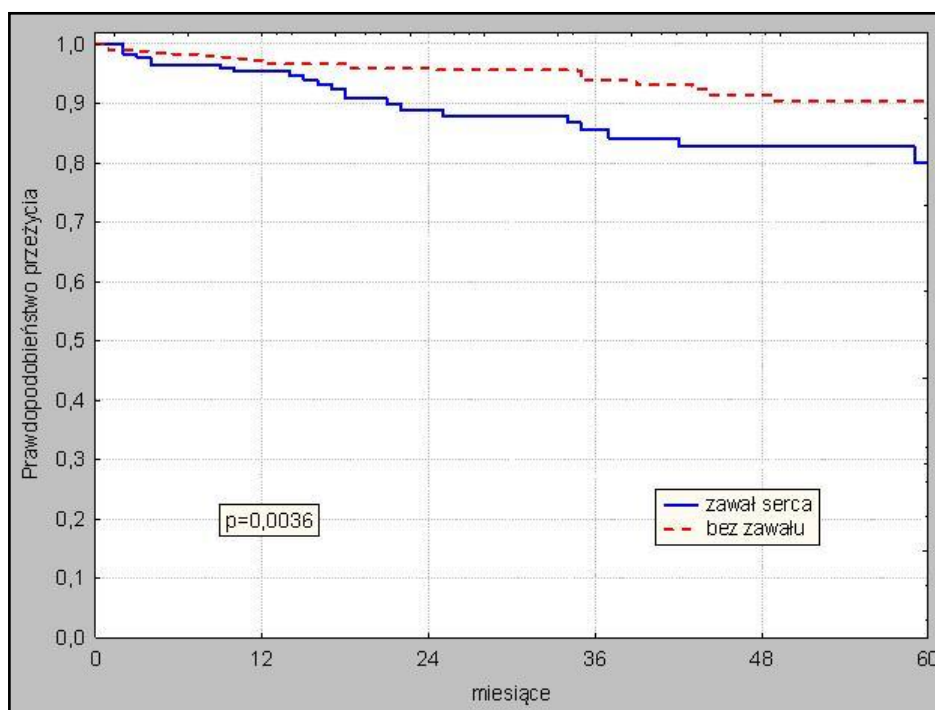


Porównanie funkcji przeżycia w teście log-rank wykazało, iż współistniejąca choroba wieńcowa, przebyty zawał mięśnia sercowego oraz cukrzyca zwiększają ryzyko zgonu w obserwacji odległej (odpowiednio $p=0,0387$, $p=0,0036$, $p=0,0091$; Wykresy 6-8).

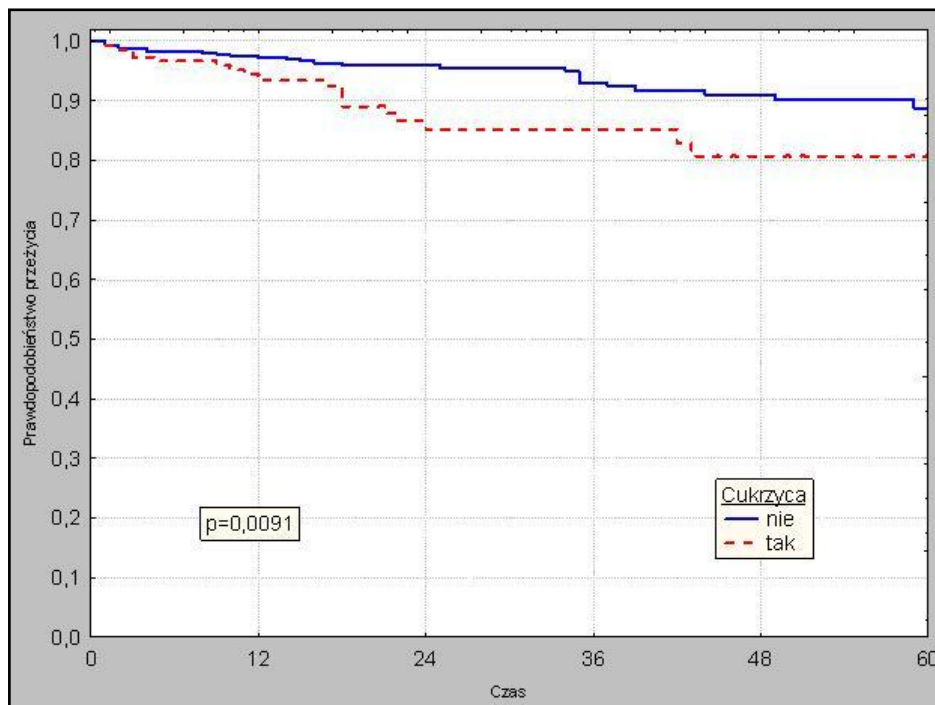
Wykres 6. Porównanie funkcji przeżycia u chorych z i bez choroby wieńcowej



Wykres 7. Porównanie funkcji przeżycia u chorych z i bez przebytego zawału mięśnia sercowego



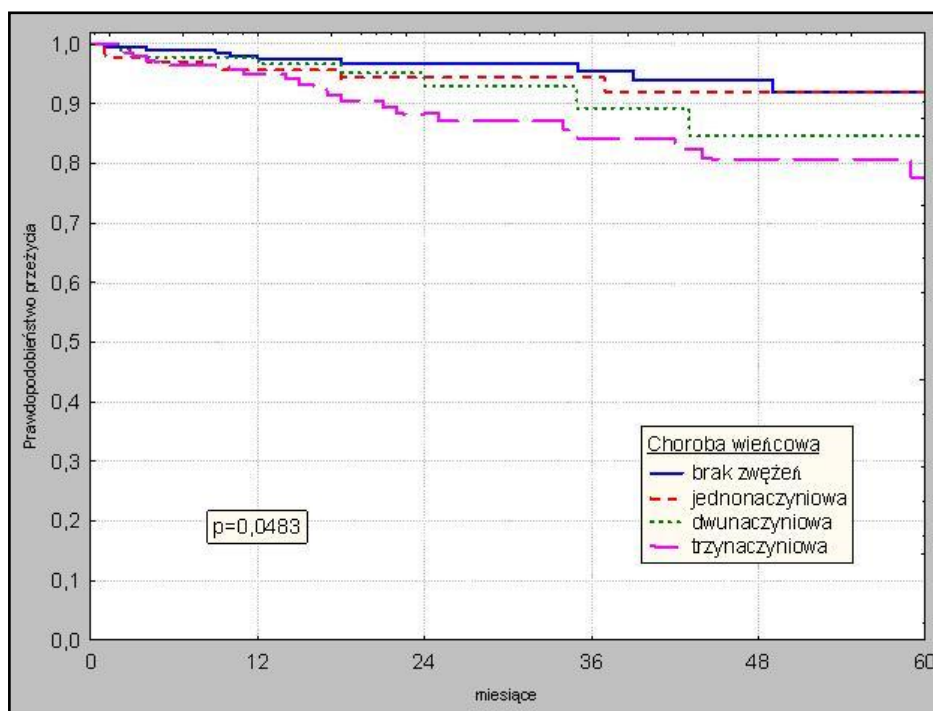
Wykres 8. Porównanie funkcji przeżycia u chorych z i bez cukrzycy



Analiza wykazała ponadto, iż po 5 latach obserwacji odsetek przeżyć chorych z bardziej zaawansowanymi postaciami choroby wieńcowej (dwu- lub trzynaczyniową)

był niższy (odpowiednio 84,6 i 77,6%) niż u chorych bez lub z jednonaczyniową chorobą wieńcową (odpowiednio 91,8 i 92,0%; Wykres 9).

Wykres 9. Funkcja przeżycia w zależności od zaawansowania choroby wieńcowej



Analiza modelu proporcjonalnego hazardu Coxa wykazała, iż w badanej grupie wraz z wiekiem rośnie również ryzyko zgonu w obserwacji odległej ($p=0,0128$, Tabela 13).

Tabela 13. Wpływ badanych czynników na ryzyko wystąpienia zgonu, udaru mózgu oraz restenozy w obserwacji odległej

	<i>zgon</i>	<i>udar</i>	<i>restenoza</i>
<i>Wiek</i>	p=0,0128*	NS	NS
<i>Objawy neurologiczne</i>	p=0,1917	NS	NS
<i>Płeć męska</i>	NS	NS	NS
<i>Cukrzyca</i>	p=0,0091	NS	NS
<i>Nikotyzm</i>	NS	NS	NS
<i>Hyperlipidemia</i>	NS	NS	NS
<i>Choroba wieńcowa</i>	p=0,0387	NS	NS
<i>Zwężenie >50% kontralateralne/ niedrożność kontralateralna</i>	NS	NS	p=0,0400
<i>Zwężenie >95% ipsilateralnie</i>	NS	NS	NS
<i>Zmiany wysokiego ryzyka</i>	NS	NS	NS

*Przy średnim prawdopodobieństwie wystąpienia zgonu zależnym od wieku wynoszącym 1,1%, każdy dodatkowy procent zwężenia wiąże się z 4,8% wzrostem ryzyka względnego.

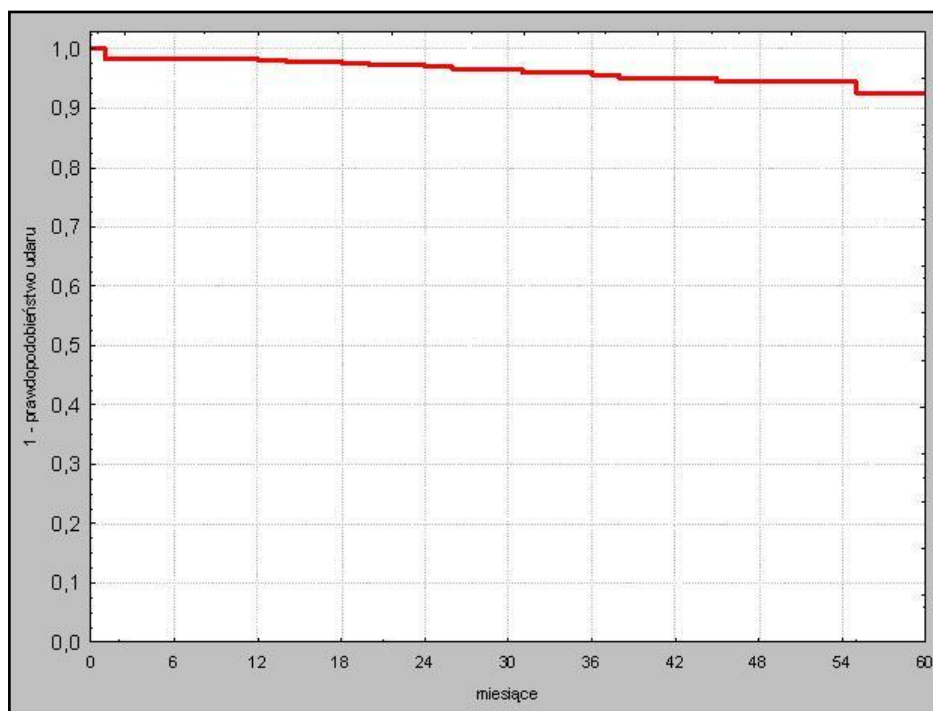
Analiza wieloczynnikowa potwierdziła silny wpływ cukrzycy oraz wieku chorych na przeżycie odległe (odpowiednio p=0,0182, p=0,0115).

9.2.2. Udar mózgu w obserwacji odległej

W okresie obserwacji powyżej 30 dnia od CAS w badanej grupie odnotowano 13 (13/607 chorych, 2,1%) kolejnych udarów mózgu nie zakończonych zgonem. Pięć (0,8%) z nich dotyczyło dorzecza tętnicy poddanej zabiegowi CAS, 8 (1,3%) dotyczyło strony przeciwnej. Dwa (0,3%) udary w obserwacji odległej zakończyły się zgonem (23 i 41 miesięcy od CAS). Nie wykazano, aby jakikolwiek z badanych czynników miał wpływ na wystąpienie udaru mózgu w obserwacji odległej [w tym obecność objawów neurologicznych przed zabiegiem i zmiany wysokiego ryzyka CAS (zwiększenie $\geq 95\%$ lub/i zmiana miękka/ze skrzepliną), Tabela 13].

Z analizy krzywej Kaplana-Meiera wynika, iż odsetek przeżyć wolnych od udaru mózgu w badanej grupie po 1 roku wyniósł 98,1%, po 3 latach 95,6%, i po 5 latach 92,5% (Wykres 10).

Wykres 10. Krzywa przeżyć wolnych od udaru mózgu w obserwacji odległej



9.2.3. Restenoza

W niniejszym badaniu restenozę powyżej 60% w badaniu Doppler-duplex stwierdzono w 23 (23/650 CAS = 3,5%) przypadkach, 9-24 miesięcy od CAS, średnio po 13,4 miesiącach. Tylko w jednym (0,15%) przypadku restenoza wiązała się ze współistnieniem objawów neurologicznych, pod postacią TIA. W 9 (1,4%) przypadkach restenozy angiograficznie potwierdzono co najmniej 80% zwężenie tętnicy szyjnej

wewnętrznej w miejscu implantacji stentu. Preferowaną metodą leczenia krytycznej restenozy była angioplastyka balonowa, którą udało się skutecznie przeprowadzić u 7 (1,1%) chorych uzyskując poszerzenie światła naczynia z rezydualną stenozą <20%. Zastosowano tutaj cewniki balonowe o średnicy cewników użytych uprzednio przy doprężaniu stentu (4,5-5,5mm). W kolejnych 2 (0,3%) przypadkach podczas rozprężania balonu, ześlizgiwał się on w górę lub w dół uniemożliwiając wykonanie skutecznego poszerzenia. Wobec powyższego zastosowano cewniki balonowe, które na powierzchni balonu posiadają symetrycznie rozmieszczone ostrza, uniemożliwiające przesuwanie się balonu względem podłoża (tzw. 'cutting-balloon'). Dzięki ich zastosowaniu udało się skutecznie wykonać re-angioplastykę także w tych dwóch przypadkach.



Ryc. 21. Krytyczna restenoza w stencie w RICA (strzałka)

Wśród wspomnianych 9 przypadków skutecznie wyleczonej restenozy, u dwóch chorych po 6 i 8 miesiącach od pierwszej re-angioplastyki stwierdzono kolejną krytyczną restenozę, w obu przypadkach bezobjawową (Ryc. 21). Pomimo braku wytycznych co do postępowania w takich przypadkach, biorąc pod uwagę nawrotowy charakter zwężenia oraz doświadczenia z zabiegów stentowania tętnic wieńcowych, zdecydowano o zastosowaniu stentów uwalniających leki antymitotyczne. Zabiegi te wykonano z użyciem stentów Endeavor o średnicy 4.0mm, doprężonych do średnicy 4.5mm za pomocą cewnika balonowego. Uzyskano optymalny efekt angiograficzny w obu przypadkach (Ryc. 22 i 23).



Ryc. 22. Implantacja stentu powlekanego lekiem antymitotycznym do RICA



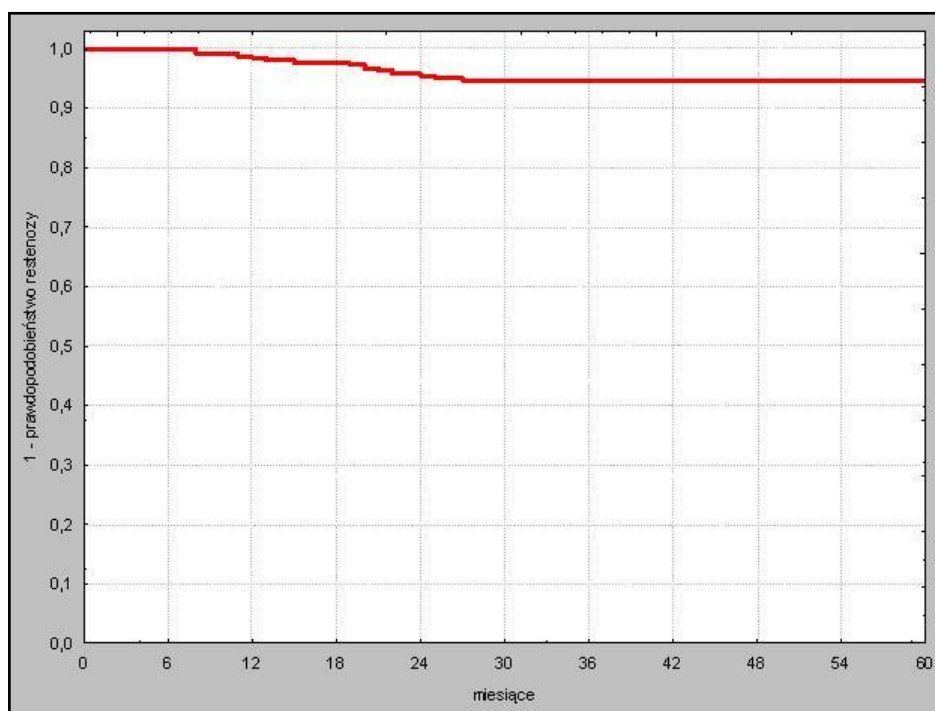
Ryc. 23. Kontrola angiograficzna po 12 miesiącach

Po średnio 14 kolejnych miesiącach obserwacji, u żadnego z chorych nie stwierdzono w kontrolnym badaniu USG cech nawrotu restenozy, nie stwierdzono ponadto nowych objawów neurologicznych. Należy również zaznaczyć, że w we wszystkich przypadkach angioplastyki z powodu restenozy (zarówno pierwotnej jak i wtórnej) nie obserwowano żadnych istotnych powikań. Z analizy krzywych Kaplana-Meiera wynika,

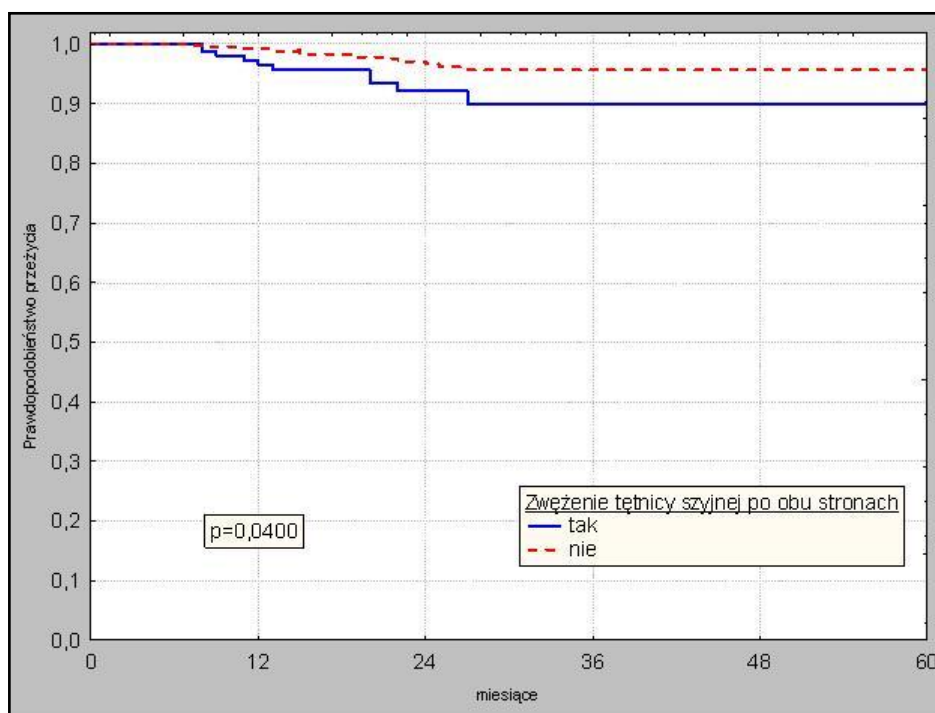
iż odsetek przeżyć wolnych od restenozy w badanej grupie po roku wyniósł 98,5%, i po 5 latach 94,7% (Wykres 11).

Spośród badanych czynników ryzyka wykazano, iż obecność kontralateralnego zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej powyżej 50% lub kontralateralnej niedrożności wiązało się z wyższym statystycznie ryzykiem restenozy (test log-rank $p=0,0400$, model wieloczynnikowy $p=0,036$; Wykres 12, Tabela 13).

Wykres 11. Krzywa przeżyć wolnych od restenozy w obserwacji odległej



Wykres 12. Porównanie funkcji 'przeżycia do restenozy' u chorych z i bez kontralateralnego zwężenia/niedrożności tętnicy szyjnej



10. DYSKUSJA

Od czasu wprowadzenia CAS do praktyki klinicznej, jedną z głównych przeszkód w uznaniu jej za standard leczenia jest wciąż wysoki odsetek powikłań okołozabiegowych. Pomimo rosnącego doświadczenia i sukcesywnego wprowadzania na rynek nowych generacji systemów neuroprotekcji i stentów dedykowanych specjalnie do zabiegów CAS, w dalszym ciągu dla wielu ośrodków obniżenie częstości istotnych klinicznie powikłań poniżej granicy 3% dla chorych bezobjawowych i 6% dla chorych objawowych jest zadaniem nieosiągalnym.

Zamieszczone powyżej wyniki stentowania tętnic szyjnych w grupie 607 kolejnych chorych wskazują, że obniżenie odsetka powikłań (tj. zgon/udar mózgu/zawał mięśnia sercowego) znacznie poniżej dopuszczalnych granic jest możliwe, jednak pod warunkiem zachowania ścisłych zasad doboru rodzaju systemu neuroprotekcji i stentu do określonej sytuacji klinicznej.

Wedle algorytmu 'tailored-cas', przy doborze systemu neuroprotekcji i stentu bierze się pod uwagę nie tylko angiograficzną ocenę stopnia zwężenia, ale także morfologię zmiany miażdżycowej (ocenianą w USG i angio-TK), anatomię naczyń dogłowych i wewnątrzmożgowych oraz manifestację kliniczną choroby. Dla zwężeń wysokiego ryzyka, a więc ciasnych (>95% redukcji światła naczynia), 'miękkich' (zawierających relatywnie dużą ilość tkanki tłuszczowej – na podstawie oceny w TK), z obecnością skrzepliny oraz u chorych objawowych w badanej grupie preferowane było zastosowanie proksymalnej protekcji krążenia mózgowego oraz stentu typu 'close-cell'. Przejściowe odwrócenie/zahamowanie dogłowego przepływu krwi w tętnicy szyjnej, uzyskiwane przy użyciu systemów neuroprotekcji proksymalnej, umożliwia bezpieczne przejście przez zmianę przewodnikiem oraz implantację stentu bez obawy o oderwanie się fragmentów blaszki/skrzepliny i dystalną zatorowość. Uzasadnieniem zastosowania w przypadkach wysokiego ryzyka CAS stentów typu 'close-cell' jest ich potencjalna zdolność do zapobiegania przedostawaniu się fragmentów blaszki miażdżycowej przez oka stentu do wnętrza naczynia i następowego zatorowania (mechanizm 'sita' lub 'tarki').

Brak możliwości dostosowania techniki zabiegu do określonej sytuacji klinicznej tłumaczy pośrednio niedopuszczalnie wysoki odsetek powikłań jakie obserwowano w kilku klinicznych badaniach opartych o jeden rodzaj neuroprotekcji i jeden rodzaj stentu stosowanych podczas CAS [74-77,95].

10.1. Obserwacja wczesna

10.1.1. Zgon

W opublikowanych w ciągu ostatnich lat badaniach dotyczących stentowania tętnic szyjnych częstość zgonów związanych bezpośrednio z tym zabiegiem wynosiła od 0 do nawet 6,2%. Spowodowane były głównie okołozabiegowymi udarami, zarówno o charakterze niedokrwiennym jak i krwotocznym [55,66,67,78,99,114-117].

W omawianej grupie chorych liczba zgonów w okresie hospitalizacji wyniosła 5 (0,7%). Cztery zgony spowodowane były masywnym krwawieniem wewnątrzczaszkowym, które, w ciągu kilkudziesięciu godzin doprowadziło do nieodwracalnego uszkodzenia pnia mózgu. Bez wątplenia w powyższych przypadkach udar krwotoczny był skutkiem pojawienia się jednocześnie kilku czynników predysponujących. Jednym z nich jest zaburzenie autoregulacji krążenia mózgowego. Jak wiadomo z badań nad fizjologią krążenia mózgowego, za prawidłowy przepływ krwi przez mózgu odpowiada system autoregulacyjny, który utrzymuje przepływ mózgowy na względnie stałym poziomie 50ml/100g tkanki/min, niezależnie od wartości skurczowego ciśnienia tętniczego krwi w zakresie od 60-160mmHg [118,119]. System ten opiera się w głównej mierze na odruchowej kontroli średnicy dużych tętnic (szyjnych i krążenia mózgowego) oraz drobnych tętniczek doprowadzających przy pomocy zwiększania lub zmniejszania napięcia mięśniówki gładkiej obecnej w ich ścianie. Wraz ze wzrostem ciśnienia tętniczego krwi tętnice obkurczają się utrzymując stały przepływ i ciśnienie w dystalnych partiach układu tętniczego mózgu [120]. W przypadku przewlekłego zwężenia tętnic leżących proksymalnie do układu tętnic objętych autoregulacją (a więc głównie w przypadkach zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej), poststenotycznie następuje patologiczny, przewlekły spadek ciśnienia tętniczego, który, wraz z współistniejącym często niedokrwiennym mózgu, prowadzi do nieodwracalnego upośledzenia odruchów odpowiedzialnych za autoregulację. W chwili wykonania angioplastyki następuje gwałtowny wzrost ciśnienia w tętnicach mózgu zaopatrywanych przez poszerzoną tętnicę. W przypadku niewydolności systemu autoregulacji dochodzi do krytycznego wzrostu ciśnienia i przepływu w mikrokrażeniu, co może skutkować przerwaniem ciągłości bariery krew-mózg i powstaniem ogniska krwotocznego w tkance mózgowej.

W jednym z opublikowanych w 2004 roku badań wykazano, iż u 28% chorych z istotnym hemodynamicznie (>70%) zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej system autoregulacji krążenia mózgowego jest niewydolny, i to niezależnie od wieku chorego [121]. Być może właśnie dlatego wśród badanej grupy chorych wykazano dodatnią

korelację pomiędzy stopniem zwężenia tętnicy szyjnej, a ryzykiem zgonu we wczesnej obserwacji. Nie udało się jednak określić granicy (procentowego stopnia zwężenia tętnicy szyjnej poddanej zabiegowi), która pozwoliłaby wyodrębnić grupę chorych zwiększonego ryzyka CAS. Wyniki badania opublikowanego w 1998 roku przez Mathur A i wsp. wskazują na zwiększoną liczbę powikłań w grupie chorych z >90%, ipsilateralnym zwężeniem tętnicy szyjnej [122]. Należy jednak wziąć pod uwagę, iż wszystkie procedury CAS w tym badaniu wykonano bez zastosowania urządzeń neuroprotekcyjnych. W subanalizie badania CAPTURE wykazano, iż zwiększone ryzyko zabiegu związane jest z zastosowaniem predylatacji ciasnych zwężeń przed wprowadzeniem systemu dystalnej neuroprotekcji [123]. Wydaje się jednak, że, tak jak w powyższej pracy, zależność ta mogła być wynikiem embolizacji podczas poszerzania miejsca zwężenia przy braku urządzenia neuroprotekcyjnego chroniącego krążenia mózgowie przed oderwanymi fragmentami blaszki miażdżycowej. Algorytm 'tailored-CAS' stosowany w niniejszej pracy dopuszcza zastosowanie predylatacji przed wprowadzeniem dystalnej neuroprotekcji tylko w wyjątkowych przypadkach (przy braku możliwości zastosowania neuroprotekcji proksymalnej dla zmian wysokiego ryzyka). Może to tłumaczyć brak możliwości wyodrębnienia grupy chorych, u których wysoki stopień zwężenia tętnicy szyjnej wiązałyby się ze zwiększonym ryzykiem powikłań okołozabiegowych CAS.

Kolejnym silnym predyktorem zgonu w ciągu 30 dni od CAS okazał się być wiek powyżej 75 lat. Wraz z wiekiem wzrasta ilość i zaawansowanie chorób towarzyszących, zmianie ulega anatomia naczyń, zmniejszają się możliwości adaptacyjne organizmu, system autoregulacji krążenia mózgowego ulega dysfunkcji [124]. Wszystkie te czynniki, występujące u osób starszych bardzo często łącznie, mogły wpłynąć na zwiększone ryzyko zgonu w okresie wczesnym. W badanej grupie osoby powyżej 75 roku życia odznaczały się znacznie wyższym odsetkiem zgonów w porównaniu z grupą młodszą. Inne, cytowane już badania, również stawiają osoby w wieku podeszłym w grupie zwiększonego ryzyka CAS [81-83,125].

Dodać jeszcze należy, że w niniejszym badaniu wszyscy chorzy poddani byli działaniu trójlekowej terapii obniżającej krzepliwość krwi: kwasu acetylosalicylowego, kłopidogrelu oraz przejściowo heparyny niefrakcjonowanej. Jak wiemy z wcześniejszych obserwacji zastosowanie terapii przeciwplatekowej, poza ewidentnymi korzyściami w leczeniu chorób o podłożu miażdżycowym, niesie ze sobą również zwiększone ryzyko krwawień, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, także w zakresie centralnego systemu nerwowego [126]. Na pytanie, czy u osób w podeszłym wieku ze

zwężeniami tętnic szyjnych terapia farmakologiczna jest równie (lub bardziej) skuteczna od terapii interwencyjnej odpowie być może toczące się badanie SPACE-2, w którym efekty i bezpieczeństwo CAS i CEA porównywane są z optymalną terapią farmakologiczną [127].

Nie udało się ustalić, w jakim mechanizmie doszło u piętego zmarłego do masywnego, ipsilateralnego niedokrwienia mózgu po skutecznie przeprowadzonym zabiegu CAS. W kontrolnej angiografii tętnic mózgowych wykonanej bezpośrednio po zabiegu nie wykazano ubytków zakontraktowania świadczących o okluzji tętnic mózgu. W kontrolnej tomografii komputerowej wykluczono świeże krwawienie do mózgu.

Jak podaje literatura u 20-30% chorych z ostrym udarem o charakterze niedokrwiennym angiografia tętnic mózgowych jest prawidłowa [36,128-130]. Pomimo tego, u ponad 70% chorych, w obrazowaniu przy pomocy technik tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego, w obrębie mózgowia można wykryć pojedyncze lub mnogie ogniska niedokrwienne, czasem o średnicy przekraczającej 1,5 cm [131,132]. Jest bardzo prawdopodobne, iż u chorego, który zmarł z powodu udaru niedokrwienego w badanej grupie doszło do masywnej embolizacji drobnymi fragmentami blaszki miażdżycowej, które nie wywołały ubytku zakontrastowania podczas angiografii.

Kolejnym silnym predyktorem zgonu w badanej grupie w obserwacji 30-dniowej okazało się zastosowanie stentów z otwartymi celami. Jak wiadomo, większość incydentów niedokrwiennych mózgu u chorych ze zwężeniami tętnic szyjnych nie jest związana z hypoperfuzją, ale zjawiskiem embolizacji obwodowej. W przeciwieństwie do CEA, której celem jest całkowite usunięcie blaszki miażdżycowej, zabiegi stentowania tętnic szyjnych opierają się tylko na mechanicznym jej rozepchnięciu przez implantowany stent. Dlatego istnieje możliwość przechodzenia fragmentów blaszki miażdżycowej (zwłaszcza w przypadku zmian z dużą zawartością tkanki tłuszczowej) przez oka stentu i wywołania dystalnej embolizacji, dotyczy to zwłaszcza stentów o dużych celach. Zjawisko to zostało potwierdzone doświadczalnie *in vitro* [133]. Obserwacje te przekładają się na wyniki badań klinicznych, gdzie wykazano istotny negatywny wpływ stentów o dużych celach na częstość występowania okołozabiegowych powikłań [96,134].

W chwili obecnej dostępny jest na rynku tzw. stent hybrydowy, utworzony z dwóch segmentów otwartokomórkowych (dopasowujących się do krzywizn naczynia), pomiędzy którymi znajduje się odcinek z celami zamkniętymi, których celem jest

pokrycie miejsca zwężenia. Stent przeznaczony jest specjalnie dla zmian wysokiego ryzyka zatorowości, położonych w krętych odcinkach naczynia, a więc zmian dla których wybór klasycznego stentu (open- vs. close-cell) zawsze jest dylematem. Choć pierwsze obserwacje kliniczne nad skutecznością i bezpieczeństwem omawianego stentu są bardzo entuzjastyczne, własne doświadczenia (niska siła radialna, trudności w przechodzeniu przez rozprężony stent systemem do usunięcia filtra) wskazują, że nie jest to jeszcze wciąż rozwiązanie optymalne [135]. W dalszym ciągu poszukiwane są nowe technologie, które umożliwiłyby stworzenie stentów z jak najmniejszymi komórkami zachowujących jednocześnie elastyczność stentów otwartokomórkowych [136].

10.1.2. Udar

Nie licząc zgonu, udar jest najcięższym z powikłań jakie mogą zdarzyć się podczas zabiegu CAS. Jak podaje literatura częstość występowania tego powikłania waha się od 0% do 5,4% podczas diagnostycznych angiografii [137-142]. Według przytaczanych już badań ryzyko udaru w trakcie CAS wynosi od 0% do 8,7%, a w podgrupie chorych poddanych CAS bez zastosowania neuroprotekcji nawet do 26,7% [68]. Z kolei ryzyko dużego (ponad 3 punkty w skali NIHSS) udaru mózgu nie zakończonego zgonem sięga od 0,3%, do nawet 6,7% [55,66,68,78,99,114-116,143]. Jak wspomniano na wstępie pracy, podczas zabiegów CAS ryzyko udaru mózgu zależy od wielu czynników, m.in. doświadczenia operatora, czasu trwania zabiegu, możliwości doboru systemu neuroprotekcji i rodzaju stentu, anatomii aorty i tętnic szyjnych itp. Z uwagi na niejednorodność badań pod względem liczby chorych, doświadczenia operatorów, zastosowanych technik CAS, częstości zastosowania systemów neuroprotekcyjnych (zwłaszcza systemów neuroprotekcji proksymalnej), czynniki te nie mają wartości predykcyjnej uniwersalnej dla wszystkich ośrodków wykonujących zabiegi CAS.

W badanej grupie, w okresie hospitalizacji wystąpiło łącznie 10 (1,5%) udarów mózgu. Co może wydać się zaskakujące, większość z nich (7/650 – 1,1%; 7/10 - 70%) nie wystąpiła w trakcie kluczowych etapów procedury, a więc 'aktywacji' systemu neuroprotekcji, implantacji stentu, czy postdylatacji. Zdecydowana większość (6/7) udarów miała miejsce podczas wprowadzania do tętnicy szyjnej wspólnej cewników diagnostycznych i prowadzących. Miażdżycą jest chorobą układową, tak więc należy przypuszczać, iż wraz ze zwężeniami tętnic szyjnych współistnieje miażdżycą także w zakresie łuku aorty i tętnic szyjnych wspólnych. Ma to o tyle znaczenie, że właściwa angioplastyka jest poprzedzona żmudnym procesem wprowadzania w okolicę bifurkacji tętnicy szyjnej wspólnej cewnika diagnostycznego, a następnie prowadzącego, do

czego wykorzystywane są niejednokrotnie sztywne przewodniki o dużej średnicy. Dotyczy to również etapu wycofywania cewnika prowadzącego po skutecznie przeprowadzonej CAS. Wszystkie te procedury mogą prowadzić do uszkodzenia obecnych w tętnicach blaszek miażdżycowych/uruchomienia obecnych na ich powierzchni skrzeplin, co w konsekwencji może doprowadzić do obwodowego zatorowania, w tym do tętnic mózgowych. Najlepszym tego przykładem może być opis procedury przedstawiony w rozdziale „Duży udar mózgu” (wprowadzenie systemu neuroprotekcji proksymalnej powikłane było zatorowością i ostrą niedrożnością tętnicy mózgu przedniej, str. 47). Dzięki miejscowemu zastosowaniu rt-PA uzyskano jednak udrożnienie dwóch z trzech głównych gałęzi niedrożnej tętnicy przez co znacząco zmniejszył się obszar niedokrwienia. Implikacje interwencyjnego leczenia zatorowości tętnic mózgowych podano poniżej w rozdziale dotyczącym TIA (str. 90).

W badanej grupie chorych stwierdzono dwa udary, które wystąpiły w odległej godzinie od CAS. Pierwszy, krwotoczny, związany był najprawdopodobniej z hyperperfuzją. W przypadku drugiego trudno jednoznacznie określić jego przyczynę. W pilnie wykonanej tomografii komputerowej nie wykazano cech krwawienia w obrębie mózgu, z uwagi na wystąpienie ogniskowych objawów lateralizujących udar zakwalifikowano jako niedokrwienny. Pojawienie się objawów ipsilateralnego niedokrwienia mózgu w kilka godzin po CAS, przy prawidłowych parametrach przepływu w stencie jak i tętnicy środkowej mózgu potwierdzonych w badaniu ultrasonograficznym być może wskazują na proces przedostawania się fragmentów blaszki miażdżycowej przez oka stentu (mechanizm ‘tarki’ lub ‘sita’) opisany dotychczas w kilku pracach [144-146]. Hammer i wsp. oceniali przy pomocy rezonansu magnetycznego nowe zmiany zatorowe w zakresie mózgowia towarzyszące procedurom CAS. O ile nie jest zaskakujące wykazanie takich zmian podczas 40% zabiegów, to znamienym jest fakt, iż w 63% przypadków dotyczyły one półkuli kontralateralnej [147].

Jak widać, sama procedura CAS tylko w części odpowiada za pojawienie się incydentów mózgowo-niedokrwiennych – mogą one wystąpić zarówno w trakcie angiografii diagnostycznej, wprowadzania cewników prowadzących, urządzeń neuroprotekcyjnych, a także po skutecznie wykonanym zabiegu; potwierdzają to także obserwacje Fiehler i wsp., Mas i wsp. oraz Gray i wsp. [66,67,76]. Wyniki niniejszej pracy wskazują, iż przy zastosowaniu algorytmu ‘tailored-cas’ czynniki ryzyka CAS takie jak zmiany miażdżycowe wysokiego ryzyka (zwężenie $\geq 95\%$ lub/i zmiana miękka/ze skrzepliną) czy obecność objawów neurologicznych lub zaawansowanego wieku nie wpływają istotnie na ryzyko okołozabiegowego wystąpienia udaru mózgu

(30-dniowe ryzyko wystąpienia udaru mózgu w badanej grupie wyniosło 1,7%). Indywidualizacja podejścia do każdego chorego umożliwiła ograniczenie wpływu powyższych czynników na ryzyko udaru mózgu do minimum.

Z drugiej jednak strony, wykazano, iż obecność objawów neurologicznych wpływa istotnie na wystąpienie złożonego punktu końcowego obejmującego zgon i udar mózgu (częstość u chorych objawowych 3,9% vs. 1,7% u chorych bezobjawowych, $p=0,0341$).

Wyższe ryzyko istotnych powikłań okołozabiegowych u chorych objawowych w przypadku CEA zostało dobrze udokumentowane [148-150]. W przypadku CAS zależność ta pojawia się w zasadzie tylko w analizach obejmujących duże grupy chorych [75,77,78,88,89,125,151,152]. Analizując retrospektywnie bazę ponad 1000 zabiegów CEA Jacobowitz i wsp. potwierdzili wpływ objawów neurologicznych na zwiększone ryzyko zabiegu [153]. Biorąc pod uwagę podobny odsetek udarów o charakterze embolizacyjnym w grupie chorych bezobjawowych i objawowych wysunęli hipotezę, iż pomimo podobnego odsetka epizodów dystalnej embolizacji w obu grupach, u chorych objawowych nawet niewielkie drobiny materiału zatorowego mogą wywołać pojawienie się nowych objawów neurologicznych. U chorych bezobjawowych, analogicznej wielkości fragmenty materiału zatorowego mogą co prawda spowodować przejściową niedrożność niewielkich tętnic mózgowych, ale dzięki prawidłowo funkcjonującemu krążeniu obocznemu, nie wywołuje to wystąpienia objawów neurologicznych. Rockman i wsp. wskazują na relatywnie częstsze występowanie u chorych objawowych istotnych zmian miażdżycowych także po stronie przeciwnej w stosunku do udaru, co wskazuje na większe zaawansowanie zmian miażdżycowych w organizmie, w tym w krążeniu mózgowym [154]. Wykazano ponadto różnice w budowie blaszki miażdżycowej zależnie od stanu neurologicznego chorych; w przypadku chorych objawowych, skład blaszki miażdżycowej może wskazywać na jej niestabilność [85-87]. Także w niniejszej pracy wykazano istotnie wyższy odsetek zmian wysokiego ryzyka w grupie chorych objawowych (39%) w stosunku do grup chorych bezobjawowych (24%, $p=0,0001$). Podczas zabiegów CAS wszelkie manipulacje na wysokości zwężenia (przejście przewodnikiem, predylatacja, implantacja stentu i postdylatacja) mogą wiązać się ze zwiększonym ryzykiem oderwania fragmentów blaszki miażdżycowej i dystalnej embolizacji.

Wszystkie powyższe obserwacje mogą tłumaczyć wyższe ryzyko istotnych powikłań klinicznych u chorych objawowych w stosunku do chorych bezobjawowych poddanych CAS (odpowiednio 3,9% i 1,7%, $p=0,0341$, Tabela 7, str. 42). Wskazują jednocześnie

na bezwzględną konieczność stosowania podczas zabiegów systemów protekcji krążenia mózgowego.

10.1.3. Zawał mięśnia sercowego

Jak podaje literatura zabiegi CAS są powikłane zawałem mięśnia sercowego w 0,4-2,9% przypadków [74,76,89,117]. Należy nadmienić, iż w większości badań dotyczących CAS, nieinwazyjna ocena wydolności tętnic wieńcowych oraz koronarografia nie były rutynowo wykonywane. Wyniki badań przeprowadzonych w ostatnich latach w naszym ośrodku wskazują na wysoką częstość współistnienia zwężeń tętnic dogłowych i wieńcowych. Dla trójnaczyniowej choroby wieńcowej ryzyko współistnienia istotnej angiograficznie miażdżycy tętnic dogłowych wynosi ponad 16% [98]. Z kolei częstość istotnej angiograficznie miażdżycy tętnic wieńcowych u chorych ze zwężeniami tętnic szyjnych sięga 67% [99]. Biorąc ponadto pod uwagę obserwowane często podczas zabiegu CAS nagłe i znaczne spadki ciśnienia tętniczego krwi oraz przypadki istotnej hemodynamicznie bradykardii, wydaje się logiczne, iż współistniejąca zaawansowana choroba wieńcowa może wiązać się z istotnym ryzykiem wystąpienia zawału mięśnia sercowego podczas CAS.

Wykonywana rutynowo u wszystkich chorych koronarografia umożliwiła jednoczesną ocenę morfologii tętnic wieńcowych nasierdziowych u chorych zakwalifikowanych do CAS w badanej grupie. Znajomość stopnia nasilenia dławicy oraz wyników badań nieinwazyjnych i inwazyjnych oceniających wydolność krążenia wieńcowego umożliwiła wyselekcjonowanie grupy chorych ze zwiększonym ryzykiem zgonu i zawału mięśnia sercowego w okresie okołozabiegowym. Wszyscy chorzy wymagający interwencyjnego leczenia choroby wieńcowej poddawani byli zabiegowi PCI lub CABG na krótko przed lub po CAS, w kolejności zależnej od obszaru, w którym objawy były bardziej nasilone (Tabela 9, str. 56). W przypadku nasilonych objawów zarówno z zakresu krążenia wieńcowego jak i mózgowego, CAS i PCI wykonywano jednocześnie. Zabiegów łączonych nie stosowano jednak rutynowo ze względu na obciążenie chorych większą ilością środka kontrastowego i oraz wydłużenie czasu procedury, z których pierwsze wiąże się ze zwiększeniem ryzykiem wystąpienia nefropatii pokontrastowej, drugie ze zwiększeniem ryzyka powikłań okołozabiegowych [79,156,157]. Nie bez znaczenia jest także fakt obciążenia chorych jednorazowo wyższą dawką promieniowania podczas procedur łączonych. Podsumowując, wydaje się, iż diagnostyka i leczenie współistniejącej ze zwężeniami tętnic szyjnych choroby wieńcowej zaowocowały brakiem przypadku zawału mięśnia w okresie okołozabiegowym w badanej grupie chorych.

10.1.4. Przejściowe niedokrwienie mózgu

Nie ma zgody co do tego, czy traktować przejściowe niedokrwienie mózgu jako istotne powikłanie zabiegu CAS. Z jednej strony mamy do czynienia z mniej lub bardziej nasilonymi objawami neurologicznymi świadczącymi bezsprzecznie o stanie zagrożenia zdrowia/życia pacjenta, z drugiej strony, jak wynika z definicji, są to objawy przejściowe nie pozostawiające deficytu neurologicznego i nie wpływające na jakość życia chorych po zabiegu. Częstość incydentów TIA w prezentowanej pracy (2,1%) nie odbiega od wyników otrzymanych w opublikowanych dotychczas badaniach (0,7%-5,1%). [47,78,79,116,159]. Jak podkreślono, w dużej części przypadków (6/14) TIA związana była z działaniem systemów neuroprotekcji i paradoksalnie świadczyła o ich skuteczności. W pozostałych przypadkach przyczyna TIA była najprawdopodobniej taka sama jak w przypadku udaru mózgu – zatorowość. Według autorów metaanalizy opublikowanej w 2008 roku, obejmującej wyniki 38 badań oceniających przy pomocy rezonansu magnetycznego częstość subklinicznej zatorowości podczas procedur CAS, obecność nowych, niewielkich ognisk zatorowania do układu tętniczego mózgu można znaleźć nawet u 50% pacjentów poddanych CAS z zastosowaniem protekcji krążenia mózgowego [149]. To ogromna liczba, jeśli weźmie się pod uwagę fakt, iż tylko kilka procent chorych z tej grupy prezentuje objawy ostrego niedokrwienia mózgu w postaci TIA lub udaru. Wg Gossetti i wsp. tak duża liczba nowych subklinicznych zmian o charakterze niedokrwieniowym w mózgu może wyjaśniać pogorszenie funkcji kognitywnych obserwowane u chorych po zabiegu CAS [149]. Z drugiej strony, istnieją publikacje, których wyniki wskazują na poprawę funkcji poznawczych, obserwowaną w ciągu kilku miesięcy od CAS [160,161]. Z kolei P. de Rango, autor kolejnego przeglądu systematycznego obejmującego 7 badań nad wpływem CAS na funkcje poznawcze, uważa, iż każdemu z dotychczas opublikowanych badań dotyczących tego zagadnienia można zarzucić istotne nieprawidłowości związane z metodologią, mogące mieć wpływ na ich wyniki [162]. Nie zmienia to jednak faktu, iż dystalna zatorowość towarzyszy pewnej liczbie procedur CAS. W manifestacji klinicznej kluczową rolę odgrywa najpewniej wielkość fragmentów materiału zatorowego - wraz ze wzrostem ich średnicy wzrasta również zakres objawów klinicznych: od niemego niedokrwienia, poprzez TIA, skończywszy na małych i dużych udarach mózgu.

Jeden z epizodów TIA, będących powikłaniem CAS w omawianym badaniu miał nietypowy przebieg (objawy niedokrwienia mózgu wystąpiły jeszcze przed wprowadzeniem systemu neuroprotekcji i związane były z ostrą, zatorową niedrożnością tętnicy środkowej mózgu prawej). Gdyby nie natychmiastowa interwencja i zastosowanie skojarzonego leczenia farmakologicznego i mechanicznego

przywracających prawidłowy przepływ w tętnicy, u chorego najprawdopodobniej doszło by do masywnego udaru. Możliwość skutecznego leczenia istotnego powikłania w tym przypadku uchroniła chorego przed ciężką chorobą i kalectwem. Warto podkreślić fakt, że posłużono się tu technikami stosowanymi przy leczeniu interwencyjnym udaru mózgu, brak bowiem dotąd w literaturze opisu przypadku leczenia interwencyjnego zatorowości do tętnic mózgu wnikającej CAS [36-38,163,164]. Udar niedokrwienny to najczęściej występujące istotne powikłanie CAS, którego skutki przekładają się bezpośrednio na obniżenie jakości życia chorego. Umiejętność szybkiego diagnozowania i leczenia tego powikłania wydaje się mieć fundamentalne znaczenie dla bezpieczeństwa wykonywania zabiegów stentowania tętnic szyjnych. Powyższe uwagi dotyczą oczywiście także zawału mięśnia serca – kardiolog interwencyjny wykonujący procedurę CAS powikłaną zawałem mięśnia sercowego jest również przygotowany na jego natychmiastowe, interwencyjne leczenie. Wydaje się, iż jest to kolejny bardzo istotny punkt, który może przechylić szalę na korzyść zabiegów przezskórnych w porównaniu z chirurgiczną rewaskularyzacją tętnic szyjnych; podczas zabiegu chirurgicznego leczenie powikłań takich jak udar mózgu czy zawał mięśnia sercowego nie wchodzi w grę.

10.1.5. Hyperperfuzja

Hyperperfuzja jest rzadko diagnozowanym i prawdopodobnie występującym częściej niż podaje literatura powikłaniem procedur CAS. W opublikowanych do tej pory pracach, opartych na prospektywnej ocenie krążenia mózgowego, szacuje się, iż zjawisko to występuje po 6-7% zabiegów CAS [120,165,166]. Istnieją dowody, że hyperperfuzja po zabiegach CAS występuje częściej w porównaniu z CEA (2-3%) i może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia wewnątrzczaszkowego [120,167,168]. W codziennej praktyce hyperperfuzję rozpoznaje się w zasadzie tylko w przypadku, gdy manifestuje się ona klinicznie, większość przypadków hyperperfuzji pozostaje niezdiagnozowana. Jak wspomniano wcześniej, hyperperfuzja jest wynikiem nagłego wzrostu ciśnienia w tętnicach mózgowych, któremu towarzyszy dysfunkcja systemu autoregulacji przepływu mózgowego. Niniejsza praca potwierdza wcześniejsze obserwacje, które wskazują, iż zjawisko to u chorych poddanych CAS łączy się z przewlekłym zaburzeniem przepływu mózgowego, wywołanym np. istotnym zwężeniem ipsilateralnej tętnicy szyjnej wewnętrznej [165]. Długotrwale występujące zaburzenie ukrwienia mózgu oraz upośledzona odpowiedź systemu autoregulacji na nagły wzrost ciśnienia tętniczego (po CAS) są niezależnymi czynnikiem wystąpienia incydentów niedokrwienia mózgu zarówno u chorych objawowych jak i bezobjawowych [169-171]. Ciasne (powyżej 90%) zwężenie ipsilateralnej tętnicy szyjnej, zwłaszcza

przy współistniejącym zwężeniu lub niedrożności tętnicy kontralateralnej, przebyty udar mózgu oraz cechy niewydolności krążenia obocznego, to potwierdzone w badaniach klinicznych czynniki ryzyka hyperperfuzji [172-177]. W analizowanej grupie chorych wykazano, że wraz ze wzrostem stopnia zwężenia ipsilateralnej tętnicy szyjnej wzrasta również ryzyko hyperperfuzji. Ponadto niezależnym czynnikiem ryzyka hyperperfuzji okazał się być przebyty udar mózgu – wyniki te są spójne z wcześniejszymi obserwacjami innych autorów [172-177].

Spośród 650 zabiegów CAS, zjawisko objawowej hyperperfuzji stwierdzono w siedmiu (1,1%) przypadkach, a więc rzadziej niż podaje literatura (3,8-6,9%) [120,166,169,178]. Należy mieć jednak na uwadze, iż w metodologii większości dotychczasowych prac badawczych, kontrola ciśnienia tętniczego krwi u chorych po CAS nie była priorytetem, co być może przełożyło się na tak wysoką częstość tego powikłania. Jak wykazano w kilku opublikowanych do tej pory badaniach, nawet wartości ciśnienia tętniczego krwi uznawane za prawidłowe, w przypadku chorych narażonych na hyperperfuzję mogą być za wysokie [179-181]. W omawianej grupie chorych z wysokim ryzykiem hyperperfuzji agresywne obniżanie ciśnienia tętniczego krwi, nierzadko poniżej wartości skurczowej 120 mmHg, rozpoczynano już na stole zabiegowym, tuż po zakończonej CAS. Zasadą tą kierowali się również Abou-Chebl i wsp. udowadniając, że zespołowi hyperperfuzji można skutecznie zapobiegać, zwłaszcza przez optymalną kontrolę ciśnienia tętniczego krwi u chorych poddanych CAS [181,182].

Spośród siedmiu przypadków zespołu hyperperfuzji, dwa zakończyły się zgonem, jeden udarem krwotocznym i jeden krwawieniem podpajęczynówkowym. Tak więc, cztery z siedmiu (57%) epizodów hyperperfuzji doprowadziło do stanu zagrożenia życia lub zgonu. O ogromnym niebezpieczeństwie jakie niesie ze sobą zjawisko hyperperfuzji świadczą również wyniki innych doniesień, w których 50-60% objawowych hyperperfuzji powikłanych było niedokrwieniem mózgu lub zgonem [166,183].

W niniejszym badaniu stwierdzono, iż czynniki związane z upośledzeniem działania systemu autoregulacji krążenia mózgowego mają związek z wystąpieniem zjawiska hyperperfuzji, co potwierdzają cytowane już wcześniej wyniki innych obserwacji [169-171]. Co więcej, sama hyperperfuzja stanowi czynnik ryzyka krwawienia wewnątrzczaszkowego i zgonu, co wskazuje na konieczność niezwykle uważnego monitorowania chorych z ww. czynnikami ryzyka hyperperfuzji po zabiegu CAS [176,184]. Nie udało się do tej pory ustalić jednoznacznej strategii postępowania z chorymi ze zwiększonym ryzykiem hyperperfuzji oraz z chorymi, u których

hyperperfuzja już wystąpiła; wydaje się, iż istotne znaczenie ma wczesna i ścisła kontrola ciśnienia tętniczego krwi [181].

10.1.6. Odruch wazodepresyjny i wazowagalny

Już starożytni Grecy zaobserwowali, że ucisk tętnicy szyjnej może wywołać omdlenie. Z tego też względu tętnicę szyjną określono mianem 'karotides' pochodzącego od słowa 'karos' czyli 'głęboki sen'. Odpowiedzialne za ten fenomen odruchy wazodepresyjny i wazo-wagalny są naturalnym elementem kontroli ciśnienia tętniczego krwi. Pierwszym składnikiem odruchów są baroreceptory umieszczone w ścianie tętnic, głównie w opuszcce tętnicy szyjnej, ale także w obrębie aorty wstępującej, tętnic szyjnych, podobojczykowych i sercu. Wzrost ciśnienia tętniczego krwi wywołuje mechaniczne rozciągnięcie ściany tętnicy, a wraz z nią baroreceptorów, co skutkuje wzmożonym wytwarzaniem pobudzeń w tych komórkach. Baroreceptory reagują na zmiany ciśnienia w zakresie wartości od 60 do 200mmHg i są najbardziej wrażliwe na szybkie zmiany wartości ciśnienia, zwłaszcza rozkurczowego [185,186]. Pobudzenia są przewodzone włóknami aferentnymi nerwu językowo-gardłowego i nerwu błędnego do ośrodka regulacji ciśnienia i tętna zlokalizowanego w pniu mózgu. Ośrodek reaguje na wzmożoną stymulację pobudzeniem włókien eferentnych nerwu błędnego, które przewodzą impulsy do węzła zatokowego, przedsionkowo-komorowego oraz mięśniówki gładkiej zlokalizowanej w ścianie tętnic. Wzmożona stymulacja parasympatyczna powoduje rozluźnienie mięśniówki gładkiej arterioli, co pociąga za sobą zmniejszenie oporów w układzie tętnicznym i spadkiem ciśnienia. Stymulacja węzła zatokowego skutkuje spowolnieniem akcji serca, bradykardią, a przy bardzo silnej aktywacji, zahamowaniem zatokowym. W węźle przedsionkowo-komorowym dochodzi do wydłużenia czasu refrakcji, co w konsekwencji może prowadzić do powstania bloku A-V I, II a nawet III stopnia. Jednocześnie hamowaniu ulega aktywność układu sympatycznego, odpowiedzialnego za utrzymanie napięcia ścian tętnic i żył oraz wpływającego dodatkowo na kurczliwość mięśnia sercowego.

Zwężenia tętnic szyjnych w ponad 90% przypadków lokalizują się w obrębie bifurkacji i ostium tętnicy szyjnej wewnętrznej, a więc w miejscu, gdzie liczba baroreceptorów jest wyjątkowo wysoka. Podczas implantacji i doprężenia stentu w tej lokalizacji dochodzi do niezwykle silnego, nie występującego w normalnych warunkach pobudzenia baroreceptorów. Stąd obserwowane przy CAS nagłe i silne obniżenie CTK oraz spadek akcji serca z asystolią włącznie [187-190]. Aby zminimalizować wpływ odruchu z baroreceptorów na hemodynamikę układu krążenia, ok. 2-3 minut przed implantacją stentu, stosuje się profilaktycznie 0,5-1mg atropiny, która blokuje receptory

muskarynowe w sercu i dopływ pobudzeń z nerwu błędnego (w wyjątkowych przypadkach, np. u chorych z implantowanym kardiostymulatorem nie stosuje się profilaktycznie atropiny). Dzięki temu wyjątkowo rzadko obserwuje się zjawisko odruchowej asystolii, a rytm serca nie spada zwykle poniżej 40/min. O wiele słabiej podanie atropiny wpływa na blokowanie odruchu wazo-depresyjnego, a więc związanego z poszerzeniem się łóżyska tętniczego i żylnego. Jest on wynikiem hamowania przez baroreceptory układu sympatycznego, na działanie którego atropina nie ma wpływu [191,192]. Atropina, jako środek zmniejszający istotnie ryzyko okołozabiegowych powikłań związanych z odruchem wazowagalnym i wazodepresyjnym, jest zalecana i rutynowo stosowana w trakcie procedur CAS [47]. Chociaż w badanej grupie w 1/3 przypadków w trakcie procedur CAS występowała bradykardia, a u większości chorych istotny spadek ciśnienia tętniczego krwi, tylko w niewielkim odsetku przypadków spełniały one definicję istotnej hipotonii i bradykardii. O ile częstość występowania istotnej bradykardii nie odbiegała od dotychczas raportowanej (14,3% w niniejszej pracy), częstość istotnej hipotonii w badanej grupie jest niższa (7,3%) niż w dotychczas opublikowanych pracach (12-30%) [172,193-195]. Podobnie, częstość występowania krytycznych spadków CTK i częstości rytmu serca, powodujących objawy zaburzeń perfuzji obwodowej i wymagających podania amin katecholowych, była w prezentowanej pracy stosunkowo niska (2,3%) w porównaniu do dotychczasowych doniesień (6,7%-11%) [177,197]. Wyjaśnia to być może nieco odmienne podejście do zagadnienia związanego z modyfikacją leczenia przed planowaną CAS. Aby zapobiec krytycznemu spadkowi ciśnienia tętniczego krwi u każdego pacjenta przed wykonaniem CAS podawano 1000-1500 ml płynów *i.v.* (najczęściej 0,9% roztwór NaCl lub PWE) w ciągu 2-5 godzin przed zabiegiem. Pozwoliło to na uzyskanie optymalnego wypełnienia łóżyska naczyniowego, dzięki czemu zminimalizowano wpływ na hemodynamikę układu krążenia jednego z komponentów odruchu z nerwu błędnego mianowicie poszerzenia zbiorników żylnych, z następowym spadkiem ciśnienia napełniania prawej komory [198]. Aby ograniczyć skutki nagłego, silnego spadku ciśnienia tętniczego krwi, w dniu planowanej CAS odstawiano leki hipotensyjne. Z związku z tym zabieg wykonywano nierzadko przy wysokich wartościach skurczowych CTK (nawet >200mmHg). Średni obserwowany spadek skurczowego CTK w badanej grupie wyniósł 48 mmHg, co nabiera istotnego znaczenia po uwzględnieniu jego wyjściowej wartości: bezsprzecznie bezpieczniejszy dla pacjenta wydaje się być spadek CTK z wartości 200 do 150mmHg, niż z 110 do 60mmHg. Konieczność zastosowania amin presyjnych w okresie okołozabiegowym nie wpłynęła na zwiększenie częstości powikłań, jednakże wystąpienie w tak niewielkiej grupie epizodu, który można zakwalifikować do ostrych zespołów wieńcowych (rozdział

„Zawał mięśnia sercowego”, str. 55) stawia pod znakiem zapytania bezpieczeństwo stosowania tych leków u chorych poddawanych CAS, zwłaszcza ze współistniejącą chorobą wieńcową. Wyniki badania opublikowanego przez Gupta i wsp. wskazują, iż zastosowanie amin presyjnych w związku z nasilonymi odruchami z nerwu błędnego po zabiegu CAS, może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem istotnych powikłań klinicznych, w tym udaru mózgu [188]. Potwierdza to również Lin i wsp. w badaniu obejmującym ponad 400 chorych poddanych CAS [199]. Trudno określić czy na wyniki miał wpływ fakt, iż atropina w powyższym badaniu podawana była dopiero po wystąpieniu istotnej bradykardii lub hipotonii. Według, stosowanego w niniejszej grupie chorych, algorytmu, atropina była podawana prewencyjnie kilka minut przed momentem implantacji stentu.

Wyróżniono do tej pory kilka czynników związanych z ryzykiem istotnej hipotonii i bradykardii po zabiegach CAS, m.in. podeszły wiek, współistniejąca choroba wieńcowa czy brak objawów neurologicznych [199-201]. W badanej populacji nie wykazano, aby jakiegokolwiek czynniki (w tym wspomniane powyżej) wpływały na ryzyko istotnej hipotonii i bradykardii. Wynikać to może z jednej strony z optymalnego przygotowania chorych do zabiegu (nawodnienie, atropina podawana przed implantacją stentu), z drugiej ze znacznych różnic w metodologii cytowanych badań, dotyczących nawet samej definicji hipotoni i bradykardii.

10.1.7. Dyssekcja jatrogenna

Dyssekcja tętnicy szyjnej jest rzadko spotykanym powikłaniem procedur inwazyjnych. Według piśmiennictwa występuje w 0,4-1,0% przypadków CAS [202-204]. Potencjalne zagrożenia związane z jej wystąpieniem to ostre zamknięcie naczynia oraz przewlekła zatorowość. W obu przypadkach zaburzenia te mogą skutkować wystąpieniem ciężkiego udaru mózgu. Strategia postępowania w przypadku dyssekcji jatrogennej opiera się na obserwacjach poczynionych u chorych z urazową lub spontaniczną dyssekcją tętnicy szyjnej. W większości przypadków zalecane jest leczenie zachowawcze, w nielicznych, objawowych przypadkach można rozważyć fibrylizację i/lub przewlekłą antykoagulację, nie wykazano jednak, aby te metody statystycznie zmniejszały ryzyko udaru mózgu u chorych z dyssekcją [205]. Stentowanie tętnic szyjnych jest metodą stosunkowo młodą i wydaje się rozsądną opcją terapeutyczną w przypadku rozległych urazowych czy spontanicznych dyssekcji tętnic szyjnych lub kręgowych, jednakże doświadczenie w tym zakresie jest jeszcze niewielkie. Dane z piśmiennictwa wskazują, że jest to metoda skuteczna, zapewniająca przywrócenie prawidłowej anatomii i funkcji uszkodzonej tętnicy i co równie ważne, nie wiąże się z

istotnym ryzykiem powikłań [206-210]. W opisywanej pracy jatrogenna dyssekcja wystąpiła znacząco rzadziej niż podaje literatura, bo w 0,3% przypadków. Wszystkie procedury CAS w omawianej grupie wykonywane były przez doświadczonych kardiologów interwencyjnych, co mogło mieć wpływ na stosunkowo niską częstość dyssekcji. Chociaż nie ma na to bezpośrednich dowodów, wydaje się logiczne, że powikłanie to ma związek z umiejętnościami operatora wykonującego zabieg. Jak wykazali Lin i wsp [79] wraz ze zdobywaniem doświadczenia skraca się czas procedury i równolegle zmniejsza się liczba powikłań okołozabiegowych. Co więcej stwierdzono bezpośrednią zależność pomiędzy czasem trwania zabiegu CAS a ryzykiem powikłań [79]. Nie wykazano wpływu badanych czynników (Tabela 6, str. 34) na ryzyko dyssekcji w niniejszej pracy. Być może biorąc pod uwagę inne czynniki (np. czas trwania procedury, typ łuku aorty) taka zależność mogłaby wystąpić. Także w literaturze nie ukazała się do tej pory publikacja odnosząca się do tego zagadnienia.

W obydwu obserwowanych tu przypadkach jatrogennej dyssekcji, z uwagi na jej rozległy charakter zdecydowano o zastosowaniu angioplastyki z implantacją stentu w miejscu rozwarstwienia. Wydaje się, iż było to optymalne rozwiązanie, gdyż zarówno w okresie okołozabiegowym jak i w trakcie obserwacji odległej nie wystąpiły u chorych nowe objawy neurologiczne. Ponadto w kontrolnych badaniach Doppler-duplex nie stwierdzono cech restenozy. Do tej pory ukazała się tylko jedna publikacja dotycząca zagadnienia leczenia jatrogennej dyssekcji przy pomocy angioplastyki z implantacją stentu, jej wyniki są równie optymistyczne jak przedstawione powyżej [211,212].

10.1.8. Anemia wymagająca przetoczeń preparatów krwi

Zabieg stentowania tętnic szyjnych nierozzerwalnie wiąże się z utratą krwi. Jej ubytek zwykle jest niewielki i nie przekracza 200ml. W nielicznych przypadkach może być znacznie większy i sięgać ponad 500ml [213]. Przyczyną tak znacznej utraty krwi może być krwawienie w miejscu wkłucia do tętnicy udowej, zwłaszcza jeśli tętnica ta jest zmieniona miażdżycowo. W trakcie przedłużającego się zabiegu (z powodu trudnych warunków anatomicznych, trudności z wprowadzeniem cewników, systemu neuroprotekcji czy stentu) również dochodzi do większej niż zwykle utraty krwi przez cewnik prowadzący. Należy zaznaczyć, że każdy zabieg CAS wykonywany jest przy istotnie zmniejszonej krzepliwości krwi, przez co zmniejsza się ryzyko powstawania skrzeplin, które mogą stanowić materiał zatorowy, z drugiej jednak strony sprzyja to utracie krwi. Szacuje się, iż 2 do 3% zabiegów CAS jest powikłanych utratą krwi, która wymaga przetoczeń preparatów krwiopochodnych [47]. W przedstawionej pracy tylko 4 pacjentów (0,6%) wymagało przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych z powodu

znacznej anemii. Wydaje się, iż także w tym przypadku o ograniczeniu częstości tego powikłania decyduje w głównej mierze doświadczenie operatora wykonującego zabieg CAS. Tylko w jednym przypadku masywne krwawienie wystąpiło w odległej godzinie od CAS (rozdział „Anemia wymagająca przetoczeń preparatów krwi”, str. 70), u otyłej chorej, po zastosowaniu typowego opatrunku uciskowego nad miejscem nakłucia w tętnicy udowej wspólnej prawej. Jak wykazali Byrne i wsp. analizując ponad 38000 zabiegów PCI z British Columbia Cardiac Registry, otyłość i płeć żeńska są niezależnymi czynnikami ryzyka krwawienia w trakcie hospitalizacji [214]. Stosunkowo od niedawna, w codziennej praktyce stosuje się systemy zamykające miejsce nakłucia w tętnicy udowej wspólnej. Ich skuteczność i bezpieczeństwo potwierdzono w kilku rejestrach i randomizowanych badaniach obejmujących duże populacje chorych [215-218]. Obecnie w Klinice Chorób Serca i Naczyń IK CMUJ systemy te u osób otyłych stosuje się rutynowo.

U wszystkich czterech omawianych chorych proces przetoczenia preparatu krwi odbył się bez komplikacji, nie wystąpiło w tej grupie żadne istotne powikłanie. Istnieją jednak doniesienia mówiące o zwiększonym ryzyku powikłań u chorych poddanych transfuzji krwi po zabiegach przezskórnych [214].

Wydaje się, iż odpowiednie doświadczenie osób przeprowadzających zabieg, przy zastosowaniu urządzeń ograniczających utratę krwi (np. zastawek jednokierunkowych, kaniul dotętnicznych o mniejszej średnicy, systemów zamykania miejsca nakłucia w tętnicy udowej) pozwala na zminimalizowanie ilości istotnych klinicznie krwawień okołozabiegowych.

10.2. Obserwacja odległa

10.2.1. Udar mózgu i zgon

Bezspornie najważniejszym celem jaki chcemy osiągnąć stosując zabieg angioplastyki z implantacją stentu u chorych ze zwężeniami tętnic szyjnych jest uchronienie ich przed udarem mózgu i zgonem. Dlatego długoterminowe monitorowanie pacjentów po zabiegach CAS ma tak wielkie znaczenia dla oceny odległego efektu tego zabiegu. W porównaniu do chirurgicznej endarterektomii i jej 50-letniej historii, stentowanie tętnic szyjnych jest metodą stosunkowo młodą, o słabo udokumentowanych wynikach odległych. Jest to kolejny argument przeciwko jej stosowaniu, jaki podnoszą przeciwnicy CAS. W opublikowanej w grudniu 2008 roku metaanalizie, która objęła ponad 3000 chorych poddanych w czterech największych centrach klinicznych Europy zabiegom CAS, wykazano, iż odsetek 5-cio letnich

przeżyć wolnych od zgonu i udaru mózgu wynosi odpowiednio 82,0% i 91,9%, co nie odbiega od wyników długoterminowej obserwacji chorych po chirurgicznej endarterektomii [46,219,220]. Istnieją publikacje, w których okres obserwacji po zabiegach CAS jest równie długi i wynosi nawet 8 lat, ich wyniki potwierdzają dobry, odległy wynik endowaskularnego leczenia zwężenia tętnic szyjnych [221]. W omawianej pracy odsetek 5-cio letnich przeżyć wolnych od zgonu i udaru mózgu wyniósł odpowiednio 86,9% i 92,6%, co jest wynikiem porównywalnym. Należy zauważyć, iż podobnie jak w badaniu BEACH [115] na ryzyko udaru i zgonu w obserwacji odległej w badanej grupie chorych wpływ miało współwystępowanie cukrzycy. Już w 1976 roku na podstawie wyników badania Framingham ustalono, iż chorzy z cukrzycą obciążeni są znacznie wyższym ryzykiem zgonu niż populacja bez cukrzycy [222]. Trzydzieści lat intensywnej pracy nad poznaniem efektywnej strategii leczenia cukrzycy zaowocowało znaczną redukcją śmiertelności w tej grupie chorych [223]. Niektóre dane wskazują nawet, iż optymalne leczenie cukrzycy pozwala na zredukowanie ryzyka zgonu do poziomu występującego w populacji ogólnej [224]. Autorzy tej samej pracy zaznaczają jednak, że nie dotyczy to chorych z współistniejącą chorobą wieńcową. W badanej populacji aż u 74% chorych z cukrzycą wykazano współistniejącą chorobę wieńcową, co tłumaczyć może istotnie wyższy odsetek zgonów w tej grupie w obserwacji długoterminowej.

Jak wykazano w niniejszej pracy obecność choroby wieńcowej oraz przebyty zawał mięśnia sercowego są czynnikami ryzyka zgonu w obserwacji odległej. Zależność taka występuje w populacji ogólnej, co potwierdzają wyniki cytowanego badania Framingham [222]. Wydawać by się mogło, że jednoczasowa inwazyjna diagnostyka choroby wieńcowej i jej wczesne, interwencyjne leczenie powinny poprawić przeżycie odległe. Prawdopodobnie to kompleksowe podejście do problemu współistniejącej choroby wieńcowej pozwoliło na eliminację zawału mięśnia sercowego jako bezpośredniego powikłania CAS. Z drugiej strony, nawet szybko i optymalnie leczona choroba wieńcowa w dalszym ciągu miała istotny, niekorzystny wpływ na przeżywalność chorych w obserwacji odległej. Porównując dane dotyczące dwóch układów tętniczych w badanej grupie, widzimy, iż stentowanie tętnicy szyjnej połączone z optymalnym leczeniem farmakologicznym niweluje wpływ obecności objawów neurologicznych na przeżycie odległe. Zastosowanie podobnej strategii dla krążenia wieńcowego nie przekłada się na podobne wyniki. Jak wykazali niedawno Capewell i O'Flaherty leczenie interwencyjne stabilnej choroby wieńcowej redukuje śmiertelność tylko o ok. 5% (dla porównania, kontrola czynników ryzyka redukuje śmiertelność w CAD aż o 61%) [225]. Wynika to prawdopodobnie z faktu, iż, w przeciwieństwie do

układu tętnic szyjnych i mózgowych, w tętnicach wieńcowych u przeważającej liczby chorych, poza leczonym interwencyjnie zwężeniem/zwężeniami obecne są inne, nieistotne hemodynamicznie zmiany miażdżycowe. To ich destabilizacja w 75% przypadków jest odpowiedzialna za rozwinięcie się zawału mięśnia sercowego [226]. Odpowiednia profilaktyka ma więc tutaj o wiele większe znaczenie, niż interwencyjne leczenie stabilnej choroby wieńcowej.

Według cytowanych już danych z badań epidemiologicznych, obecność objawowego zwężenia tętnicy szyjnej wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zarówno udaru jak i zgonu w obserwacji odległej [17-20]. W badanej grupie w obserwacji odległej zależność ta nie występuje. Jak już wspomniano, wskazuje to na fakt, iż lecząc endowaskularnie zwężenie tętnicy szyjnej niwelujemy długofalowy wpływ obecności objawów neurologicznych na ryzyko nie tylko udaru mózgu, ale także ryzyko zgonu. Co prawda, w pracy wykazano również, iż obecność objawów neurologicznych przed zabiegiem CAS zwiększa istotnie częstość powikłań w okresie wczesnym, wydaje się jednak, że całkowita korzyść jaką otrzymuje pacjent przewyższa znacznie ryzyko związane z procedurą. Przy tym należy podkreślić, że całkowita liczba istotnych klinicznie powikłań zarówno w grupie chorych objawowych (3,9%) jak i bezobjawowych (1,7%) w niniejszym badaniu była prawie dwukrotnie niższa niż dopuszczalna, określona w wytycznych AHA, granica (odpowiednio 6% i 3%) [47]. Nie zmienia to jednak faktu, iż w dalszym ciągu nie wiadomo jakie ryzyko zgonu/udaru niesie ze sobą istotne zwężenie tętnicy szyjnej w grupie chorych poddanych nowoczesnemu intensywnemu leczeniu farmakologicznemu. W przyszłości ma to wyjaśnić przytaczane już badanie o akronimie SPACE-2 [127].

10.2.2. Restenoza

Restenoza jest to powtórne zwężenie światła naczynia w miejscu implantacji stentu, wywołane odczynową hyperplazją neointymy [227]. Stenty stosowane w zabiegach CAS są wykonane z wytrzymałych stopów metali (niklowo-tytanowe lub kobaltowe), co pozwala na uzyskanie kompromisu pomiędzy dążeniem do jak najmniejszych rozmiarów złożonego stentu, a jego wytrzymałością i siłą radialną po rozłożeniu [228]. W większości przypadków przylegający do tętnicy stent, w ciągu kilkadziesiąt dni od CAS, zostaje pokryty nowym śródbłonkiem co zapewnia odseparowanie metalowej konstrukcji stentu od światła tętnicy i przepływającej krwi [229]. Kontakt metalu z krwią może nieść za sobą ryzyko aktywacji płytek krwi, co jak wiadomo, może skutkować obwodową zatorowością, a więc w przypadku tętnic szyjnych, udarem niedokrwiennym [230].

Z danych z literatury wiadomo, że ryzyko restenozy w stencie po zabiegu CAS wynosi 0,6-13,9% i 1,9-12,2% w ciągu odpowiednio sześciu i 18 miesięcy od CAS dla redukcji światła powyżej 50% [231-236] oraz 0,0-2,8% i 3,5-6,5% w ciągu odpowiednio sześciu i 26 miesięcy od CAS dla redukcji światła powyżej 80% [237,238]. Obserwowana w niniejszym badaniu częstość krytycznej (powyżej 80%) restenozy (3,5%) nie odbiega od wartości przedstawionych powyżej. W ponad 90% przypadków restenoza przebiega bezobjawowo, dlatego tak ważną rolę w monitorowaniu efektu odległego CAS odgrywa badanie ultrasonograficzne [239-241]. W omawianej grupie chorych objawowa restenoza wystąpiła tylko w jednym przypadku (0,15%). Jak wykazano w badaniu opartym na wewnątrznaczyniowej ultrasonografii, częstość restenozy jest tym większa im mniejsze jest minimalne pole światła stentu bezpośrednio po jego implantacji, dlatego optymalne doprężenie stentu wydaje się mieć tutaj decydujące znaczenie [242]. Zasadą tą kierowano się przy wykonywaniu zabiegów w omawianej grupie chorych, uznając rezydualne zwężenie poniżej 30% za wynik optymalny. Istnieją także inne czynniki ryzyka restenozy w stencie przytaczane przez literaturę; jednym z nich jest restenoza po chirurgicznej endarterektomii [241]. W jednym z badań, do którego włączono tylko i wyłącznie chorych z restenozą po CEA, częstość kolejnego nawrotu zwężenia w stencie wyniosła aż 43% [238]. Z tego powodu w opublikowanych niedawno wynikach 4-letniej obserwacji w badaniu CaRESS wykazano różnicę statystyczną w częstości restenozy pomiędzy grupą chorych leczonych CEA i CAS na niekorzyść tej ostatniej. Należy mieć jednak na uwadze, że w w badaniu CaRESS, aż 31% chorych poddanych CAS, zakwalifikowanych zostało do zabiegu z powodu restenozy po CEA; w grupie CEA było to tylko 1%, $p < 0,05$ [71]. Spośród 607 chorych włączonych do niniejszego badania tylko u 15 (2,5%) zabieg CAS wykonywany był z powodu restenozy po przebytej CEA, co bez wątpienia również wpłynęło na niski odsetek tego powikłania. Niski odsetek restenozy (3,5% po średnio 13 miesiącach) świadczy o dużej skuteczności i trwałości zabiegów CAS w badanej grupie.

Wśród wszystkich branych pod uwagę czynników ryzyka tylko obecność kontralateralnego istotnego zwężenia/niedrożności tętnicy szyjnej wewnętrznej miało wpływ na zwiększone ryzyko restenozy. Do tej pory brak publikacji, które potwierdzałyby tą zależność. Autorzy prac dostępnych w literaturze, dotyczących zagadnienia restenozy koncentrują się przede wszystkim na czynnikach lokalnych mogących mieć związek z ryzykiem jej wystąpienia, takich jak wcześniejsza ipsilateralna endarterektomia, radioterapia, duże rezydualne zwężenie po implantacji stentu do tętnicy szyjnej [234,242]. Obustronne zwężeniem tętnic szyjnych wskazuje na bardzo zaawansowaną postać miażdżycy, która stosunkowo od niedawna

postrzegana jest przede wszystkim jako przewlekły, układowy proces zapalny [243-245]. Wydaje się, iż stopień nasilenia odpowiedzi zapalnej ma istotne znaczenie w rozwoju hiperplazji neointymy w implantowanym stencie, wskazującej na patologiczną, nadmierną reakcję ściany tętnicy w odpowiedzi na uraz [230]. Zjawisko to może tłumaczyć związek obustronnej, zaawansowanej miażdżycy tętnic szyjnych ze zwiększonym ryzykiem restenozy w obserwacji odległej w badanej grupie chorych.

Niniejsza praca potwierdza, iż endowaskularne leczenie restenozy po CAS nie wiąże się ze zwiększeniem ryzyka powikłań okołozabiegowych. Także dostępne w literaturze dane wskazują, iż restenoza może być skutecznie i bezpiecznie leczona przy pomocy angioplastyki balonowej czy z implantacją stentu metalowego [239,246,247]. W żadnym z powyższych badań, bez względu na zastosowaną technikę zabiegu, nie obserwowano istotnych klinicznie powikłań.

Do tej pory nie ustalono w jaki sposób postępować z nawracającą, 'złośliwą' restenozą. Przenosząc doświadczenia zdobyte podczas interwencyjnego leczenia choroby wieńcowej w obu przypadkach nawracającej restenozy w badanej grupie, zdecydowano się na implantację stentu pokrywanego lekiem antymitotycznym na wysokości uprzednio implantowanego do tętnicy szyjnej stentu. Przy wyborze rodzaju stentu kierowano się wynikami dostępnych badań dotyczących zastosowania stentów pokrywanych lekiem antymitotycznym w leczeniu zwężeń tętnic wieńcowych. Zdecydowano o zastosowaniu stentu kobaltowo-chromowego pokrytego zotarolimusem, którego skuteczność i bezpieczeństwo udowodniono w badaniach ENDEAVOR I, II i III. W badaniach tych wykazano, iż ryzyko zakrzepicy w ciągu 24 miesięcy obserwacji dla tego stentu jest znikome (0,3%), a ryzyko restenozy w ciągu 12 miesięcy dopuszczalnie niskie (dla stentów implantowanych do naczyń o średnicy powyżej 2,9mm 7,0%) [248]. Wszystkie zabiegi były skuteczne, w okresie hospitalizacji jak i w obserwacji odległej nie stwierdzono u chorych nowych objawów neurologicznych. Kontrolne badanie Doppler-duplex w żadnym przypadku nie wykazało nawrotu restenozy. Należy ponadto zaznaczyć, iż we wszystkich 5 przypadkach zastosowano stenty dedykowane do tętnic wieńcowych. Do tej pory opisano tylko jeden przypadek dotyczący leczenia nawracającej restenozy w stencie implantacją stentu pokrywanego lekiem antymitotycznym. Chociaż implantacja stentu powlekanego lekiem antymitotycznym zakończyła się ostrą zakrzepicą w stencie, autorom udało się udrożnić tętnicę, bez następstw neurologicznych dla pacjenta [249]. Biorąc pod uwagę własne doświadczenia, wydaje się, iż leczenie nawracającej, 'złośliwej' restenozy metodą angioplastyki z implantacją stentu pokrywanego lekiem antymitotycznym może

okazać się rozwiązaniem bezpiecznym i skutecznym. Dostępne są już pierwsze samorozprężalne stenty pokrywane lekiem antymitotycznym, które w chwili obecnej znajdują się w fazie badań przedklinicznych. Miejmy nadzieję, iż w przyszłości znajdą one zastosowanie w leczeniu zwężeń tętnic szyjnych. [250,251].

10.2.3. Problem selekcji chorych

Jedną z metod minimalizacji częstości powikłań okołozabiegowych jest odpowiednia selekcja chorych. W cytowanym już uprzednio, randomizowanym badaniu porównującym wyniki leczenia chirurgicznej endarterektomii oraz stentowania, znanym pod akronimem SAPPHIRE, spośród wstępnie wyselekcjonowanych 747 chorych spełniających kryteria włączenia do badania, aż 406 (54,3%) pacjentów zostało zdyskwalifikowanych od CEA [74]. Z badania wyłączono ogromną liczbę chorych, u których zabieg CEA mógłby wiązać się ze zwiększonym ryzykiem okołozabiegowych powikłań. Podobne zasady selekcji chorych zastosowano uprzednio w przypadku badań NASCET i ACAS [19,45]. Na podstawie tych badań faworyzujących endarterektomię u chorych ze zwężeniami tętnic szyjnych, powstały obowiązujące do tej pory wytyczne, które w sztuczny sposób ekstrapolowano na zalecenia dotyczące stentowania tętnic szyjnych. Ogromna liczba chorych, u których stwierdzono co najmniej jeden z licznych czynników ryzyka CEA (Tabela 1, str. 18) do czasu wprowadzenia na szerszą skalę CAS była zdana na leczenie zachowawcze. Pomimo, iż chorzy wysokiego ryzyka CEA (np. z kontralateralną niedrożnością tętnicy szyjnej) stanowią potencjalnie także grupę podwyższonego ryzyka CAS, w badaniu SAPPHIRE wykazano jednoznacznie, iż stentowanie tętnic szyjnych u chorych wysokiego ryzyka CEA ma profil bezpieczeństwa nie gorszy od CEA [74].

Podjęcie decyzji o dyskwalifikacji chorego od zabiegu stanowi nie tylko problem kliniczny, ale także etyczny. Ze względu na podwyższone ryzyko powikłań, od zabiegu najczęściej dyskwalifikowani są chorzy obciążeni licznymi chorobami dodatkowymi, u których potencjalne korzyści z zabiegu mogą być znacznie wyższe niż u chorych w dobrym stanie ogólnym.

W naszym ośrodku przy zastosowaniu algorytmu 'tailored-CAS' udało się ograniczyć odsetek chorych dyskwalifikowanych od zabiegu CAS do ok. 2%. Te 2% chorych zostało zakwalifikowanych do leczenia chirurgicznego. Pomimo włączenia do badania także chorych obciążonych licznymi czynnikami ryzyka, udało się utrzymać odsetek powikłań na niskim poziomie. Być może, gdyby dodatkowo część 'ryzykownych' chorych dyskwalifikowano od CAS wyniki leczenia byłyby lepsze, ale rozwiązania takiego nie można nazwać etycznym. Jak wykazano w powyższej pracy można

wyodrębnić grupę chorych, u których konieczne jest wyjątkowo precyzyjne i rozważne oszacowanie potencjalnych korzyści z uwagi na większe ryzyko zabiegu CAS (chorzy powyżej 75 roku życia, z ciasnym zwężeniem tętnicy szyjnej). Wydaje się jednak, że zastosowanie algorytmu 'tailored-CAS' nawet w tej trudnej grupie chorych pozwala na minimalizację odsetka istotnych klinicznie powikłań, a korzyści z zabiegu przewyższają potencjalne ryzyko.

11. WNIOSKI

1.

- Częstość istotnych klinicznie powikłań CAS (zgon, udar mózgu, zawał mięśnia sercowego) w badanej grupie była niska i wyniosła 2,6%. Najgroźniejszym powikłaniem zabiegów CAS był zespół hyperperfuzji, który w dużym odsetku przypadków doprowadził do udaru krwotocznego i zgonu. Najczęstszym powikłaniem CAS były odruch wazowagalny i wazodepresyjny.
- Ostrą, jatrogeną embolizację tętnic krążenia mózgowego można w większości przypadków skutecznie leczyć interwencyjnie [udrożnienie mechaniczne i farmakologiczne (tromboliza miejscowa)].
- Czynnikiem ryzyka zgonu w obserwacji wczesnej był zaawansowany wiek chorych (>75 lat), stopień zwężenia tętnicy szyjnej przed zabiegiem oraz zastosowanie stentów otwartokomórkowych.
- Obecność objawów neurologicznych przed CAS nie miała wpływu na ryzyko zgonu, wpływała natomiast na ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego - zgonu i udaru mózgu.

2.

- Krytyczna restenoza w stencie po CAS występuje rzadko (1,4% w ciągu średnio 13 miesięcy). Restenoza może być skutecznie leczona balonoplastyką, a w przypadku nawracającej, 'złośliwej' restenozy, implantacją stentu powlekanego lekiem antymitotycznym.
- Kontralateralna niedrożność lub zwężenie tętnicy szyjnej przed CAS wiązały się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia restenozy.

3.

- Odsetek przeżyć oraz odsetek przeżyć wolnych od udaru mózgu w ciągu 5 lat obserwacji jest wysoki i wynosi odpowiednio 86,9% i 92,5%.
- Współistniejąca choroba wieńcowa, cukrzyca oraz wiek okazały się niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu w obserwacji odległej.

12. ZAŁĄCZNIK

Punkt 1. Skala NIHSS jest skalą punktową stosowaną dla celów oceny stanu neurologicznego u chorych po udarze mózgu. Skala ta ocenia:

- poziom świadomości
- wypełnianie prostych poleceń i odpowiedzi na krótkie pytania
- ruhy gałek ocznych i ubytki w polu widzenia
- porażenie nerwu twarzowego
- siłę mięśniową kończyn górnych i dolnych
- ataksję
- czucie powierzchowne i głębokie
- mowę, afazję, dyzartrię
- reakcję na bodźce zewnętrzne.

Uzyskanie w skali NIHSS 4 lub więcej punktów, klasyfikuje udar mózgu jako duży (cechującym się dużym uszkodzeniem i niepełnosprawnością oraz wpływającym negatywnie na jakość życia).

Punkt 2. Ocena stopnia nasilenia dolegliwości dławicowych wg klasyfikacji Kanadyjskiego Towarzystwa Kardiologicznego (Canadian Cardiac Society - CCS).

klasa I – codzienna aktywność nie powoduje objawów duszniczy bolesnej;

klasa II – nieznaczne ograniczenie wydolności fizycznej z powodu objawów duszniczy bolesnej (objawy występują w czasie wysiłku fizycznego, po wejściu na II piętro, przejściu powyżej 200 m szybkim krokiem po równym terenie, występują dolegliwości poranne, lub dolegliwości występują na zimnie czy na wietrze);

klasa III – istotne ograniczenie codziennej wydolności fizycznej z powodu bólów wieńcowych (spacer po równym terenie 100-200m, lub wejście na I piętro);

klasa IV – bóle wysiłkowe występują przy minimalnym wysiłku fizycznym, lub bóle spoczynkowe

Punkt 3. Nadciśnienie tętnicze rozpoznawano na podstawie przeprowadzonego wywiadu i dostępnej dokumentacji lekarskiej oraz wdrożonego wcześniej leczenia hypotensyjnego. Nowe rozpoznania nadciśnienia tętniczego ustalano zgodnie z

wytycznymi sekcji Nadciśnienia Tętniczego Europejskiego wytycznymi sekcji Nadciśnienia Tętniczego Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego ESH i ESC tj. jeżeli kilkukrotny pomiar ciśnienia tętniczego manometrem rtęciowym na lewym ramieniu w pozycji siedzącej po 5-minutowym spoczynku, wskazywał wartości ciśnienia skurczowego $>140\text{mmHg}$, i/lub wartości ciśnienia rozkurczowego $>90\text{mmHg}$ (wg metody Korotkova), a u chorych na cukrzycę $>130/80\text{mmHg}$.

Punkt 4. Hiperlipidemię u chorych nieleczonych środkami hipolipemizującymi stwierdzano, jeżeli oznaczony na czczo w surowicy cholesterol całkowity wynosił $>5,2\text{ mmol/l}$ i/lub LDL-cholesterol $>2,6\text{mmol/l}$, i/lub trójglicerydy $>2,1\text{ mmol/l}$. U chorych leczonych lekami hipolipemizującymi rozpoznanie hiperlipidemii weryfikowano w oparciu o posiadaną dokumentację chorobową i aktualne wyniki oznaczeń frakcji lipidowych.

Punkt 5. Cukrzycę rozpoznawano u chorych na podstawie kryteriów Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego tj. gdy przy obecności objawów stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo przekraczało $126\text{mg}\%$ ($7,1\text{mmol/l}$) lub przygodna glikemia była wyższa niż $200\text{mg}\%$ ($11,1\text{mmol/l}$) lub też glikemia w teście obciążenia glukozą po 2 godzinach przekraczała $200\text{mg}\%$ ($11,1\text{mmol/l}$). Przy braku objawów konieczne do postawienia rozpoznania było stwierdzenie powyższych nieprawidłowości podczas dwóch pomiarów.

Punkt 6. Nikotynizm. Za palących uznawano chorych, którzy przez okres co najmniej 10 lat czynnie palili papierosy, bez względu na aktualne kontynuowanie tego nałogu.

Punkt 7. Upośledzenie przepływu mózgowego - istotne zmniejszenie/zatrzymanie przepływu w łożysku tętniczym mózgu spowodowane obturacją tętnicy doprowadzającej (zwężenie, niedrożność, skrzeplina, dyssekcja itp.). W badaniu TCD upośledzenie przepływu mózgowego obrazuje spadek średniej prędkości przepływu w odcinku wewnątrzczaszkowym tętnicy szyjnej wewnętrznej $>30\%$ w stosunku do tętnicy kontralateralnej (TIBI 1-3) określony przy pomocy badania Doppler-duplex przezczaszkowego [102,103].

Punkt 8. Definicja zawału mięśnia sercowego zgodna ze stanowiskiem European Society of Cardiology, American College of Cardiology, American Heart Association i World Health Federation z 2000 roku [105].

W przypadku świeżego zawału mięśnia serca:

1. stwierdzenie podwyższenia stężenia (powyżej 99. centyla zakresu referencyjnego (tzw. wartość odcięcia albo wartość decyzyjna) – wartość zmienna w zależności do producenta testu; przykładowo dla troponiny waha się w granicach 0,01 µg/l do 0,08 µg/l) markerów martwicy mięśnia sercowego, zwłaszcza troponiny (patrz niżej) oraz obecność przynajmniej jednego z objawów:
 - typowe objawy niedokrwienia
 - świeże zmiany w EKG sugerujące świeży zawał (zmiany w obrębie odcinka ST, świeży blok lewej odnogi pęczka Hisa – LBBB)
 - obecność nowych, patologicznych załamków Q w EKG
 - stwierdzane w badaniach obrazowych nowe odcinkowe zaburzenia kurczliwości ściany serca lub inne wykładniki świeżej martwicy miokardium.
 - nagły zgon sercowy z zatrzymaniem akcji serca, do którego doszło przed pobraniem próbki do badania stężenia markerów martwicy mięśnia serca. Objawami sugerującymi przyczynę zawałową są typowe objawy podmiotowe występujące przed zejściem śmiertelnym, zmiany w EKG jak wyżej, stwierdzenie w badaniu sekcyjnym lub koronarograficznym świeżego zakrzepu.
2. W przypadku przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) i pierwotnie prawidłowym stężeniu markerów mięśnia serca – stwierdzenie po zabiegu obecności podwyższonego stężenia markerów powyżej 3-krotności 99. centyla zakresu referencyjnego
3. W przypadku pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) i pierwotnie prawidłowym stężeniu markerów mięśnia serca – stwierdzenie po zabiegu obecności podwyższonego stężenia markerów powyżej 5-krotności 99. centyla zakresu referencyjnego oraz powstanie świeżych zmian w EKG (LBBB, patologiczne załamki Q), lub zamknięcie przez skrzeplinę nowo wytworzonego pomostu/własnej tętnicy wieńcowej (badania angiograficzne), lub nowe upośledzenie kurczliwości ściany serca w badaniach obrazowych
4. stwierdzenie w badaniu sekcyjnym świeżego zawału mięśnia sercowego.

W przypadku przebytego zawału mięśnia serca:

1. stwierdzenie nowych, patologicznych załamków Q z obecnością lub bez obecności typowych objawów podmiotowych

2. stwierdzenie w badaniach obrazowych utraty kurczliwości ściany serca z chwilą gdy najbardziej prawdopodobną przyczyną takich zmian jest niedokrwienie
3. stwierdzenie w badaniu sekcyjnym cech przebytego zawału.

13. BIBLIOGRAFIA

1. Rosamond W., Flegal K., Friday G., et al. Heart disease and stroke statistics – 2007 update. A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007;115:e169-e171.
2. Członkowska A, Ryglewicz D. Epidemiology of cerebral stroke in Poland. *Neurol Neurochir Pol.* 1999;32:99-103.
3. Członkowska A., Ryglewicz D., Weissbein T., et al.: A prospective community-based study of stroke in Warsaw, Poland. *Stroke* 1994;25:547-551.
4. Słowik A., Turaj W., Zwolińska G.: Częstość występowania i śmiertelność z powodu udaru mózgu w Krakowskim Rejestrze Udarowym *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2007;41:291–295.
5. Ryglewicz D., Polakowska M., Lechowicz W., et al. Stroke mortality rates in Poland did not decline between 1984 and 1992. *Stroke* 1997;28:752-757.
6. Polakowska M., Sznajd J., Rywik S., i wsp. Zachorowalność i śmiertelność na udar mózgu w populacji wielkomiejskiej i rolniczej w okresie trzyletniej obserwacji. *Przegl. Lek.* 1990;47:438-443.
7. Niewada M., Skowrońska M., Ryglewicz D., et al. Acute ischemic stroke care and outcome in centers participating in the Polish National Stroke Prevention and Treatment Registry. *Stroke* 2006;37:1837-1843.
8. Sturm JW, Donnan GA, Dewey HM et al. Quality of life after stroke: the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS). *Stroke* 2004;35:2340-2345.
9. Kaste M., Fogelholm R., Rissanen A.: Economic burden of stroke and the evaluation of new therapies. *Public Health* 1998;12:103-112.
10. Helen M. Dewey, Amanda G et al. Lifetime Cost of Stroke Subtypes in Australia Findings From the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS). *Stroke.* 2003;34:2502-2507.
11. Kolominsky-Rabas L, Heuschmann P, Marschall D et al. Lifetime Cost of Ischemic Stroke in Germany: Results and National Projections From a Population-Based Stroke Registry The Erlangen Stroke Project *Stroke.* 2006;37:1179-1183.

12. Evers S, str. uijls J, Ament A et al. International Comparison of Stroke Cost Studies. *Stroke*. 2004;35:1209-1215.
13. Bogousslavsky J, Van MG, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988;19:1083–1092.
14. Foulkes MA, Wolf PA, Price TR, et al. The Stroke Data Bank: design, methods, and baseline characteristics. *Stroke* 1988;19:547–554.
15. Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, et al. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 2000;342:1693–1700.
16. Timsit SG, Sacco RL, Mohr JP, et al. Early clinical differentiation of cerebral infarction from severe atherosclerotic stenosis and cardioembolism. *Stroke* 1992;23:486–491.
17. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445–453.
18. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1998;339:1415–1425.
19. Morgenstern LB, Fox AJ, Sharpe BL, et al. The risks and benefits of carotid endarterectomy in patients with near occlusion of the carotid artery. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. *Neurology* 1997;48:911–915.
20. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 2000;284:2901–2906.
21. Whisnant JP, Matsumoto N, Elveback LR. Transient cerebral ischemic attacks in a community. Rochester, Minnesota, 1955 through 1969. *Mayo Clin Proc* 1973; 48:194–198.
22. Sandercock PA, Warlow CP, Jones LN et al. Predisposing factors for cerebral infarction: The Oxfordshire community stroke project. *BMJ* 1989;298:75–80.
23. Dennis MS, Bamford JM, Sandercock PA et al. Incidence of transient ischemic attacks in Oxfordshire, England. *Stroke* 1989;20:333–339.

24. Hankey GJ: The effect of treating people with reversible ischaemic attacks of the brain and eye on the incidence of stroke in Australia. *Aust NZ J Med* 1997;27:420–430.
25. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421–1428.
26. Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491–1502.
27. Derdeyn CP, Grubb Jr RL, Powers WJ. Cerebral hemodynamic impairment: methods of measurement and association with stroke risk. *Neurology* 1999;53:251–259.
28. De Reuck JL. Pathophysiology of carotid artery disease and related clinical syndromes. *Acta Chir Belg* 2004;104:30–34.
29. Doux J, Yun A. The link between carotid artery disease and ischemic stroke may be partially attributable to autonomic dysfunction and failure of cerebrovascular autoregulation triggered by Darwinian maladaptation of the carotid baroreceptors and chemoreceptors. *Medical Hypotheses* 2006;66:176–181.
30. Marler JR, for the NINDS Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;24:1581–1587.
31. Clark WM, Albers GW, Madden KP, et al; Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke study investigators. The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g): results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Stroke*. 2000;31:811–816.
32. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet*. 1998;352:1245–1251.
33. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995;274:1017–1025.

34. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995;333:1581–1587.
35. Clark WM, Wissman S, Albers GW, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA.* 1999;282:2019–2026.
36. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke: the PROACT II study: a randomized controlled trial: Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA.* 1999;282:2003–2011.
37. Gobin P, Starkman S, Duckwiler G, et al. MERCI 1: A Phase 1 Study of Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia. *Stroke* 2004;35;2848-2854.
38. Flint A, Duckwiler G, Budzik R, et al. Mechanical Thrombectomy of Intracranial Internal Carotid Occlusion: Pooled Results of the MERCI and Multi MERCI Part I Trials. *Stroke* 2007;38;1274-1280.
39. Wolf PA. Risk factors for stroke *Stroke* 1985;16;359-360.
40. Haheim LL, Holme I, Hjermmann I. Risk factors of stroke incidence and mortality. A 12-year follow-up of the Oslo Study *Stroke* 1993;24;1484-1489.
41. Laupacis A., Albers G., Dalen J., et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest*, 1998; 114: 579-589.
42. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management - Update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:311-337.
43. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Endarterectomy for the moderate symptomatic carotid stenosis: interim results from the MRC European Carotid Surgery Trial. *Lancet.* 1996;347:1591–1593.
44. Hobson RW, Weiss DG, Fields WS, et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1993;328:221–7.
45. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421–8.

46. Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491–502.
47. Bates ER, Babb JD, Casey DE, et al. ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN 2007 clinical expert consensus document on carotid stenting. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:126-170.
48. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Investigators: High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549–559.
49. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH: Effects of HMGcoA reductase inhibitors on stroke. *Ann Intern Med* 1998,128:89–95.
50. Amarenco P, Labreuche J, Lavallee P, Touboul P-J: Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902–2909.
51. Abbott A.L, Donnan1 G.A. Does the 'High Risk' Patient with asymptomatic carotid stenosis really exist? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;35:524-533.
52. Naylor AR, Bell P. Treatment of Asymptomatic Carotid Disease with Stenting: Con. *Semin Vasc Surg* 2008;21:100-107.
53. Mathias K, Mittermayer C, Ensinger H. Perkutane katheterdilatation von karotisstenosen. *Rofo Fortschr Geb Roentgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1980; 133:258-261.
54. Diethrich EB, Ndiaye M, Reid DB. Stenting in the carotid artery: initial experience in 110 patients. *J Endovasc Surg* 1996;3:42–62.
55. Marks MP, Dake MD, Steinberg GK, Norbash AM, Lane B. Stent placement for arterial and venous cerebrovascular disease: preliminary experience. *Radiology* 1994;191:441– 446.
56. Roubin GS, New G, Iyer SS, et al. Immediate and late clinical outcomes of carotid artery stenting in patients with symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis: a 5-year prospective analysis. *Circulation* 2001;103:532–7.
57. Al-Mubarak N, Roubin GS, Vitek J, Iyer SS, New G, Leon MB. Effect of the distal balloon protection system on microembolization during carotid stenting. *Circulation* 2001;104:1999–2002.

58. Wholey MH, Al-Mubarak N. Updated review of the global carotid artery stent registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;60:259–266.
59. Zahn R, Mark B, Niedermaier N, et al. Embolic protection devices for carotid artery stenting better results than stenting without protection? *Eur Heart J* 2004;25:1550–1558.
60. Reimers B, Schuler M, Castriota F, et al. Routine use of cerebral protection during carotid artery stenting: results of a multicenter registry of 753 patients. *Am J Med* 2004;15:217–222.
61. Garg N, Karagiorgos N, Pisimisis GT, et al. Cerebral Protection Devices Reduce Periprocedural Strokes During Carotid Angioplasty and Stenting: A Systematic Review of the Current Literature. *J Endovasc Ther.* 2009;16:412-428.
62. Sprouse II R, Peeters P, Bosiers M. The capture of visible debris by distal cerebral protection filters during carotid artery stenting: Is it predictable? *J Vasc Surg* 2005;41:950-955.
63. Theiss W, et al. Pro-CAS: a prospective registry of carotid angioplasty and stenting. *Stroke* 2004;35:2134–2139.
64. Eskandari MK, Najjar SF, Matsumura JS, et al. Technical limitations of carotid filter embolic protection devices. *Ann Vasc Surg.* 2007;21:403-407.
65. Ringleb PA, Allenberg JR, Bruckmann H, et al. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368:1215–1216.
66. Fiehler J, Jansen O, Berger J et al. Differences in complication rates among the centres in the SPACE study. *Neuroradiology* 2008;50:1049–1053.
67. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B. Carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection: clinical alert from the Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients With Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial. *Stroke* 2004;35:e18–e20.
68. EVA-3S. Endarterectomy versus angioplasty in patients with severe symptomatic carotid stenosis. *N Engl J Med* 2007; 355:1660-1671.
69. Beckett D, Gaines P. Lessons from EVA-3S and SPACE *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008;31:5–7.

70. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2010;363:11-23.
71. Zarins CK, White RA, Diethrich EB, et al. Carotid Revascularization Using Endarterectomy or Stenting Systems (CaRESS): 4-Year Outcomes. *J Endovasc Ther* 2009;16:397-409.
72. Roffi M, Yadav JS. Carotid stenting. *Circulation* 2006;114:e1-e4.
73. Kern R, Ringleb PA, Hacke W et al. Stenting for carotid artery stenosis. *Nature Clin Pract Neurol* 2007;4:212-220.
74. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351:1493-1501.
75. Safian RD, Bresnahan JF, Jaff MR et al. Protected carotid stenting in high-risk patients with severe carotid artery stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2384-2389.
76. Gray WA, Hopkins LN, Yadav S et al. Protected carotid stenting in high-surgical-risk patients: the ARChER results. *J Vasc Surg* 2006;44:258-268.
77. Gray WA, Yadav JS, Verta P et al. The CAPTURE registry: results of carotid stenting with embolic protection in the post approval setting. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69:341-348.
78. Reimers B, Sievert H, Schuler GC et al. Proximal endovascular flow blockage for cerebral protection during carotid artery stenting: results from a prospective multicenter registry. *J Endovasc Ther*. 2005;12:156-165.
79. Lin PH, Bush RL, Peden EK et al. Carotid artery stenting with neuroprotection: assessing the learning curve and treatment outcome. *Am J Surg*. 2005;190:850-857.
80. Verzini F, Cao P, De Rango P et al. Appropriateness of learning curve for carotid artery stenting: An analysis of periprocedural complications. *J Vasc Surg* 2006;44:1205-1212.
81. Hobson RW, Howard VJ, Roubin GS, et al. Carotid artery stenting is associated with increased complications in octogenarians: 30-day stroke and death rates in the CREST lead-in phase. *J Vasc Surg* 2004;40:1106-1111.
82. Kastrup A, Groschel K, Schulz JB, et al. Clinical predictors of transient ischemic attack, stroke, or death within 30 days of carotid angioplasty and stenting. *Stroke* 2005;36:787-791.

83. Lin SC, Trocciola SM, Rhee J et al. Analysis of anatomic factors and age in patients undergoing carotid angioplasty and stenting. *Ann Vasc Surg*. 2005;19:798-804.
84. Kastrup A, Gröschel K, Schnaudigel S et al. Target lesion ulceration and arch calcification are associated with increased incidence of carotid stenting-associated ischemic lesions in octogenarians. *J Vasc Surg* 2008;47:88-95.
85. Grogan JK, Sahaalan WE, Cheng H, et al. B-mode ultrasonographic characterization of carotid atherosclerotic plaques in symptomatic and asymptomatic patients. *J Vasc Surg* 2005;42:435-441.
86. Imparato AM, Riles TS, Mintzer R, et al. The importance of hemorrhage in the relationship between gross morphologic characteristics and cerebral symptoms in 376 carotid plaques. *Ann Surg* 1983;197:195-203.
87. Verhoeven B, Hellings WE, Moll FL, et al. Carotid atherosclerotic plaques in patients with transient ischemic attacks and stroke have unstable characteristics compared with plaques in asymptomatic and amaurosis fugax patients. *J Vasc Surg* 2005;42:1075-1081.
88. Lanzer P, Weser R, Prettin C. Carotid-artery stenting in a high-risk patient population. *Clin Res Cardiol* 2006;95:4–12.
89. Rhee-Moore S, DeRubertis B, Lam R. Periprocedural complication rates are equivalent between symptomatic and asymptomatic patients undergoing carotid angioplasty and stenting. *Ann Vasc Surg* 2008;22:233-237.
90. Sayeed S, Stanziale SF, Wholey MH, et al. Angiographic lesion characteristics can predict adverse outcomes after carotid artery stenting. *J Vasc Surg*. 2008;47:81-87.
91. Krapf H, Nagele T, Kastrup A, et al. Risk factors for periprocedural complications in carotid artery stenting without filter protection: a serial diffusion-weighted MRI study. *J Neurol*. 2006;253:364–371.
92. Mathur A, Roubin GS, Iyer SS, et al. Predictors of stroke complicating carotid artery stenting. *Circulation*. 1998;97:1239–1245.
93. Biasi GM, Froio A, Diethrich EB, et al. Carotid plaque echolucency increases the risk of stroke in carotid stenting: the Imaging in Carotid Angioplasty and Risk of Stroke (ICAROS) study. *Circulation*. 2004;110:756-762.

94. Powell R, Alessi C, Nolan B et al. Comparison of embolization protection devicespecific technical difficulties during carotid artery stenting. *J Vasc Surg* 2006;44:56-61.
95. Patrick LW et al. Registry Study to Evaluate the Neuroshield Bare Wire Cerebral Protection System and X-Act Stent in Patients at High Risk for Carotid Endarterectomy. <http://www.fda.gov/cdrh/mda/docs/p040038.html>.
96. Bosiers M, de Donato G, Deloose K et al. Does free cell area influence the outcome in carotid artery stenting? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:135-141.
97. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329–1339.
98. Kablak-Ziembicka A, Tracz W, Przewłocki T et al. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. *Heart* 2004;90:1286-1290.
99. Pieniazek P, Musialek P, Kablak-Ziembicka et al. Carotid artery stenting with patient- and lesion-tailored selection of the neuroprotection system and stent type: early and 5-year results from a prospective academic registry of 535 consecutive procedures (TARGET-CAS). *J Endovasc Ther.* 2008;15:249-262.
100. Lyden PD, Lu M, Levine SR et al. A modified National Institutes of Health Stroke Scale for use in stroke clinical trials: preliminary reliability and validity. *Stroke* 2001;32:1310-1317.
101. Kablak-Ziembicka A, Przewłocki T, Pieniazek P et al. Assessment of flow changes in the circle of Willis after stenting for severe internal carotid artery stenosis. *J Endovasc Ther.* 2006;13:205-213.
102. Bluth E, Wetzner M, Stavros AT et al. Carotid duplex sonography: A multicenter recommendation for standardized imaging and Doppler criteria. *RadioGraphics* 1988;8:487-506.
103. Jakubowski W.: Standardy badań USG Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego. MAK Med., Gdańsk, 1998.
104. van der Laarse A , Bax JJ, van der Wall EE. Characterization of carotid plaques with a new CT technique. *Int J Cardiovasc Imaging* 2008;24:761–762.
105. Alexandrov AV, Bladin CF, Norris JW. Intracranial blood flow velocities in acute ischemic stroke. *Stroke* 1994;25:1378-1383.

106. Demchuk AM, Burgin WS, Christou I, et al. Thrombolysis in Brain Ischemia (TIBI) TCD flow grades predict clinical severity, early recovery and mortality in intravenous t-PA treated patients. *Stroke*. 2001;32:89–93.
107. Faught WE, Mattos MA, van Bemmelen PS, et al. Color-flow duplex scanning of carotid arteries: new velocity criteria based on receiver operator characteristic analysis for threshold stenoses used in the symptomatic and asymptomatic carotid trials. *J Vasc Surg* 1994;19:818–827.
108. Myocardial infarction redefined - a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. *European Heart Journal*, 2000;21:1502-1513.
109. Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, et al. Trial design and reporting standards for intraarterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 2003;34:109–137.
110. Gosman-Hedström G, Claesson L, Blomstrand C. Consequences of severity at stroke onset for health-related quality of life (HRQL) and informal care: A 1-year follow-up in elderly stroke survivors. *Arch Gerontol Geriatr*. 2008;47:79-91.
111. Przewłocki T, Pieniążek P, Kabłak-Ziembicka A et al. Subarachnoid hemorrhage after carotid artery stenting. *J Vasc Surg* 2007;45:1072-1075.
112. Pomposelli FB, Lamparello PJ, Riles TS, et al. Intracranial hemorrhage after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 1988;7:248-55.
113. McFarlane R, Moskowitz MA, Sakas DE, et al. The role of neuroeffector mechanisms in cerebral hyperperfusion syndromes. *J Neurosurg* 1991;75:845-855.
114. Rabe K, Sugita J, Godel H et al. Flow-Reversal Device for Cerebral Protection During Carotid Artery Stenting—Acute and Long-Term Results *J Interven Cardiol* 2006;19:55–62.
115. Iyer S, White C, LN Hopkins et al. Carotid Artery Revascularization in High-Surgical-Risk Patients Using the Carotid WALLSTENT and FilterWire EX/EZ. 1-Year Outcomes in the BEACH Pivotal Group. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:427–434.

116. Setacci C, Chisci E, de Donato G et al. Carotid artery stenting in a single center: are six years of experience enough to achieve the standard of care? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;34: 655-e662.
117. Gray WH. The ARChR trials: one year results. *AHA Scientific Sessions* March 7, 2004.
118. Kulik T, Kusano Y, Aronhime S, et al. Regulation of cerebral vasculature in normal and ischemic brain. *Neuropharmacology* 2008;55:281–288.
119. van Mook WN, Rennenberg RJ, Schurink GW, et al: Cerebral hyperperfusion syndrome. *Lancet Neurol* 2005;4:877–888.
120. Meyers PM, Phatouros CC, Higashida RT. Hyperperfusion syndrome after intracranial angioplasty and stent placement. *Stroke*. 2006;37:2210-2211.
121. Engelhardt M, Pfadenhauer K, Zentner J et al. Impaired cerebral autoregulation in asymptomatic patients with carotid artery stenosis: comparison of acetazolamide-SPECT and transcranial CO(2)-dopplersonography. *Zentralbl Chir*. 2004;129:178-182.
122. Mathur A, Roubin GS, Iyer SS, et al. Predictors of stroke complicating carotid artery stenting. *Circulation*. 1998;97:1239-1245.
123. Gray WA, Yadav JS, Verta P, et al. The CAPTURE registry: predictors of outcomes in carotid artery stenting with embolic protection for high surgical risk patients in the early post-approval setting. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;70:1025-1033.
124. Czosnyka M, Balestreri M, Steiner L et al. Age, intracranial pressure, autoregulation, and outcome after brain trauma. *J Neurosurg*. 2005;102:450-454.
125. Theiss W, Hermanek P, Mathias K et al. Predictors of death and stroke after carotid angioplasty and stenting: a subgroup analysis of the Pro-CAS data. *Stroke*. 2008;39:2325-2330.
126. Saloheimo P, Juvela S, Hillbom M. Use of aspirin, epistaxis, and untreated hypertension as risk factors for primary intracerebral hemorrhage in middle-aged and elderly people. *Stroke*. 2001;32:399-404.
127. Reiff T, Stingele R, Eckstein HH, et al. Stent-protected angioplasty in asymptomatic carotid artery stenosis vs. endarterectomy: SPACE2 - a three-arm randomised-controlled clinical trial. *Int J Stroke*. 2009;4:294-299.

128. Bozzao L, Fantozzi LM, Bastianello S et al. Ischaemic supratentorial stroke: angiographic findings in patients examined in the very early phase. *J Neurol.* 1989;236:340-342.
129. del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol* 1992;32:78–86.
130. Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick TA, et al. Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy for acute ischemic stroke: emergency management of stroke (EMS) bridging trial. *Stroke* 1999;30:2598–2605.
131. Slivka A, Christoforidis G, Bourekas E et al. Clinical and imaging outcomes after stroke with normal angiograms. *Am J Neuroradiol* 2005;26:242–245.
132. Shah Q, Memon M, Vazquez G et al. Clinical and radiological outcomes of acute ischemic stroke patients without angiographic occlusion on digital subtraction angiogram. A pooled analysis of case series. *Neuroradiology.* 2008;50:963-968.
133. Müller-Hülsbeck S, Schäfer PJ, Charalambous N, et al. Comparison of carotid stents: an in-vitro experiment focusing on stent design. *J Endovasc Ther.* 2009;16:168-177.
134. Jansen O, Fiehler J, Hartmann M, et al. Protection or nonprotection in carotid stent angioplasty: the influence of interventional techniques on outcome data from the SPACE Trial. *Stroke.* 2009;40:841-846.
135. Cremonesi A, Rubino P, Grattoni C, et al. Multicenter experience with a new "hybrid" carotid stent. *J Endovasc Ther.* 2008;15:186-192.
136. Clair D. Carotid stenting: new devices on the horizon and beyond. *Semin Vasc Surg* 2008;21:88-94.
137. Willinsky R, Taylor S, terBrugge K et al. Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature. *Radiology* 2003;227:522–528.
138. Dion J, Gates P, Fox A et al. Clinical events following neuroangiography: a prospective study. *Stroke* 1987;18:997–1004.
139. Earnest F, Forbes G, Sandok BA, et al. Complications of cerebral angiography: prospective assessment of risk. *Am J Roentgenol* 1984; 42:247–253.
140. Eisenberg R, Bank W, Hedgcock M. Neurologic complications of angiography in patients with critical stenosis of the carotid artery. *Neurology* 1980;30:892–895.

141. Faught E, Trader S, Hanna G. Cerebral complications of angiography for transient ischemia and stroke: prediction of risk. *Neurology* 1979;29:4–15.
142. Heiserman J, Dean B, Hodak J, et al. Neurologic complications of cerebral angiography. *Am J Neuroradiol* 1994;15:1401–1407.
143. EVA-3S Investigators. Carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection: clinical alert from the endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis (EVA-3S) Trial. *Stroke*. 2004;35:e18-e20.
144. Terumasa K, Nobuyuki S, Hidemitsu A et al. Stent-in-stenting for the plaque protrusion after stent deployments. *Surg Cereb Stroke*. 2004;32:107-111.
145. Aikawa H, Kodama T, Nii K et al. Intraprocedural plaque protrusion resulting in cerebral embolism during carotid angioplasty with stenting. *Radiat Med*. 2008;26:318-323.
146. Hayashi K, Kitagawa N, Morikawa M et al. Case of internal carotid artery stenosis complicated with shower embolism during filter-protected carotid artery stenting. *Brain Nerve*. 2009;61:83-87.
147. Hammer FD, Lacroix V, Duprez T, et al. Cerebral microembolization after protected carotid artery stenting in surgical high-risk patients: results of a 2-year prospective study. *J Vasc Surg* 2005;42:847-853.
148. Tu JV, Wang H, Bowyer B, et al. Risk factors for death of stroke after carotid endarterectomy. *Stroke* 2003;34:2568-2575.
149. Halm EA, Hannan EL, Rojas M, et al. Clinical and operative predictors of outcomes of carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2005;42:420-428.
150. Riles TS, Imparato AM, Jacobowitz GR, et al. The cause of perioperative stroke after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 1994;19:206-216.
151. Sidawy AN, Zwolak RM, White RA, Risk-adjusted 30-day outcomes of carotid stenting and endarterectomy: Results from the SVS Vascular Registry. *J Vasc Surg* 2009;49:71-79.
152. Bosiers M, De Donato G, Deloose K et al. Are there predictive risk factors for complications after carotid artery stenting? *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2007;48:125-130.

153. Jacobowitz GR, Rockman CB, Lamparello PJ, et al. Causes of perioperative stroke after carotid endarterectomy: special considerations in symptomatic patients. *Ann Vasc Surg* 2001;15:19-24.
154. Rockman CB, Cappadona C, Riles TS, et al. Causes of the increased stroke rate after carotid endarterectomy in patients with previous strokes. *Ann Vasc Surg* 1997;11:28-34.
155. Mas JL. et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med*. 2006;355:218-224.
156. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1542–1548.
157. McCullough PA, Sandberg KA. Epidemiology of contrast-induced nephropathy. *Rev Cardiovasc Med*. 2003. pp. S3–S9.
158. Gossetti B, Gattuso R, Irace L et al. Embolism to the brain during carotid stenting and surgery. *Acta Chir Belg* 2007;107:151–154.
159. Setacci C, de Donato G, Chisci E et al. Deferred urgency carotid artery stenting in symptomatic patients: clinical lessons and biomarker patterns from a prospective registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;35:644-651.
160. Grunwald IQ, Supprian T, Politi M et al. Cognitive changes after carotid artery stenting. *Neuroradiol* 2006;48:319–323.
161. Moftakhar R, Turk AS, Niemann DB et al. Effects of carotid or vertebrobasilar stent placement on cerebral perfusion and cognition. *Am J Neuroradiol* 2005;26:1772–1780.
162. De Rango P, Caso V, Leys D, et al. The role of carotid artery stenting and carotid endarterectomy in cognitive performance: a systematic review. *Stroke*. 2008;39:3116-3127.
163. Higashida RT, Furlan AJ. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 2003;34:e109-e137.
164. Kuether TA, Nesbit GM, Barnwell SL. Mechanical thrombolysis of acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2002;11:162-1173.
165. Coutts SB, Hill MO, Hu WY. Hyperperfusion syndrome: toward a stricter definition. *Neurosurgery*. 2003;53:1053-1058.

166. Sfyroeras G, Karkos C, Arsos G et al. Cerebral Hyperperfusion After Carotid Stenting: A Transcranial Doppler and SPECT Study. *Vasc Endovascular Surg* 2008;1;1-7.
167. Morrish W, Grahovac S, Douen A, et al. Intracranial hemorrhage after stenting and angioplasty of extracranial carotid stenosis. *Am J Neuroradiol.* 2000;21:1911-1916.
168. Ascher E, Markevich N, Schutzer RW et al. Cerebral hyperperfusion syndrome after carotid endarterectomy: predictive factors and hemodynamic changes. *J Vasc Surg.* 2003;37:769-777.
169. Markus H, Cullinane M. Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain.* 2001;124:457-467.
170. Gur A, Bova I, Bornstein N. Is impaired cerebral vasomotor reactivity a predictive factor of stroke in asymptomatic patients? *Stroke.* 1996;27:2188-2190.
171. Silvestrini M, Troisi E, Matteis M et al. Transcranial Doppler assessment of cerebrovascular reactivity in symptomatic and asymptomatic severe carotid stenosis. *Stroke.* 1996;27:1970-1973.
172. Chaturvedi S, Fessler R. Angioplasty and stenting for stroke prevention: good questions that need answers. *Neurology.* 2002;59:664-668.
173. Henderson RD, Phan TG, Piepgras DG et al. Mechanisms of intracerebral hemorrhage after carotid endarterectomy. *J Neurosurg.* 2001;95:964-969.
174. McCabe DJ, Brown MM, Clifton A. Fatal cerebral reperfusion hemorrhage after carotid stenting. *Stroke.* 1999;30:2483-2486.
175. Reigel MM, Hollier LH, Sundt TM Jr et al. Cerebral hyperperfusion syndrome: a cause of neurologic dysfunction after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 1987;5:628-634.
176. Schroeder T, Sillesen H, Sorensen O et al. Cerebral hyperperfusion following carotid endarterectomy. *J Neurosurg* 1987;66:824–829.
177. Sundt TM Jr., Sharbrough FW, Piepgras DG et al. Correlation of cerebral blood flow and electroencephalographic changes during carotid endarterectomy: with results of surgery and hemodynamics of cerebral ischemia. *Mayo Clin Proc* 1981;56:533–543.

178. Morrish W, Grahovac S, Douen A, et al. Intracranial hemorrhage after stenting and angioplasty of extracranial carotid stenosis. *Am J Neuroradiol.* 2000;21:1911-1916.
179. Piepgras DG, Morgan MK, Sundt TM Jr. et al. Intracerebral hemorrhage after carotid endarterectomy. *J Neurosurg* 1988;68:532–536.
180. Ouriel K, Shortell CK, Illig KA et al. Intracerebral hemorrhage after carotid endarterectomy: incidence, contribution to neurologic morbidity, and predictive factors. *J Vasc Surg* 1999;29:82–87.
181. Abou-Chebl A, Reginelli J, Bajzer CT, et al. Intensive treatment of hypertension decreases the risk of hyperperfusion and intracerebral hemorrhage following carotid artery stenting. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69:690–696.
182. Abou-Chebl A, Yadav JS, Reginelli JP, et al. Intracranial hemorrhage and hyperperfusion syndrome following carotid artery stenting: risk factors, prevention, and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1596–1601.
183. Abou-Chebl A, Yadav J, Reginelli J et al. Intracranial hemorrhage and hyperperfusion syndrome following carotid artery stenting. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1596-1601.
184. Solomon RA, Loftus CM, Qucac DO, et al. Incidence and etiology of intracerebral hemorrhage following carotid endarterectomy. *J Neurosurg* 1986;64:29–34.
185. Boyce JR, Peters GE. Complete vasomotor collapse; An unusual manifestation of the carotid sinus reflex. *Anesthesiology* 2003;98:1285–1287.
186. Sanders JS, Ferguson DW. Diastolic pressure determines autonomic responses to pressure perturbations in humans. *J Appl Physiol* 1989;66:800–807.
187. Dangas G, Laird JR Jr, Satler LF, et al. Postprocedural hypotension after carotid artery stent placement: predictors and short- and long-term clinical outcomes. *Radiology* 2000;215:677–683.
188. Gupta R, Abou-Chebl A, Bajzer CT, et al. Rate, predictors, and consequences of hemodynamic depression after carotid artery stenting. *J Am Coll Cardiol* 2006;1538–1543.
189. Leisch F, Kerschner K, Hofmann R, et al. Carotid sinus reactions during carotid artery stenting: predictors, incidence, and influence on clinical outcome. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;58:516–523.

190. Mendelsohn FO, Weissman NJ, Lederman RJ, et al. Acute hemodynamic changes during carotid artery stenting. *Am J Cardiol* 1998;82:1077–1081.
191. Kosinski D, Grubb B, Temesey-Armos P. Pathophysiological aspects of neurocardiogenic syncope: current concepts and new perspectives. *PACE* 1995;18: 716–724.
192. Benditt DG. Neurally mediated syncopal syndromes: pathophysiological concepts and clinical evaluation. *PACE* 1997; 20:572–584.
193. Chio FL, Liu M, Khan M, et al. Effectiveness of elective stenting of common carotid artery lesions in preventing stroke. *Am J Cardiol* 2003;92:1135–1137.
194. Kasirajan K, Matteson B, Marek J, et al. Comparison of nonneurological events in high risk patients treated by carotid angioplasty versus endarterectomy. *Am J Surg* 2003;185:310–314.
195. Lavoie P, Rutledge J, Dawoud MA et al. Predictors and timing of hypotension and bradycardia after carotid artery stenting *Am J Neuroradiol* 2008;29:1942–1947.
196. Nandalur MR, Cooper HC, Satler LF et al. Vasopressor use in the critical care unit for treatment of persistent post-carotid artery stent induced hypotension. *Neurocrit Care* 2007;7:232–237.
197. Trocciola S, Chaer R, Lin S et al. Analysis of parameters associated with hypotension requiring vasopressor support after carotid angioplasty and stenting. *J Vasc Surg* 2006;43:714-720.
198. Van Lieshout JJ, Wieling W, Karemaker JM. Neural circulatory control in vasovagal syncope. *PACE* 1997;20:753–763.
199. Lin P, Zhou W, Koungias P et al. Factors associated with hypotension and bradycardia after carotid angioplasty and stenting *J Vasc Surg* 2007;46:846-854.
200. Mlekusch W, Schillinger M, Sabeti S et al. Hypotension and bradycardia after elective carotid stenting: frequency and risk factors. *J Endovasc Ther.* 2003;10:851-859.
201. Lavoie P, Rutledge J, Dawoud MA et al. Predictors and timing of hypotension and bradycardia after carotid artery stenting. *Am J Neuroradiol.* 2008;29:1942-1947.
202. Cloft H et al, Arterial Dissections Complicating Cerebral Angiography and Cerebrovascular Interventions, *Am J Neuroradiol* 2000;21:541–545.

203. Biousse V et al. Time course of symptoms in extracranial carotid artery dissections. *Stroke* 1995;26:235–239.
204. Bosiers M. Carotid stenting step by step. 6th International Course on Carotid Angioplasty and Other Cerebrovascular Interventions, Frankfurt, Germany 2006
205. Menon R, Kerry S, Norris JW et al. Treatment of cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79;1122-1127.
206. Joo JY, Ahn JY, Chung YS, et al. Treatment of intra- and extracranial arterial dissections using stents and embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005;28:595–602.
207. Albuquerque FC, Han PP, Spetzler RF, et al. Carotid dissection: technical factors affecting endovascular therapy. *Can J Neurol Sci* 2002;29:54–60.
208. Cohen JE, Ben-Hur T, Gomori JM, et al. Stent-assisted arterial reconstruction of traumatic extracranial carotid dissections. *Neurol Res* 2005;27(Suppl 1):S73–78.
209. Liu AY, Paulsen RD, Marcellus ML, et al. Long-term outcomes after carotid stent placement treatment of carotid artery dissection. *Neurosurgery* 1999;45:1368–1373.
210. Zaidat OO, Alexander MJ, Suarez JI, et al. Early carotid artery stenting and angioplasty in patients with acute ischemic stroke. *Neurosurgery* 2004;55:1237–1242.
211. Schulze S, Donas K, Pitoulis G et al. Endovascular treatment of iatrogenic and traumatic carotid artery dissection. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008;31:870–874.
212. Schillinger M, Gschwendtner M, Reimers B, et al. Does carotid stent cell design matter? *Stroke*. 2008;39:905-909.
213. Taha MM, Sakaida H, Asakura F. Access site complications with carotid angioplasty and stenting. *Surg Neurol*. 2007;68:431-437.
214. Byrne J, Spence MS, Fretz E et al. Body mass index, periprocedural bleeding, and outcome following percutaneous coronary intervention (from the British Columbia Cardiac Registry). *Am J Cardiol*. 2009;15:507-511.

215. Aksoy M, Becquemin JP, Desgranges P et al. The safety and efficacy of angioseal in therapeutic endovascular interventions. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006;32:90-93.
216. Abando A, Hood D, Weaver F et al. The use of the Angioseal device for femoral artery closure. *J Vasc Surg.* 2004;40:287-290.
217. Veasey RA, Large JK, Silberbauer J et al. A randomised controlled trial comparing StarClose and AngioSeal vascular closure devices in a district general hospital - the SCOAST study. *J Clin Pract.* 2008;62:912-918.
218. Kälsch HI, Eggebrecht H, Mayringer S et al. Randomized comparison of effects of suture-based and collagen-based vascular closure devices on post-procedural leg perfusion. *Clin Res Cardiol.* 2008;97:43-48.
219. Ederle J, Bonati LH, Dobson J et al. Endovascular treatment with angioplasty or stenting versus endarterectomy in patients with carotid artery stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol.* 2009;8:898-907.
220. Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T et al. Carotid endarterectomy - an evidence-based review: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2005;65:794-801.
221. Simonetti G, Gandini R, Versaci F et al. Carotid artery stenting: a single-centre experience with up to 8 years' follow-up. *Eur Radiol.* 2009;19:982-989.
222. Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol.* 1976;38:46-51.
223. Hoerger TJ, Zhang P, Segel JE, et al. Improvements in risk factor control among persons with diabetes in the United States: ence and implications for remaining life expectancy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;86:225-232.
224. Lutgers HL, Gerrits EG, Sluiter WJ, et al. Life expectancy in a large cohort of type 2 diabetes patients treated in primary care (ZODIAC-10). *PLoS One* 2009;28:4e6817.
225. Simon Capewell, Martin O'Flaherty. What explains declining coronary mortality? Lessons and warnings. *Heart* 2008;94:1105-1108.
226. Rodriguez-Granillo GA, Garcia-Garcia HM, Valgimigli M, et al. Global characterization of coronary plaque rupture phenotype Rusing three-vessel

- intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Eur Heart J* 2006;27:1921–1927.
227. de Borst GJ, Ackerstaff RG, Mauser HW et al. Operative management of carotid artery in-stent restenosis: first experiences and duplex follow-up. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003;26:137-40.
228. Mukherjee D, Kalahasti V, Bhatt D, et al. Self-expanding stents for carotid interventions: Comparison of nitinol versus stainless steel stents. *J Invas Cardiol* 2001;13:732–735.
229. Verheye S, Salame MY, Robinson KA et al. Short- and long-term histopathologic evaluation of stenting using a self-expanding nitinol stent in pig carotid and iliac arteries. *Catheter Cardiovasc Interv.* 1999;48:316-323.
230. Willfort-Ehringer A, Ahmadi R, Gschwandtner ME et al. Healing of carotid stents: a prospective duplex ultrasound study. *J Endovasc Ther.* 2003;10:636-642.
231. Henry M, Henry I, Klonaris C et al. Benefits of cerebral protection during carotid stenting with the PercuSurge GuardWire system: midterm results. *J Endovasc Ther.* 2002;9:1–13.
232. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W et al. Acute-phase response after stent implantation in the carotid artery: association with 6-month in-stent restenosis. *Radiology.* 2003;227:516–521.
233. Powell RJ, Schermerhorn M, Nolan B et al. Early results of carotid stent placement for treatment of extracranial carotid bifurcation occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2004;39:1193–1199.
234. Chakhtoura EY, Hobson RW, Goldstein J et al. In-stent restenosis after carotid angioplasty-stenting: incidence and management. *J Vasc Surg.* 2001;33:220–225.
235. Gupta A, Bhatia A, Ahuja A et al. Carotid stenting in patients older than 65 years with inoperable carotid artery disease: a single-center experience. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2000;50:1– 8.
236. Andresen R, Roth M, Brinckmann W. Outpatient primary stent angioplasty in symptomatic internal carotid artery stenoses. *Zentralbl Chir.* 2003;128:703–708.
237. Gable DR, Bergamini T, Garrett WV et al. Intermediate follow-up of carotid artery stent placement. *Am J Surg.* 2003;185:183–187.

238. Bowser AN, Bandyk DF, Evans A et al. Outcome of carotid stent-assisted angioplasty versus open surgical repair of recurrent carotid stenosis. *J Vasc Surg*. 2003;38:432– 438.
239. Chakhtoura EY, Hobson RW, Godstein J et al. In-stent restenosis after carotid angioplasty-stenting: incidence and management. *J Vasc Surg* 2001;33:220-225.
240. Lal BK, Hobson RW, Goldstein J et al. In-stent recurrent stenosis after carotid artery stenting: life table analysis and clinical relevance. *J Vasc Surg* 2003;38:1162-1169.
241. Zhou W, Lin PH, Bush RL et al. Management of in-sent restenosis after carotid artery stenting in high-risk patients. *J Vasc Surg* 2006;43:305-312.
242. Clark D, Lessio S, O'Donoghue M et al. Mechanisms and predictors of carotid artery stent restenosis; A serial intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2390–2396.
243. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868-874.
244. Vidakovic R, Schouten O, Kuiper R, et al. The prevalence of polyvascular disease in patients referred for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38:435-440.
245. Paraskevas KI, Mikhailidis DP, Liapis CD. Internal carotid artery occlusion: association with atherosclerotic disease in other arterial beds and vascular risk factors. *Angiology*. 2007;58:329-335.
246. Lal BK, Kaperonis EA, Cuadra S et al. Patterns of in-stent restenosis after carotid artery stenting: Classification and implications for longterm outcome. *J Vasc Surg* 2007;46:833-840.
247. Levy EI, Hanel HA, Lau T, Koebbe CJ, Levy N, Padalino DJ, et al. Frequency and management of recurrent stenosis after carotid artery stent implantation. *J Neurosurg* 2005;102:29-37.
248. Gershlick A, Kandzari DE, Leon MB et al. Zotarolimus-Eluting Stents in patients with native coronary artery disease: clinical and angiographic outcomes in 1,317 patients. *Am J Cardiol* 2007;100:45M–55M.
249. Iancu A, Lazar A. Carotid artery in-stent restenosis in a patient with contralateral total occlusion, resolved with drug-eluting stenting. *J Invasive Cardiol*. 2007;19:275-279.

250. Sato S, Nakayama Y, Matsuhashi T et al. Evaluation of self-expandable, FK506-coated, covered stents in canine animal model. *Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2009 Mar 11.
251. Nagai N, Nakayama Y, Nishi S et al. Development of novel covered stents using salmon collagen. *J Artif Organs*. 2009;12:61-66.

14. STRESZCZENIE

WSTĘP

Udar mózgu jest trzecią co do częstości przyczyną śmierci i główną przyczyną trwałego kalectwa u osób po 40 roku życia. Każdego roku w naszym kraju rejestruje się około 60 000 nowych zachorowań na udar. Ok. 20% wszystkich udarów mózgu jest związanych ze zmianami miażdżycowymi w zakresie tętnic dogłowych. W ramach pierwotnej i wtórnej profilaktyki udaru mózgu zaleca się wyeliminowanie modyfikowalnych czynników ryzyka poprzez zmianę stylu życia, dietę, zaprzestanie palenia tytoniu oraz optymalną farmakoterapię nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii i migotania przedsionków. Poza profilaktyką farmakologiczną i behawioralną udaru mózgu, u chorych ze zwężeniami tętnic szyjnych dostępne są obecnie metody zabiegowe takie jak chirurgiczna endarterektomia (CEA) oraz przezskórna angioplastyka tętnicy szyjnej z implantacją stentu (CAS). Wg standardów American Heart Association CEA jest metodą preferowaną w leczeniu chorych objawowych ze zwężeniem tętnicy szyjnej >50% oraz u chorych bezobjawowych ze zwężeniem tętnicy szyjnej >60% w ramach profilaktyki udaru mózgu, natomiast CAS jest zarezerwowana dla chorych wysokiego ryzyka CEA. W dalszym ciągu wysoki odsetek istotnych klinicznie powikłań w wielu ośrodkach wykonujących zabiegi stentowania tętnic szyjnych uniemożliwia uznanie tej metody za terapię równoważną chirurgicznej endarterektomii. Za główne przyczyny dużej liczby powikłań uznaje się głównie brak doświadczenia operatorów oraz zastosowanie tylko jednego systemu neuroprotekcji i jednego rodzaju stentów u wszystkich chorych poddawanych CAS. W naszym ośrodku, pod kierownictwem dr hab. med. Piotra Pieniżka opracowano w latach 2001-2002 algorytm doboru systemu neuroprotekcji oraz stentu zależnie od obecności/braku objawów neurologicznych, anatomii tętnic, morfologii blaszki i stopnia zwężenia. Algorytm ten miał na celu przede wszystkim zwiększenie skuteczności i zmniejszenie odsetka istotnych klinicznie powikłań CAS.

CELE PRACY

1.

- Określenie rodzaju i częstości występowania wczesnych powikłań zabiegów stentowania tętnic szyjnych.
- Omówienie sposobów leczenia wczesnych powikłań zabiegów stentowania tętnic szyjnych i ocena skuteczności tego leczenia.

- Próba identyfikacji czynników ryzyka zabiegów stentowania tętnic szyjnych

2.

- Określenie częstości występowania restenozy w stencie implantowanym do tętnicy szyjnej w obserwacji odległej.
- Ocena sposobów i skuteczności leczenia restenozy w stencie implantowanym do tętnicy szyjnej.
- Próba identyfikacji czynników ryzyka restenozy u chorych poddanych zabiegowi stentowania tętnicy szyjnej.

3.

- Ocena przeżywalności i częstości występowania udaru mózgu w obserwacji odległej w analizowanej grupie chorych.
- Analiza czynników ryzyka zgonu i udaru w obserwacji odległej

MATERIAŁ I METODYKA

W ramach rejestru prospektywnego do badania włączono 607 kolejnych chorych w wieku 36-88lat (średnio $65,2 \pm 8,3$, 72% mężczyzn, 51% objawowych), u których wykonano 650 zabiegów CAS. Chorych podzielono na dwie grupy: objawowych (A) i bezobjawowych (B). U wszystkich chorych 1-5 dni przed CAS wykonano badanie kliniczne, badanie Doppler-duplex tętnic dogłowych z uwzględnieniem oceny stopnia zwężenia tętnic szyjnych metodą Bluth, badanie neurologiczne, określono określenie obecności potencjalnych czynników ryzyka wczesnych powikłań CAS [wiek, nadciśnienie tętnicze, nikotynizm, cukrzyca, hiperlipidemia, obecność objawów neurologicznych, zwężenie $\geq 50\%$ tętnicy szyjnej po stronie przeciwnej, niedrożność tętnicy szyjnej po stronie przeciwnej, zmiany wysokiego ryzyka (zwężenie $\geq 95\%$ lub/i zmiana miękka/ze skrzepliną), stopień zwężenia ipsilateralnej tętnicy szyjnej, występowanie choroby wieńcowej]. Wszystkie zabiegi CAS wykonano z zastosowaniem systemów czasowej neuroprotekcji zgodnie z algorytmem 'tailored'-CAS. W ciągu 24 godzin od CAS wykonano ponownie ocenę kliniczną i badanie neurologiczne, a w przypadku wystąpienia objawów ostrego niedokrwienia mózgu lub podejrzenia zespołu hiperperfuzji badanie tomografii komputerowej głowy oraz Doppler-duplex tętnic dogłowych i wewnątrzczaszkowych. Po 1, 3, 6 i 12 miesiącach od CAS, następnie co 12 miesięcy, podczas wizyt kontrolnych wykonano badanie

kliniczne, neurologiczne oraz badanie Doppler-duplex tętnic dogłowych. Do istotnych klinicznie, dużych powikań CAS zaliczono zgon, duży (>3 punktów w skali NIHSS) i mały udar mózgu oraz zawał mięśnia sercowego. Powikłaniami wczesnymi określono te, które wystąpiły pomiędzy zabiegiem CAS a 30 dniem od zabiegu.

WYNIKI

W trakcie hospitalizacji wystąpiło 5 (0,8%) przypadków zgonu, z tego cztery (0,6%) spowodowane były masywnym krwawieniem wewnątrzczaszkowym, jeden (0,15%) udarem niedokrwiennym. Jeden (0,15%) zgon wystąpił w 26 dniu od CAS. Odsetek zgonów w obserwacji 30-dniowej wyniósł 0,9%. U chorych poddanych CAS, u których powikłaniem był udar krwotoczny mózgu, śmiertelność wewnątrzszpitalna wyniosła 80%. Czynnikiem ryzyka zgonu w obserwacji wczesnej były wiek >75 lat, zastosowanie stentów otwartokomórkowych oraz stopień zwężenia poszerzanej tętnicy (odpowiednio $p=0,0129$, $p=0,0491$ i $p=0,0413$). W badanej grupie wystąpił jeden 1 (0,15%) duży udar mózgu spowodowany ostrą, zatorową niedrożnością tętnicy mózgowej. Częściowe udrożnienie tętnicy uzyskano stosując skojarzone, miejscowe leczenie trombolityczne i mechaniczne. W kolejnym przypadku okołozabiegowej, zatorowej niedrożności tętnicy mózgowej, dzięki zastosowaniu podobnego skojarzonego leczenia uzyskano całkowite udrożnienie tętnicy i wycofanie się objawów neurologicznych. W trakcie hospitalizacji mały udar mózgu wystąpił w 9 (1,4%) przypadkach, z tego 1 był udarem krwotocznym. Wszystkie przypadki małego udaru mózgu leczono zachowawczo uzyskując istotną klinicznie poprawę stanu neurologicznego u większości chorych. W okresie wczesnym wystąpiło łącznie 10 (1,5%) małych udarów mózgu. Nie odnotowano przypadku zawału mięśnia sercowego. Do 30 dnia obserwacji odsetek istotnych klinicznie powikań wyniósł łącznie 2,6%, i był wyższy (3,9%) w grupie chorych objawowych w porównaniu do grupy chorych bezobjawowych (1,7%, $p=0,0341$). Najczęstszym z małych powikań były odruch wazowagalny (14,3%) oraz wazodepresyjny (7,3%). Jatrogenną dyssekcję tętnicy szyjnej, która wystąpiła w 2 (0,3%) przypadkach, leczono skutecznie implantacją stentów. Zespół hyperperfuzji, który wystąpił po 7 (1,1%) procedurach CAS, w 2 (0,3%) przypadkach zakończył się krwawieniem wewnątrzczaszkowym i zgonem, w jednym (0,15%) małym udarem krwotocznym, w kolejnym (0,15%) krwawieniem podpajęczynówkowym o łagodnym przebiegu. Czynnikiem ryzyka hyperperfuzji były stopień zwężenia tętnicy szyjnej poddanej zabiegowi oraz przebyty udar mózgu (odpowiednio $p=0,0392$ i $p=0,0269$). TIA wystąpiło w 14 (2,1%) przypadkach, z tego 4 (0,6%) dotyczyły nietolerancji systemu neuroprotekcji proksymalnej. Anemia

wymagająca przetoczeń preparatów krwi wystąpiła w 4 (0,6%) przypadkach. Nie wykazano czynników ryzyka tych powikłań.

W obserwacji odległej (maksymalnie 68, średnio 25 miesięcy) odsetek przeżyć wyniósł 96,5% po roku i 86,9% po 5 latach. Czynnikiem ryzyka zgonu w obserwacji odległej były współistniejąca choroba wieńcowa, wiek oraz cukrzyca (odpowiednio $p=0,0387$, $p=0,0128$, $p=0,0091$). Odsetek przeżyć wolnych od udaru mózgu wyniósł 98,1% po roku i 92,5% po 5 latach. Nie wykazano czynników ryzyka udaru mózgu w obserwacji odległej. Odsetek przeżyć wolnych od restenozy wyniósł 98,5% po roku i 94,7% po 5 latach (krytyczna, wymagająca interwencji restenoza wystąpiła w 1,4% przypadków w ciągu średnio 13 miesięcy). Restenozę skutecznie leczono metodą angioplastyki balonowej. W przypadku nawracającej, 'złośliwej' restenozy skuteczną metodą leczenia była implantacja stentu powlekanego lekiem antymitotycznym. Czynnikiem ryzyka restenozy była obecność kontralateralnego zwężenia/niedrożności tętnicy szyjnej ($p=0,036$).

WNIOSKI

1.

- Częstość istotnych klinicznie powikłań CAS (zgon, udar mózgu, zawał mięśnia sercowego) w badanej grupie była niska i wyniosła 2,6%. Najgroźniejszym powikłaniem zabiegów CAS był zespół hyperperfuzji, który w dużym odsetku przypadków doprowadził do udaru krwotocznego i zgonu. Najczęstszym powikłaniem CAS były odruch wazowagalny i wazodepresyjny.
- Ostrą, jatrogeną embolizację tętnic krążenia mózgowego można w większości przypadków skutecznie leczyć interwencyjnie [udrożnienie mechaniczne i farmakologiczne (tromboliza miejscowa)].
- Czynnikiem ryzyka zgonu w obserwacji wczesnej był zaawansowany wiek chorych (>75 lat), stopień zwężenia tętnicy szyjnej przed zabiegiem oraz zastosowanie stentów otwartokomórkowych.
- Obecność objawów neurologicznych przed CAS nie miała wpływu na ryzyko zgonu, wpływała natomiast na ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego - zgonu i udaru mózgu.

2.

- Krytyczna restenoza w stencie po CAS występuje rzadko (1,4% w ciągu średnio 13 miesięcy). Restenoza może być skutecznie leczona balonoplastyką, a w przypadku nawracającej, 'złośliwej' restenozy, implantacją stentu powlekanego lekiem antymitotycznym.
- Kontralateralna niedrożność lub zwężenie tętnicy szyjnej przed CAS wiązały się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia restenozy.

3.

- Odsetek przeżyć oraz odsetek przeżyć wolnych od udaru mózgu w ciągu 5 lat obserwacji jest wysoki i wynosi odpowiednio 86,9% i 92,5%.
- Współistniejąca choroba wieńcowa, cukrzyca oraz wiek okazały się niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu w obserwacji odległej.

15. SUMMARY

INTRODUCTION

Stroke is the third leading cause of death and main cause of disability in the population beyond 40 years of age. The incidence of stroke in Poland is 60000 per year. Approximately 20% of strokes is associated with carotid artery atherosclerosis. For primary and secondary stroke prevention, elimination of modifiable risk factors is recommended; by means of changing lifestyle and diet, smoking cessation, optimal pharmacotherapy of hypertension, hyperlipidaemia and atrial fibrillation. Despite pharmacological and behavioural stroke prophylaxis, in patients with carotid artery stenosis, there are interventional methods available, such as carotid endarterectomy (CEA) and carotid artery stenting (CAS). Current American Heart Association guidelines recommend CEA in symptomatic patients with carotid artery stenosis >50%, and in asymptomatic patients with stenosis >60%; whilst CAS can be considered as an alternative to CEA for patients at high risk for CEA. However, due to continuous high complication rate in many centers, CAS remains inferior to CEA. The main reasons of complications are lack of experience of operating physicians and the usage of only one type of neuroprotection system and stent for all patients undergoing CAS. In our institution, between 2001 and 2002, under the guidance of prof. Piotr Pieniążek, the algorithm for the selection of neuroprotection systems and stents, depending on the presence of symptoms and the status of the access vessels, target vessel anatomy, and lesion location/morphology, had been developed. The aim of the algorithm was to improve CAS efficacy and reduce complications rate of CAS.

AIM

1.
 - To evaluate types and frequency of early CAS complications.
 - To discuss treatment strategy of early CAS complications and to estimate the treatment efficacy
 - To identify risk factors of CAS
2.
 - To evaluate the frequency of in-stent restenosis after CAS during follow-up
 - To estimate treatment strategy for in-stent restenosis and to estimate the treatment efficacy
 - To identify risk factors of in-stent restenosis after CAS
3.
 - To evaluate survival and stroke rate during follow-up

- To analyze risk factors of death and stroke during follow-up

MATERIAL AND METHODS

Within the prospective registry, 607 consecutive patients (age 36-88 y.o., on average 65.2±8.3, 72% men, 51% symptomatic, 650 CAS procedures), were included in the study. The patients were divided into two groups: symptomatic (A) and asymptomatic (B). Each patient, 1-5 days before CAS, underwent clinical and neurological examination, Doppler-duplex of carotid and vertebral arteries (the degree of stenosis of carotid artery was evaluated according to Bluth criteria). Besides, the risk factors of CAS [age, hypertension, smoking, diabetes, hyperlipidaemia, neurological status, >50% contralateral stenosis, high-risk lesions (≥95% ipsilateral stenosis, echolucent/thrombus containing lesions), degree of ipsilateral carotid artery stenosis, concomitant coronary artery disease] were evaluated. All CAS procedures were conducted according 'tailored-CAS' algorithm. Within 24 h after CAS, subsequent clinical and neurological examination were performed. In case of acute cerebral ischaemic symptoms or suspicion of hyperperfusion syndrome, brain CT and Doppler-duplex of carotid, vertebral and intracranial arteries were carried out. During scheduled control visits (1, 3, 6, 12 months after CAS, then annually) clinical, neurological and Doppler-duplex examination were performed. Death, stroke [major (>3 points in NIHSS) and minor] and myocardial infarction were considered as major complications. The complications that appeared within 30 days after CAS were qualified as early complications.

RESULTS

There were 5 (0.8%) cases of in-hospital death. Of those, 4 (0.6%) were associated with severe, intracranial bleeding and one (0.15%) was associated with ischaemic stroke. There was one case of death (0.15%) on 26th day after CAS. Thirty-day rate of death was then 0.9%. Among patients with intracranial bleeding the in-hospital death rate was 80%. The risk factors of 30-day death were age >75y.o., the use of open-cell stents and treated carotid artery stenosis degree ($p=0.0129$, $p=0.0491$ and $p=0.0413$, respectively). There was one major stroke caused by cerebral artery embolisation; with combined local pharmacological and mechanical treatment, partial blood flow restoration was achieved at that time. Another case of periprocedural, cerebral artery embolisation, that was treated successfully in the same way, resolved with complete neurological symptoms relief. There were 9 (1.4%) in-hospital minor strokes, of those, one was a hemorrhagic stroke. In most of cases of minor strokes (treated conservatively) the noticeable clinical improvement was achieved. Thirty-day rate of

minor stroke was 1.5%; there was no case of myocardial infarction. Thus, 30-day major complication rate was 2.6%, and it was higher in symptomatic patients group as compared to asymptomatic patients (3.9% vs 1.7% respectively, $p=0.0341$). The most common minor complications were vasovagal reflex (14.3%) and vasodepressive reflex (7.3%). Iatrogenic carotid artery dissection occurred in 2 (0.3%) cases and it was successfully treated with additional stents implantation. Hyperperfusion syndrome occurred after 7 (1.1%) CAS procedures. In 2 (0.3%) patients hyperperfusion syndrome led to intracranial bleeding and death; in one (0.15%) patients it led to minor, hemorrhagic stroke. There was also one (0.15%) case of subarachnoid hemorrhage of benign course. The treated carotid artery stenosis degree and prior ipsilateral stroke were risk factors of hyperperfusion syndrome ($p=0.0392$ and $p=0.0269$ respectively). There were 14 (2.1%) cases of TIA; of those, 4 (0.6%) were proximal neuroprotection intolerance related. There were 4 (0.6%) cases of anemia requiring blood transfusion. No risk factors for those complications were found.

During long-term follow-up (up to 68 months, of average 25 months), freedom from death rate was 96.5% at 1 year and 86.9% at 5 years. The risk factors for death were coexisting coronary artery disease, age and diabetes ($p=0.0387$, $p=0.0128$ and $p=0.0091$ respectively). Freedom from stroke rate was 98.1% at 1 year and 92.5% at 5 years. No risk factors of stroke were found. Freedom from in-stent restenosis was 98.5% at 1 year and 94.7% at 5 years (critical, requiring intervention, in-stent restenosis occurred in 1.4% of cases within 13 months of follow-up). The in-stent restenosis was successfully treated with balloon angioplasty. In case of recurrent, 'severe' restenosis, re-angioplasty with drug-eluting stent implantation was effective method of therapy. Contralateral carotid artery stenosis/occlusion was a risk factor of restenosis ($p=0.036$).

CONCLUSIONS

1.

- The incidence of major complications (death, stroke, myocardial infarction) was low (2.6%). The most dangerous complication of CAS was hyperperfusion syndrome, which, in high proportion of cases, led to intracranial bleeding and death. The most common complications of CAS were vasovagal and vasodepressive reflexes.
- Periprocedural, cerebral artery embolisation can be treated in most cases successfully with combined local pharmacological and mechanical therapy.

- The risk factors of 30-day death were age >75y.o., treated carotid artery stenosis degree and the use of open-cell stents.
- Prior neurological symptoms had no influence on risk of death, but they increased the risk of combined end-point (death/stroke) occurrence.

2.

- Critical in-stent restenosis occurs rarely (1.4% of CAS within 13 months of follow-up) and can be safely treated with balloon angioplasty. In case of recurrent, 'severe' restenosis, re-angioplasty with drug-eluting stent implantation was effective method of therapy.
- Contralateral carotid artery stenosis/occlusion was a risk factor of restenosis.

3.

- During long-term follow-up, freedom from death and stroke rates were 86.1% and 92.5% at 5 years, respectively.
- The risk factors for death were coexisting coronary artery disease, age and diabetes 1.