

SMJERNICE ZA LIJEČENJE STENOZE KAROTIDNE ARTERIJE

GUIDELINES FOR TREATMENT OF CAROTID ARTERY STENOSIS

IVAN CVJETKO, MILJENKO KOVAČEVIĆ, SANI PENOVIĆ, MARKO AJDUK,
HRVOJE PALENKIĆ, LIDIJA ERDELEZ, KREŠIMIR PINOVIĆ, ANDRIJA ŠKOPLJANAC-MAČINA,
IVO LOVRIČEVIĆ, MLADEN PETRUNIĆ*

Deskriptori: Karotidna stenozna – dijagnoza, kirurgija, komplikacije; Unutarnja karotidna arterija – patologija; Moždani udar – etiologija, prevencija; Karotidna endarterektomija; Stentovi; Asimptomatske bolesti; Vaskularni kirurški zahvati – metode, standardi; Recidiv; Ishod liječenja; Smjernice i preporuke; Hrvatska

Sažetak. Stenoza unutarnje karotidne arterije povećava rizik od moždanog udara. Velike randomizirane studije pokazale su da karotidna endarterektomija (engl. *carotid endarterectomy* – CEA) ima važnu ulogu u prevenciji moždanog udara te da se kod operiranih bolesnika smanjuje rizik i dugoročno poboljšava kvaliteta života. Tijekom posljednjeg desetljeća metoda postavljanja stenta u karotidnu arteriju (engl. *carotid artery stenting* – CAS) razvila se kao način liječenja ekstrakranijalne stenozne karotide. Ideja je da se karotidna endarterektomija zamijeni manje invazivnim postupkom koji je pošteniji za bolesnika, a s jednakim rezultatima liječenja (što tek treba potvrditi randomiziranim studijama). Zahvat izvode liječnici različitih specijalnosti poput vaskularnih kirurga, općih kirurga, neurokirurga, kardiologa, radiologa i sl.¹ Stoga su smjernice namijenjene potonjima radi zauzimanja jedinstvenog stajališta o liječenju bolesnika sa znatnim suženjem unutarnje karotidne arterije. Dodatak smjernicama jest dio koji se odnosi na CEA-u do 2 tjedna nakon moždanog udara te indikacija za liječenje restenozne nakon CEA-e ili CAS-a. Članovi Hrvatskog društva za vaskularnu kirurgiju (HDVK) prihvatili su izložene smjernice na stručnom sastanku HDVK u Vodicama u svibnju 2016. god. Njihova izrada nije bila financijski potpomognuta. Smjernice su namijenjene ponajprije vaskularnim kirurzima i interventnim radiolozima koji provode invazivno liječenje bolesnika sa znatnim suženjem unutarnje karotidne arterije radi zauzimanja jedinstvenog stajališta.

Descriptors: Carotid stenosis – complications, diagnosis, surgery; Carotid artery, internal – pathology; Stroke – etiology, prevention and control; Endarterectomy, carotid; Stents; Asymptomatic diseases; Vascular surgical procedures – methods, standards; Recurrence; Treatment outcome; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Carotid artery stenosis is a risk factor for developing a stroke. Large randomized studies have shown that carotid endarterectomy (CEA) plays a significant role in preventing a stroke. Carotid endarterectomy decreases the risk of stroke and increases the quality of life after surgery. During the past decades carotid artery stenting (CAS) has evolved as a less invasive way of treating extracranial artery stenosis. Carotid artery stenting is supposed to be less invasive but equally successful and durable (randomized studies are expected to support this statement). Carotid artery stenting is being performed by vascular surgeons, general surgeons, neurosurgeons, cardiologists, radiologists etc¹. In addition to these guidelines we provide indications for CEA (especially within 2 weeks after the onset of symptoms) and indications for the treatment of restenosis after CEA or CAS. Indications were presented and accepted by the members of the Croatian Society for Vascular Surgery (CSVS) during the meeting in Vodice in May, 2016. Making of these guidelines is not financially supported. The guidelines are primarily intended for vascular surgeons and interventional radiologists to provide a unified stance in the treatment of patients with a significant narrowing of the internal carotid artery.

Liječ Vjesn 2017;139:51–55

Stenoza unutarnje karotidne arterije povećava rizik od moždanog udara. U različitim promatranim skupinama četvrtina do trećine svih moždanih udara uzrokovana je tromboembolijom iz područja račvišta karotidne arterije. Velike randomizirane studije pokazale su da karotidna endarterektomija (engl. *carotid endarterectomy* – CEA) ima važnu ulogu u prevenciji moždanog udara te da se u operiranih

bolesnika smanjuje njegov rizik i dugoročno poboljšava kvaliteta života^{2,3} (klasa preporuke I, razina dokaza A). Tijekom posljednjeg desetljeća metoda postavljanja stenta u karotidnu arteriju (engl. *carotid artery stenting* – CAS) razvila se kao način liječenja ekstrakranijalne stenozne karotide s idejom da se karotidna endarterektomija zamijeni manje invazivnim postupkom poštenijim za bolesnika te s jedna-

* **Zavod za vaskularnu kirurgiju, Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Merkur** (prim. dr. sc. Ivan Cvjetko, dr. med.; Lidija Erdelez, dr. med.), **Zavod za vaskularnu kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (prof. dr. sc. Miljenko Kovačević, dr. med.), **Zavod za torakalnu i vaskularnu kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split** (Sani Penović, dr. med.), **Zavod za vaskularnu kirurgiju, Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava** (dr. sc. Marko Ajduk, dr. med.), **Odjel za plastičnu, vaskularnu, opću i dječju kirurgiju, OB „Dr. Josip Benčević“, Slavonski Brod** (dr. sc. Hrvoje Palenkić, dr. med.), **Zavod za kardijalnu i vaskularnu kirurgiju, Medicinski fakultet Sve-**

čilišta u Osijeku, KBC Osijek (Krešimir Pinović, dr. med.), **SB za kardio-vaskularnu kirurgiju i kardiologiju, Klinika Magdalena** (doc. dr. sc. Andrija Škopljanac-Maćina, dr. med.), **Zavod za vaskularnu kirurgiju, Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice** (prof. dr. sc. Ivo Lovričević, dr. med.), **Zavod za vaskularnu kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Mladen Petrunić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prim. dr. sc. I. Cvjetko, Zajčeva 19, 10000 Zagreb, e-mail: ivancvjetko@yahoo.com

Primljeno: 27. siječnja 2017., prihvaćeno 5. travnja 2017.

kim rezultatima liječenja (što tek treba potvrditi randomiziranim studijama)¹ (klasa I, razina A). Zahvat izvode liječnici različitih specijalnosti poput vaskularnih kirurga, općih kirurga, neurokirurga, kardiologa, radiologa i sl.¹

Prema dobro poznatoj i široko prihvaćenoj sjevernoameričkoj (NASCET) i europskoj (ECST) randomiziranoj studiji, CEA je indicirana kod simptomatske stenozе unutarnje karotidne arterije > 50%^{2,3} (klasa I, razina A).

Prema studijama ACS i ACST, CEA ima prednost pred medikamentnom terapijom i korisna je za bolesnika dok god je učestalost moždanog udara i smrti kod pojedinog operatera manja od 3%^{4,5} (klasa I, razina A). Liječenje karotidne stenozе (CAS) u asimptomatskih bolesnika započeto je prema analogiji s CEA-om te su indikacije za CAS bile iste kao i za CEA-u.¹

Ako bolesnik ima stenozu karotidne arterije, potrebno je odlučiti hoće li se on liječiti medikamentno ili invazivno, odnosno postavljanjem stenta ili će se postaviti indikacija za CEA-u. Većina studija kao rezultat liječenja uspoređuje moždani udar, smrt ili infarkt miokarda kod pojedinih metoda liječenja.^{2,3,6} Prema studiji CREST, godinu dana nakon liječenja kvaliteta života puno je bolja u bolesnika koji su kao komplikaciju liječenja doživjeli infarkt miokarda nego u bolesnika koji su pretrpjeli moždani udar⁶ (klasa I, razina A). Prema tomu, da bi kvaliteta života bolesnika s ekstrakranijalnom karotidnom bolešću bila što bolja, potrebno je uložiti veći napor u prevenciju moždanog udara nego u prevenciju infarkta miokarda.

U Hrvatskoj su već publicirane smjernice za liječenje ekstrakranijalne karotidne stenozе.⁷ U međuvremenu su publicirani rezultati velike studije ACST-1 koja uzima u obzir poboljšanu medikamentnu terapiju pa se postavlja pitanje je li za asimptomatsku stenozu karotide i dalje indicirano invazivno liječenje.^{1,6,7} Objavljeni su rezultati studija koje dodatno rasvjetljuju odnos između CEA-e i CAS-a te su sjevernoamerička i europska društva za vaskularnu kirurgiju obnovila i publicirala svoje smjernice.^{1,6,7} U skladu s tim želimo navesti sve relevantne studije i sjediniti rezultate studija i vodećih svjetskih društava liječnika koji se bave prevencijom i liječenjem moždanog udara uzrokovanog stenozom ekstrakranijalnog dijela karotidne arterije.

Dodatak smjernicama jest dio koji se odnosi na CEA-u do 2 tjedna nakon moždanog udara te indikacija za liječenje restenozе nakon CEA-e ili CAS-a. Članovi Hrvatskog društva za vaskularnu kirurgiju (HDVK) prihvatili su izložene smjernice na stručnom sastanku HDVK u Vodicama u svibnju 2016. god. Njihova izrada nije bila financijski potpomognuta. Smjernice su namijenjene ponajprije vaskularnim kirurzima i interventnim radiolozima kako bi omogućile zauzimanje jedinstvenog stajališta o liječenju bolesnika sa znatnim suženjem unutarnje karotidne arterije.

Dijagnostika ekstrakranijalne karotidne stenozе

Ne postoji dogovor o slikovnim pretragama ili probiru (*screeningu*) asimptomatskih bolesnika sa stenozom karotidne arterije. Rutinski probir nije potreban ni za asimptomatske bolesnike s auskultacijski prisutnim šumom na karotidi¹ (klasa I, razina A).

Preventivni pregledi imaju, možda, smisla u asimptomatskih bolesnika ako boluju od izraženije periferne aterosklerotske bolesti, neovisno o životnoj dobi i u bolesnika kod kojih se planira kirurška revaskularizacija miokarda⁴ (klasa I, razina A).

Slikovne pretrage jasno su indicirane za sve bolesnike s neurološkim simptomima koji mogu odgovarati ekstrakranijalnoj stenozu karotidne arterije¹ (klasa I, razina A).

Doplerski pregled karotidnih arterija vrlo je subjektivna metoda te bi je preoperativno trebali raditi samo liječnici u vaskularnim centrima i liječnici s iskustvom u dijagnosticanju bolesti krvnih žila¹ (klasa I, razina A).

Magnetska rezonancija također je neinvazivna metoda koja, međutim, ima tendenciju da precijeni stupanj stenozе karotidne arterije¹ (klasa I, razina A).

Kompjutorizirana tomografija (CT) točnije procjenjuje stupanj stenozе, jeftinija je i brža dijagnostička metoda. U usporedbi s angiografijom (DSA) pokazuje 85%-tnu osjetljivost i 93%-tnu specifičnost za dijagnosticiranje stenozа većih od 70%. Za stenozе blizu okluzije osjetljivost i specifičnost rastu do 97 i 99%¹ (klasa I, razina A).

Angiografija (DSA) još se, prema mnogima, smatra zlatnim standardom za dijagnosticiranje ekstrakranijalne stenozе karotidne arterije. Mjerenje stupnja stenozе provodi se prema kriterijima NASCET-a² (klasa I, razina A).

Medikamentno liječenje ekstrakranijalne karotidne stenozе

Liječenje visokoga krvnog tlaka

Visoki krvni tlak neovisni je rizik za moždani udar. Visina krvnog tlaka u direktnoj je korelaciji s učestalošću moždanog udara⁸ (klasa IIA, razina B).

Liječenje šećerne bolesti

Povišene vrijednosti šećera u krvi povećavaju vjerojatnost nastanka moždanog udara. Šećerna bolest povezana je sa zadebljanjem stijenke karotidne arterije⁹ (klasa IIB, razina B).

Liječenje povišenih vrijednosti lipida

Medikamentno snižavanje vrijednosti lipida pokazalo se vrlo važnim u prevenciji moždanog udara u bolesnika s ekstrakranijalnom stenozom karotidne arterije. Moguća korist od medikamentne terapije i liječenja povišenih vrijednosti tolika je da se provode randomizirane studije kako bi se vidjelo je li u bolesnika s asimptomatskom stenozom karotidne arterije dovoljna samo medikamentna terapija. Dosad provedene studije pokazuju: ako se invazivna terapija provodi uz komplikacije veće od 3%, ne postoji indikacija za invazivno liječenje bolesnika s asimptomatskom stenozom karotidne arterije, već je dovoljno samo medikamentno liječenje⁵ (klasa I, razina A).

Prestanak pušenja

Pušenje je neovisni rizik za nastanak moždanog udara. Ono pridonosi i povećanju perioperativnog rizika zbog nepovoljnog utjecaja na koronarnu i perifernu aterosklerotsku bolest¹⁰ (klasa I, razina A). Bolesnici s ekstrakranijalnom karotidnom bolešću trebali bi prestati pušiti neovisno o indikaciji za kirurški zahvat.

Antitrombotična terapija

Bolesnici s dvojnog terapijom acetilsalicilnom kiselinom 100 mg i klopidogrelom 75 mg imaju povećan rizik od krvarenja. Istodobno dvojna antiagregacijska terapija smanjuje rizik od moždanog udara. S obzirom na povećani rizik od krvarenja, ne postoji generalna preporuka za dvojnog antitrombotičnu terapiju u bolesnika kojima se planira CEA. Ako su bolesnici na terapiji samo acetilsalicilnom kiselinom ili pak klopidogrelom, ne postoji povećan rizik od krvarenja tijekom CEA-e. Za većinu bolesnika kojima se planira CEA dovoljan je samo jedan antitrombotik. Acetil-

salicilna kiselina u dozama od 80 do 300 mg smanjuje rizik od postoperativnih komplikacija¹ (klasa I, razina A).

U bolesnika s CAS-om indicirana je dvojnja antitrombotička terapija te ju treba nastaviti i mjesec dana nakon zahvata. Nakon mjesec dana acetilsalicilna kiselina indicirana je kontinuirano.¹

Asimptomatska stenoz karotidne arterije

Prema NASCET-u, CEA je vrlo korisna u bolesnika s asimptomatskom stenozom karotidne arterije > 70% ako su perioperativni mortalitet i morbiditet < 6%² (klasa I, razina A). Karotidna endarterektomija u bolesnika s gotovo okludiranom karotidnom arterijom nije se pokazala korisnom² (klasa I, razina A). Za bolesnike liječene medikamentnom terapijom rizik od moždanog udara nakon 3 godine je 26,5%, a za one liječene CEA-om samo 7%.²

Prema studijama ACAS i ACST, kirurško liječenje stenoz karotidne bolesti indicirano je i kod asimptomatskih stenoz karotidne arterije > 60% ako su perioperativni mortalitet i morbiditet < 3%^{4,5} (klasa I, razina A).

Studija CREST s velikim brojem asimptomatskih karotidnih stenoz (1181, a ukupno više od 2500 bolesnika) pokazala je da se CEA i CAS mogu izvoditi s malim periproceduralnim rizikom od smrti, moždanog udara ili infarkta miokarda⁶ (klasa I, razina A). Zbog veće učestalosti moždanog udara kod CAS-a, SVS i ESVS smatraju da je uloga CAS-a u liječenju asimptomatskih bolesnika ograničena^{6,11,12} (klasa I, razina A).

Simptomatska stenoz karotidne arterije

Prema NASCET-u, karotidna endarterektomija korisna je za bolesnika sa simptomatskom stenozom karotidne arterije > 50%^{2,3} (klasa I, razina A). Karotidna endarterektomija nije indicirana za bolesnike sa stenozom karotidne arterije < 50%^{2,3} (klasa I, razina A). Za bolesnike sa simptomatskom stenozom karotidne arterije i medikamentnim liječenjem rizik od moždanog udara nakon 2 godine iznosi 24%, a za liječene CEA-om rizik od moždanog udara nakon dvije godine iznosi samo 7%² (klasa I, razina A).

Vrijeme zahvata nakon pojave simptoma

Novije studije pokazale su da se kirurški zahvat može učiniti već tijekom nekoliko sati nakon nastupa simptoma, čak i netom nakon provedene trombolize, a da se pritom periproceduralni rizik znatno ne poveća¹³ (klasa III, razina C). Rizik od CAS-a u ranom je periodu nešto veći, osobito ako se CAS radi u roku od 48 sati^{14,15} (klasa IIA, razina B). U 14 dana od nastupa simptoma sigurno je učiniti i CEA-u i CAS¹⁶ (klasa IIA, razina B). Smjernice AHA/ASA već su prepoznale: ako je CEA indicirana, bolje ju je učiniti do 2 tjedna nakon pojave simptoma nego odgađati za kasnije¹⁷ (klasa I, razina A).

CEA prema CAS-u za simptomatske bolesnike

Za simptomatske bolesnike karotidna endarterektomija najbolja je metoda liječenja (klasa I, razina A), što proizlazi iz Cochraneove metaanalize 8 prospektivnih studija koje su uspoređivale CEA i CAS.¹⁸ Prospektivne studije uključene u metaanalizu bile su: CAVATAS, Kentucky, Leicester, Wallstent, SAPPHIRE, EVA-3S, SPACE and BACASS. Studije koje nisu uključene u metaanalizu, a također uspoređuju CAS i CEA-u jesu ICSS i CREST. U studiji ICSS

rizik od moždanog udara 120 dana nakon CAS-a bio je 8,5%, a nakon CEA-e 4,7%¹⁹ (klasa IIA, razina B). U CREST-u je za simptomatske bolesnike rizik od moždanog udara 6,0% za CAS i 3,2% za CEA-u.⁶ Prema Cochraneovoj metaanalizi, relativni je rizik kod CAS-a 39% veći, a ako bi se rezultati studija ICSS i CREST uključili u metaanalizu, relativni rizik od CAS-a za moždani udar bio bi 61% veći nego od CEA-e.^{6,19} Rezultati su isti i ako se isključe studije CAVATAS, Leicester i Wallstent za koje se smatra da imaju manjkavosti u planiranju.⁶

Smjernice ESVS-a i smjernice SVS-a smatraju da je prevencija moždanog udara glavna indikacija za liječenje ekstrakranijalne karotidne bolesti te daju prednost CEA-i^{6,11} (klasa I, razina A). Smjernice AHA/ASA i smjernice 14 udruženja smatraju da je infarkt srca jednako važan pokazatelj kao i moždani udar te se navodi da imaju liberalnije stajalište prema CAS-u^{17,20} (klasa I, razina A). Međutim, smjernice samo AHA/ASA (bez ostalih udruženja) i dalje daju prednost CEA-i, rezervirajući CAS samo za bolesnike koji imaju visok rizik od CEA-e¹⁷ (klasa I, razina A). Smjernice Europskoga kardiološkog društva navode da se CAS može smatrati alternativom CEA-i i za simptomatske i za asimptomatske bolesnike samo u centrima s velikim brojem zahvata i dokumentiranim niskim periproceduralnim rizikom od smrti, moždanog udara ili infarkta miokarda²¹ (klasa I, razina A). Mislimo da infarkt srca koji nema trajne posljedice ne može biti ekvivalent moždanom udaru ili smrti od moždanog udara. Manji moždani udar znatno utječe na kvalitetu života za razliku od periproceduralnoga srčanog infarkta koji ne mora nužno ograničavati bolesnika i smanjivati kvalitetu života⁶ (klasa I, razina A). Uključi li se srčani udar bez trajnih posljedica, u rezultate studije trebalo bi ubrojiti asimptomatske moždane udare kojih kod CAS-a ima 50%, a kod CEA-e 17% ako se učini MR mozga jedan dan nakon procedure²² (klasa IIB, razina B). Neke studije koje su imale manjkavosti (SPACE i EVA-3S) pokazale su lošije rezultate CAS-a u usporedbi s CEA-om za liječenje bolesnika sa simptomatskom stenozom karotidne arterije i time prevenciju moždanog udara¹ (klasa I, razina A).

U bolesnika koji se smatraju visokorizičnima za CEA-u prihvatljiva je alternativa CAS zajedno s protekcijom od embolizacije. Iz studije SAPPHIRE proizlazi da je CAS indiciran kod bolesnika sa simptomatskom stenozom karotidne arterije > 50% ako se smatraju rizičnima za CEA-u²³ (klasa IIB, razina B). To su bolesnici s teškom koronarnom bolesti koja se ne može revaskularizirati ili oni s teškom opstruktivnom plućnom bolesti.¹ Prema smjernicama Sjevernoameričke udruge za srce (AHA) i smjernicama Sjevernoameričkog udruženja za moždani udar (ASA), CAS je indiciran prije CEA-e uglavnom u bolesnika koji se smatraju visokorizičnima za kirurgiju¹⁷ (klasa I, razina A). Udruge AHA/ASA kao posebno teške bolesnike navode one s kongestivnim zatajenjem srca stadija NYHA III/IV, anginom stadija III/IV, s bolestima stabla lijeve koronarne arterije, s koronarnom bolesti koja zahvaća dvije ili tri koronarne arterije, s EF-om < 30%, nedavnim srčanim udarom, teškom bolesti pluća ili bubrega, kao i bolesnike s prethodnim zahvatom na vratu, kontralateralnom okluzijom karotidne arterije, kontralateralnom lezijom glasnice ili restenozom nakon karotidne endarterektomije¹⁷ (klasa I, razina A).

Karotidni stent u bolesnika sa simptomatskom stenozom karotidne arterije > 50% ima prednost u onih s prethodnim kirurškim zahvatima na vratu, nakon radioterapije vrata, kod liježe moždanih živaca ili kod stenoz koje su distalno od tijela drugoga vratnog kralješka¹ (klasa I, razina A).

Obnovljene smjernice SVS-a iz 2011. navode da je CEA metoda izbora prije CAS-a za većinu bolesnika kad postoji

indikacija za liječenje ekstrakranijalne karotidne bolesti¹ (klasa I, razina A).

CEA prema CAS-u za asimptomatske bolesnike

Ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti moždanog udara i smrti između CAS-a i CEA-e (4,1 : 3,0%).⁶ Kod CAS-a incidencija je periproceduralnog inzulta nešto veća (2,5 : 1,4%), dok CEA ima veći rizik od infarkta miokarda (3,6 : 3,5%). No, nijedna razlika nije statistički značajna.⁶ Manjkavost studije CREST, koja u zaključku navodi da bi CEA i CAS mogle biti komplementarne metode, jest da nije naveden broj bolesnika koji su isključeni iz studije zbog toga što su neprihvatljivi za jednu ili drugu metodu.⁶ Drugim riječima, radi se ipak o selektiranoj skupini bolesnika te se rezultati u usporedbi CEA-e i CAS-a ne odnose na opću populaciju.¹

Istodobno rizik od moždanog udara u bolesnika s najboljim farmakoterapijskim liječenjem znatno se smanjio od 1980-ih godina do danas. Prosječni rizik od ipsilateralnog moždanog udara u bolesnika s > 50%-tnom stenozom smanjio se s 3,0 na 0,5%²⁴ (klasa IIA, razina B). Prema novim dokazima, farmakoterapija sama, bez invazivnog liječenja, možda je dovoljna za asimptomatsku stenozu karotida. Rezultati studije SPACE-2 odgovorit će, nadamo se, na ulogu invazivnog liječenja u bolesnika s asimptomatskom stenozom karotide. Neinvazivno liječenje treba uzeti u obzir osobito u bolesnika koji uz asimptomatsku karotidnu bolest imaju i druge važne komorbiditete. Studija koja je već pokazala da medikamentna terapija, osobito statini, smanjuje, i to značajno, rizik od komplikacija jest ACST-1.⁵ Perioperativni rizik od CEA-e u ovoj je skupini oko 3%.⁵ Iz ove se studije zaključuje da je medikamentna terapija dovoljna za liječenje asimptomatskih bolesnika⁵ (klasa I, razina A). Valja napomenuti da, ipak, u svim skupinama bolesnika u studiji ACST-1, neovisno o medikamentnoj terapiji, CEA dodatno smanjuje rizik od moždanog udara, dok autori u posljednjoj rečenici zaključuju: „Rezultati ove studije pokazuju korist od CEA-e dok god je perioperativni rizik malen.“⁴⁵ Isti autori u preliminarnim rezultatima svoje najnovije studije ACST-2 navode da usprkos smanjenju riziku od moždanog udara kod provedene medikamentne terapije, CEA dodatno smanjuje rizik od moždanog udara²⁵ (klasa IIA, razina B). Zaključak je u suglasju s prvim studijama NASCET i ECST iz kojih već znamo da se korist od CEA-e mora uspoređivati s perioperativnim rizicima te da invazivno liječenje nije indicirano ako postoperativne komplikacije nadmašuju potencijalnu korist od liječenja^{2,3} (klasa I, razina A).

U tijeku je najveća randomizirana studija za asimptomatske bolesnike – ACST-2 koja uspoređuje rezultate liječenja CEA-e i CAS-a. Cilj je studije obuhvatiti 5000 bolesnika, a u nju su uključeni i bolesnici iz Hrvatske. Rezultati se očekuju tijekom 2019. godine, a preliminarni su rezultati publicirani krajem 2013. god. nakon prvih 986 bolesnika.²⁵ Za bolesnike koji su praćeni 6 mjeseci učestalost smrti, moždanog udara i infarkta miokarda bila je samo 1,0%.²⁵ U usporedbi sa studijom ACST-1 gdje je učestalost teškoga moždanog udara, smrti ili infarkta miokarda bila 3,0%, ovo je značajno smanjenje postoperativnih komplikacija.²⁵

Perintervencijski rizik veći od 3% u bolesnika s asimptomatskom karotidnom bolesti neprihvatljiv je bez obzira na medicinske komorbiditete. U bolesnika starijih od 70 godina značajno raste rizik od moždanog udara i smrti kod CAS-a u usporedbi s CEA-om (12,0 : 5,9%)^{5,6} (klasa I, razina A), a u mlađih od 70 godina ne postoji značajna razlika u

riziku od moždanog udara i smrti između CAS-a i CEA-e⁶ (klasa I, razina A).

Ako se radi s protekcijom od embolizacije, CAS je prihvatljiva alternativa u bolesnika koji se smatraju visokorizičnima za CEA-u. Iz studije SAPHIRE proizlazi da je CAS indiciran u bolesnika s asimptomatskom stenozom karotidne arterije > 70% ako se smatraju rizičnima za CEA-u²³ (klasa IIA, razina B). Periproceduralni rizik mora biti manji od 3%^{6,11,12,17,21} (klasa I, razina A).

Restenoza nakon karotidne endarterektomije

Restenoze nakon CEA-e, ako se javljaju odmah nakon kirurškog zahvata, najčešće su posljedica tehničke pogreške. One koje se pojavljuju nakon duljeg perioda nastaju zbog neoptimalne hiperplazije i uglavnom su asimptomatske.

Smjernice Europskog društva za vaskularnu kirurgiju navode da je kod restenoza karotidne arterije nakon prethodne CEA-e indiciran CAS^{6,11} (klasa I, razina A). Prema smjernicama sjevernoameričkih društava za vaskularnu kirurgiju, moguće je uspješno učiniti reoperaciju nakon prethodne CEA-e osobito ako je druga strana vrata „zdrava“, tj. neoperirana. No, oni smatraju da su bolesnici s prethodnom CEA-om u skupini bolesnika koji bi zbog anatomske uvjeta mogli imati koristi od CAS-a¹ (klasa I, razina A). Prema smjernicama AHA/ASA, restenoza nakon karotidne endarterektomije smatra se visokorizičnim zahvatom te se također preporučuje CAS umjesto CEA-e¹⁷ (klasa I, razina A). Dakle, iako je poznato da se i nakon prethodne CEA-e ona može ponoviti na istoj karotidnoj arteriji, čini se kako postoji suglasje između kirurških i nekirurških društava da je metoda izbora za liječenje restenoza nakon CEA-e ipak CAS^{1,6,11,17} (klasa I, razina A).

Restenoza nakon CAS-a

Mehanizam restenoze nakon CAS-a nešto je drugačiji te je moguće da je postotak simptomatskih bolesnika s restenozom nešto veći nego postotak simptomatskih bolesnika s restenozom nakon CEA-e. Prema rijetkim publikacijama, postotak restenoza nakon CAS-a u bolesnika koji imaju simptome veći je od 33%^{26,27} (klasa III, razina C). Restenoze nakon CAS-a mogu se liječiti angioplastikom s ponovnim postavljanjem stenta ili bez njega.²⁶ Rezidualna stenoza > 30% ostaje u polovici bolesnika, a učestalost moždanog udara i smrti je oko 25%²⁶ (klasa III, razina C). Iskustvo je drugih autora da se restenoza nakon CAS-a gotovo potpuno može liječiti angioplastikom te da takav zahvat nema periproceduralnih komplikacija²⁸ (klasa III, razina C).

Bolesnici s restenozom nakon CAS-a obično su visokorizični za kirurgiju (što je možda i bilo indikacija za CAS), a prikaz karotidnih arterija nakon prethodnog zahvata može biti težak i dugotrajan. Jednom kada se prikažu karotidne arterije endarterektomija, zajedno s odstranjenjem stenta, vrlo je jednostavna jer se odstranjuje zajedno s intimom^{27,29} (klasa III, razina C).

Ponovna CEA nakon prethodne CEA-e tehnički je moguća i bez većih komplikacija. Mogućnost odstranjenja stenta i plaka daje širi rezidualni lumen. Budući da su serije re-do CEA-e vrlo malene, a sam zahvat može biti tehnički zahtjevan, ne može se dati sigurna preporuka.

Zaključak

Novije studije potvrđuju ranije smjernice HDVK, SVS-a i ESVS-a za liječenje ekstrakranijalne karotidne bolesti.

CEA ostaje zlatni standard, dok je CAS važan u bolesnika sa simptomatskom karotidnom bolesti koji imaju znatan rizik od CEA-e. CAS trebaju izvoditi iskusni interventni liječnici u centrima s velikim brojem zahvata i dokumentiranim niskim periproceduralnim rizikom.

Karotidna endarterektomija indicirana je kod bolesnika sa simptomatskom stenozom karotidne arterije > 50%. Nijedna od provedenih randomiziranih studija nije dokazala prednost CAS-a u odnosu prema CEA-i za liječenje bolesnika sa simptomatskom stenozom karotidne arterije u općoj populaciji. Prednost CAS-a odnosi se na specifične populacije bolesnika koji imaju povećan rizik od CEA-e. Karotidni stent indiciran je u bolesnika koji imaju indikaciju za CEA-u i znatne komorbiditete (uglavnom tešku bolest srca) ili u bolesnika koji imaju indikaciju za CEA-u i anatomske nepovoljne uvjete za operaciju (kao što je prethodna operacija na vratu, distalna lezija ili sl.).

U bolesnika s asimptomatskom stenozom karotidne arterije > 70% CEA je indicirana uz periproceduralni rizik manji od 3%. Uloga CAS-a u liječenju bolesnika s asimptomatskom karotidnom stenozom nije dokazana (uglavnom zbog veće perioperativne učestalosti moždanog udara u usporedbi s CEA-om) te se odnosi samo na bolesnike u kojih je indicirana CEA, ali uz veliki rizik od perioperativnih komplikacija ili uz anatomske nepovoljne uvjete.

Medikamentna terapija, osobito snižavanje povišenih vrijednosti lipida znatno pridonosi prevenciji moždanog udara u bolesnika sa stenozom (asimptomatskom i simptomatskom) karotidne arterije. U bolesnika s pravilno provedenim medicinskim liječenjem CEA-om dodatno se smanjuje rizik od smrti i moždanog udara.

Budući da nijedna od provedenih studija nije pokazala inferiornost CEA-e za liječenje bolesnika s karotidnom stenozom, cilj istraživanja pomaknuo se na medikamentno liječenje. Njegova se prednost očekuje osobito u bolesnika s asimptomatskom stenozom karotidne arterije. Dosada provedene randomizirane studije pokazuju da u asimptomatskih bolesnika sa stenozom karotidne arterije CEA dugoročno osigurava bolju kvalitetu života dokle god je periproceduralni rizik manji od 3%.

LITERATURA

- Ricotta JJ, Aburahma A, Ascher E, Eskandari M, Faries P, Lal BK. Updated society for vascular surgery guidelines for management of extracranial carotid disease. *J Vasc Surg* 2011;54:e1–31.
- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (NASCET). Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. N Engl J Med* 1991;325:445.
- Farrell B, Fraser A, Sandercock P i sur. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379–87.
- Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421–8.
- Halliday A, Mansfield A, Marro J i sur.; MRC Asymptomatic carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491–502.
- Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G i sur.; CREST investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363:11–23.
- Demarin V, Huzjan-Lovrenčić A, Bašić S i sur. Recommendations for the management of patients with carotid stenosis. *Acta Clin Croat* 2010;49:101–118.
- Sacco RL, Adams R, Albers G i sur. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular radiology and Intervention: the American Academy of neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:577–617.
- Wagenknecht LE, D'Agostino R Jr, Savage PJ, O'Leary DH, Saad MF, Haffner SM. Duration of diabetes and carotid wall thickness. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke* 1997;28:999–1005.
- Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *Br Med J* 1989;298:789–94.
- Liapis CD, Bell PR, Mikhailidis D i sur.; ESVS Guidelines Collaborators. ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37(Suppl 4):1–19.
- Hobson RW, Mackey WC, Ascher E i sur. Management of atherosclerotic carotid artery disease; Clinical practice guidelines of the society for vascular surgery. *J Vasc Surg* 2008;48:480–6.
- Azzini C, Gentile M, De Vito A i sur. Very Early Carotid Endarterectomy After Intravenous Thrombolysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016;51:482–6.
- Rantner B. How safe are carotid endarterectomy and carotid artery stenting in the early period after carotid-related cerebral ischemia? *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2015;56:853–7.
- De Rango P, Brown MM, Chaturvedi S i sur. Summary of Evidence on Early Carotid Intervention for Recently Symptomatic Stenosis Based on Meta-Analysis of Current Risks. *Stroke* 2015;46:3423–36.
- Meschia JF, Hopkins LN, Altafullah I i sur. Time From Symptoms to Carotid Endarterectomy or Stenting and Perioperative Risk. *Stroke* 2015;46:3540–2.
- Furei KL, Kasner SE, Adams RJ i sur.; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischaemic attack: a guideline for healthcare professional from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:227–76.
- Ederle J, Featherstone RL, Brown MM. Metaanalysis of procedural stroke and death among octogenarians: carotid stenting versus carotid endarterectomy. *J Am Coll Surg* 2009;208:1124–31.
- Brown MM, Ederle J, Bonati LH, Featherstone RJ, Dobson J. Safety results of the International Carotid Safety Study (ICSS): early outcome of the patients randomised between carotid stenting and endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cerebrovasc Dis* 2009;27–10.
- Brott TG, Halperin JL, Abbara S i sur. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the Management of Patients with Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. Developed in Collaboration with the American Academy of Neurology and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:e16–94.
- Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML i sur. ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery disease. *Eur Heart J* 2011;32:2851–906.
- Bonati LH, Jongen LM, Haller S i sur.; ICSS-MRI study group. New ischaemic brain lesions on MRI after stenting and endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a substudy of the International Carotid Stenting Study (ICSS). *Lancet Neurol* 2010;9:353–62.
- Yadav JS, Wholey MK, Kuntz RE i sur. Protected carotid artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014;351:1493–501.
- Abbot AL. Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: result of a systematic review and analysis. *Stroke* 2009;40:e573–83.
- Halliday AW, Bulbulia R, Gray W i sur. ACST-2 Collaborative Group. Status report and interim results from the asymptomatic carotid surgery trial-2 (ACST-2). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;46:510–18.
- Setacci S, Donato de G, Setacci F i sur. In-stent restenosis after carotid angioplasty and stenting: a challenge for the vascular surgeon. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:601–607.
- Borst GJ, Ackerstaff RGA, Mauser HW, Moll FL. Operative Management of Carotid Artery In-stent Restenosis: First experiences and Duplex Follow up. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26:137–40.
- Zhou W, Hin PL, Bush RL i sur. Management of in-stent restenosis after carotid artery stenting in high-risk patients. *J Vasc Surg* 2006;43:305–12.
- Reichmann BL, Van Laanen JHH, De Vries JPPM i sur. Carotid endarterectomy for treatment of in-stent restenosis after carotid angioplasty and stenting. *J Vasc Surg* 2011;54(1):87–92.