

Διαδερμική καρωτιδική επαναγγείωση στην πρόληψη ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΠΕΤ. ΣΤΑΘΑΚΟΣ¹, ΣΟΦΙΑ Γ. ΔΑΜΙΑΝΑΚΗ², ΙΩΑΝΝΗΣ Α. ΛΑΚΟΥΜΕΝΤΑΣ³

¹Ανατομείο Ιατρικής Σχολής Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

²ΤΕΠ, ΓΝΑ «ο Ευαγγελισμός»

³Β' Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑ «ο Ευαγγελισμός»

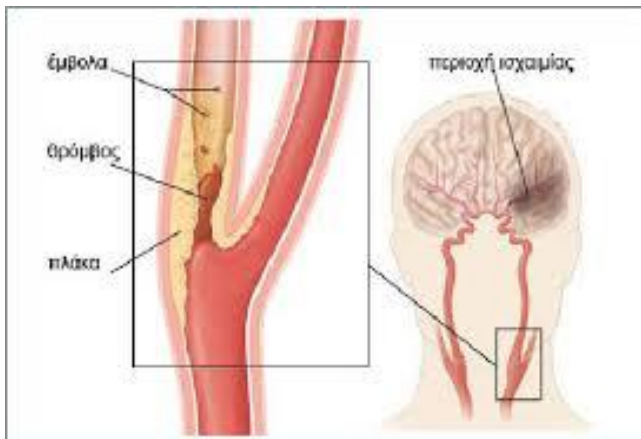
Λέξεις Ευρητηρίου: καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή, καρωτιδική επαναγγείωση, stenting καρωτίδων, πρόληψη

Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και η συσχετιζόμενη με αυτό νοσηρότητα είναι μία από τις μεγαλύτερες απειλές της υγείας (Εικόνα 1). Ως αποτέλεσμα, η προφυλακτική χειρουργική θεραπεία σημαντικών καρωτιδικών στενώσεων υιοθετήθηκε αρχικά, τόσο από τους ασθενείς όσο και από τους ιατρούς, ενώ η καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή (CEA) κατέστη μία από τις συχνότερα διενεργούμενες επεμβάσεις από αγγειοχειρουργούς. Η αναπτυσσόμενη ενδοαγγειακή τεχνολογία έχει επιτρέψει την επέκταση των διαθέσιμων θεραπευτικών μεθόδων στη νόσο των εγκεφαλικών αγγείων. Η διαδερμική διάνοιξη με καθετήρα μπορεί να προσφέρει μία λιγότερο επεμβατική λύση, εναλλακτική της καρωτιδικής ενδαρτηρεκτομής. (1)

Η καρωτιδική επαναγγείωση αποτελεί αποτελεσματική μέθοδο στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με εξωκράνια καρωτιδική αθηροσκλήρωση, προσδιοριστική μιας σημαντικής στένωσης της έσω καρωτίδας αρτηρίας. (2)

Αρχικά, οι ενδαγγειακές προσπάθειες δεν επεκτάθηκαν σε κάθε ασθενή του οποίου τα κλινικά χαρακτηριστικά ταίριαζαν με αυτά της μελέτης NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial), η οποία τυχαιοποίησε ασθενείς με καρωτιδική στένωση 70 έως 99% και συμπτώματα ομόπλευρου παροδικού ΑΕΕ, μέσα σε διάστημα 120 ημερών από την τυχαιοποίηση σε φαρμακευτική ή χειρουργική θεραπεία (3), της μελέτης ECST (European Carotid Endarterectomy Surgery Trial), η οποία τυχαιοποίησε ασθενείς με καρωτιδική στένωση 70 έως 99% και συμπτώματα ομόπλευρου παροδικού ΑΕΕ, μέσα σε διάστημα 180 ημερών, σε φαρμακευτική ή χειρουργική θεραπεία (4) και της μελέτης ACAS (Asymptomatic Carotid Athero-sclerosis Study). (5)

Η τοποθέτηση stent αρχικά προσφέρθηκε σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, ακατάλληλους για τις χειρουργικές μελέτες, με καρωτιδικές βλάβες όμοιες με αυτές που οφελήθηκαν από τη χειρουργική επαναγγείωση.(1) Ωστόσο, οι Rubin και συνεργάτες ανέφεραν επιπλοκές

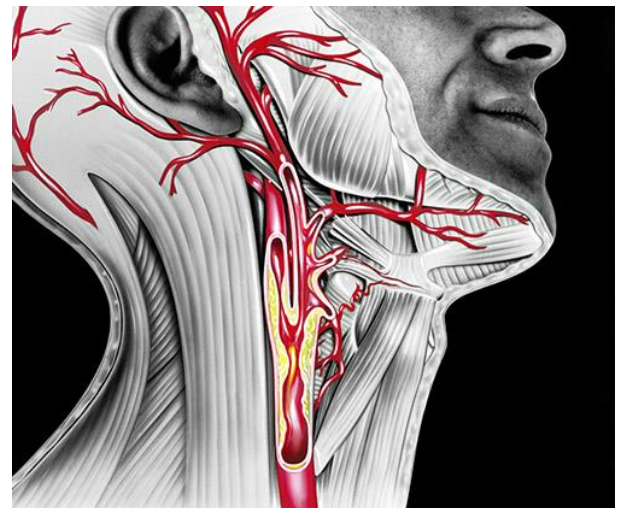


Εικόνα 1. Αθηρωμάτωση καρωτίδων

ομόπλευρου με την καρωτιδική στένωση παροδικού ΑΕΕ, ΑΕΕ, OEM και θανάτου στις πρώτες σειρές ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με τοποθέτηση stent στις καρωτίδες. (6) Η μελέτη CAVATAS (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study) παρείχε πρώτη προοπτικά τυχαιοποιημένα συγκριτικά στοιχεία σε ασθενείς με νόσο των εγκεφαλικών αγγείων, που τυχαιοποιήθηκαν για ενδαγγειακή ή χειρουργική θεραπεία. Σε αυτή τη μελέτη η θνητότητα ήταν ισοδύναμη και στα δύο σκέλη και τα ποσοστά νευροαγγειακών συμβαμάτων ήταν στατιστικά όμοια. Το ποσοστό θανάτου και μείζονος ΑΕΕ ανάμεσα στους χειρουργικούς ασθενείς ήταν 5,9% και 6,4% ανάμεσα στους ασθενείς αγγειοπλαστικής. Όλοι οι θάνατοι στην ενδαγγειακή ομάδα οφείλονταν σε θανατηφόρα ΑΕΕ, αλλά υπήρξε μόνο ένα θανατηφόρο ΑΕΕ στο χειρουργικό σκέλος. (7)

Η καρωτιδική στένωση (Εικόνα 2) ορίζεται ως συμπτωματική εάν ένας ασθενής παρουσίασε μέσα στους προηγούμενους 6 μήνες εστιακά νευρολογικά συμπτώματα, διαφορετικά ορίζεται ασυμπτωματική.

Οι ενδείξεις για καρωτιδική επαναγγείωση



Εικόνα 2. Καρωτιδική νόσος

εξαρτώνται από την πιθανή παρουσία συμπτωμάτων, από τη συννοσηρότητα του ασθενούς, από τα ανατομικά χαρακτηριστικά και από τον τεκμηριωμένο περιεπεμβατικό κίνδυνο εκάστοτε παρεμβατικού Κέντρου.

Συμπτωματικοί ασθενείς

Ενδείξεις για επαναγγείωση

Μια μετα-ανάλυση κλινικών δοκιμών που διεξήχθησαν σε συμπτωματικούς ασθενείς έχει αποδείξει ως τελικό σημείο ότι η καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή (CEA) ενός ασθενούς με στένωση <50% δεν συσχετίζεται με οποιοδήποτε όφελος, όσον αφορά την πρόληψη του θανάτου και του ισχαιμικού ΑΕΕ, σε σύγκριση με τη βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία. Αντίθετα, η καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή έδωσε μία σημαντική μείωση του κινδύνου ισχαιμικού ΑΕΕ στα 5 έτη σε ασθενείς με στένωση >50%. Αυτό το όφελος ήταν πιο εμφανές στους ασθενείς με βαθμό στένωσης μεταξύ 70% και 99%. (8) Ως εκ τούτου, οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC) συνιστούν την εκτέλεση καρωτιδικής ενδαρτηρε-

κτομής σε συμπτωματικούς ασθενείς με στένωση 70-99%, και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε συμπτωματικούς ασθενείς με 50-69% στένωση (κλάση IIa). (8),(9) Πάντα με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες, η διαδικασία πρέπει να διεξαχθεί σε ένα Κέντρο όπου υπάρχει τεκμηριωμένος περιεπεμβατικός κίνδυνος θανάτου/ισχαιμικού ΑΕΕ <6%.

Είναι γνωστό ότι ο κίνδυνος επανεμφάνισης ισχαιμικού ΑΕΕ/ παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου είναι μεγαλύτερος τις πρώτες ημέρες μετά ένα αρχικό ισχαιμικό εγκεφαλικό συμβάν. Στην πραγματικότητα, βάσει των διαθέσιμων βιβλιογραφικών δεδομένων, ο πρώτος κίνδυνος ισχαιμικού ΑΕΕ σε ασθενείς με στένωση >50% της έσω καρωτίδας αρτηρίας κυμαίνεται από 5% έως 8% εντός 48 ωρών, αυξάνεται έως και 17% εντός 72 ωρών, και φθάνει το 20% στις 7 ημέρες και το 25% στις 14 ημέρες. (10) Κατά συνέπεια, το αποτέλεσμα για τη δευτερογενή πρόληψη ισχαιμικού ΑΕΕ είναι καλύτερο όταν η παρέμβαση διεξαχθεί εντός 15 ημερών από την εμφάνιση των συμπτωμάτων. (10),(11)

Ένα σουηδικό ερευνητικό μητρώο (n=2596) ανέφερε ένα υψηλό ποσοστό θνησιμότητας (11,5%) για τις καρωτιδικές ενδαρτηρεκτομές που εκτελούνται εντός 48 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων. (12) Αντίθετα, στον εθνικό έλεγχο του Ηνωμένου Βασιλείου (n=23235 καρωτιδικών ενδαρτηρεκτομών) ήταν προφανές ότι όταν εκτελέστηκε η καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή εντός 48 ωρών, το ποσοστό θανάτου ή ισχαιμικού ΑΕΕ ήταν πιο χαμηλό (3,7%). (13) Αυτά τα δεδομένα ήταν συγκρίσι-

μα με αυτά που αναφέρθηκαν από μια ερευνητική γερμανική μελέτη. (14)

Επομένως, η επαναγγείωση πρέπει να θεωρηθεί ως μια επείγουσα κλινική κατάσταση, πραγματοποιήσιμη το συντομότερο δυνατό. Αντιθέτως, η πρόωπη επαναγγείωση μπορεί να συσχετισθεί με ένα αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικού εμφράκτου στην ισχαιμική περιοχή. Επί του παρόντος οι ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο αιμορραγικού εμφράκτου είναι εκείνοι με οξεία καρωτιδική απόφραξη, επίμονο νευρολογικό έλλειμμα, επέκταση της περιοχής του εμφράκτου σε μεγαλύτερη έκταση από το ένα τρίτο στην κατανομή αιμάτωσης της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, έκδηλη παρεγχυματική αιμορραγία. Συγκεκριμένα στη μελέτη CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial), η πραγματοποίηση καρωτιδικής επαναγγείωσης εντός 14 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων δεν συσχετίστηκε με αύξηση του ποσοστού των θανάτων και των ισχαιμικών ΑΕΕ σε σύγκριση με εκείνη που πραγματοποιήθηκε μεταξύ 15 και 60 ημερών από την εκδήλωση των συμπτωμάτων. (15)

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESC υποδεικνύουν καρωτιδική επαναγγείωση κατά τις πρώτες 14 ημέρες από την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο διαμάχης το όφελος από την επαναγγείωση εντός των πρώτων 48 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων.

Επιλογή τύπου επαναγγείωσης

Παρουσία σοβαρής συννοσηρότητας (καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια), ενός απρόσφορου τραχήλου (προηγούμενης έκθεσης σε ακτινοβολία, επαναστένωση, αλλοιώσεις πολύ απομακρυσμένες-άπω της έσω καρωτίδας αρτηρίας, αλλοιώσεις στο εγγύς στόμιο της κοινής καρωτίδας), παράλυσης του κάτω παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου, η καρωτιδική επαναγγείωση με stent (CAS) θα μπορούσε να θεωρηθεί ως μια λιγότερο επεμβατική εναλλακτική δυνατότητα επαναγγείωσης, η οποία σχετίζεται με έναν χαμηλότερο κίνδυνο τραυματισμού των κρανιακών νεύρων, τοπικών επιπλοκών του τραύματος και / ή αιμάτωμα του τραχήλου και περιεπεμβατικό OEM (Εικόνα 3). (16)



Εικόνα 3. Καρωτιδική ενδοπρόθεση

Σε τέσσερις ταυτόχρονες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, μεγάλου εύρους, που συνέκριναν την καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή (CEA) με την καρωτιδική επαναγγείωση με stent

(CAS), ο κίνδυνος AEE και θανάτου/AEE σε 30 ημέρες ήταν μεγαλύτερος μετά την επαναγγείωση με stent, κυρίως γιατί σχετιζόταν με ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ελάσσωνος AEE. Αν και η μελέτη CREST ανέφερε ότι η ανικανότητα που σχετιζόταν με ελάσσονα περιεγχειρητικά AEE "επιλυόταν" εντός 6 μηνών (17),(18), έχει αποδειχθεί ότι η επίπτωση κάθε είδους περιεγχειρητικού AEE συνδέεται με μία επιβίωση 3 φορές χαμηλότερη (18), παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με περιεγχειρητικό OEM (16), το οποίο βρέθηκε στη μελέτη CREST πιο συχνά μετά CEA.

Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν από μια μετα-ανάλυση 13 τυχαίοποιημένων δοκιμών ελέγχου (RCT), όπου το 80% των εγγεγραμμένων ασθενών ήταν συμπτωματικοί και στους οποίους η CAS συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο AEE, αλλά με ένα μειωμένο κίνδυνο OEM και τραύματα κρανιακών νεύρων. (19) Επίσης, μια ανασκόπηση της βρετανικής οργάνωσης ιατρικών ερευνών Cochrane (16 RCT, 7572 ασθενείς) δείχνει ότι η CAS συνδέεται με υψηλότερο κίνδυνο θανάτου και/ή AEE, ειδικά σε ασθενείς ηλικίας >70 ετών, αλλά με σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο OEM, κρανιακών βλαβών και αιματώματος. (20)

Στη διεθνή μελέτη ICSS (International Carotid Stenting Study) η συχνότητα εμφάνισης τραυματισμού ενός κρανιακού νεύρου ήταν 5,5% σε 821 ασθενείς τυχαίοποιημένους σε CEA (21), από αυτούς ωστόσο μόνο 11 ασθενείς (1,3%) είχαν υπολειπόμενα συμπτώματα 30 ημέρες μετά τη διαδικασία και μόνο ένας ασθενείς (0,12%) είχε τραυματισμό κρανιακού νεύρου

που εξακολουθούσε να δυσλειτουργεί σε 6 μήνες.

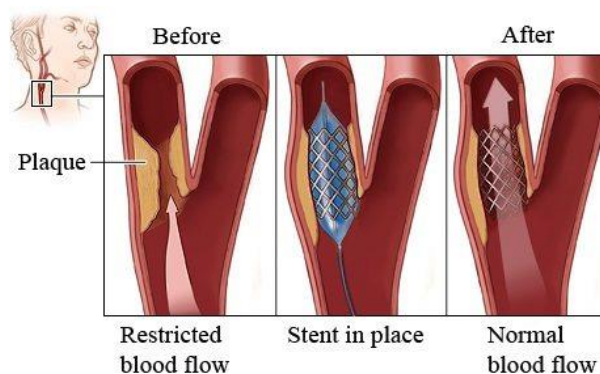
Η αύξηση του περιεπεμβατικού ΑΕΕ σε ηλικιωμένους ασθενείς που υπόκεινται σε CAS μπορεί να αποδοθεί στην ανάγκη ενδοαγγειακών χειρισμών στο αορτικό τόξο. Πράγματι, όταν υπερβούμε την περιεπεμβατική περίοδο των 30 ημερών, μακροπρόθεσμα δεδομένα δείχνουν ότι η CAS και η CEA έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα στη δευτερογενή πρόληψη ΑΕΕ. (22),(23)

Με βάση τις συστάσεις της ESC, όπου η επαναγγείωση ενδείκνυται σε συμπτωματικούς ασθενείς με υψηλό χειρουργικό κίνδυνο, η CAS θα πρέπει να θεωρείται εναλλακτική λύση στη χειρουργική επέμβαση σε εκείνα τα Κέντρα με τεκμηριωμένο περιεπεμβατικό κίνδυνο <6% (Εικόνα 4). Πρέπει να θυμόμαστε ότι υπάρχουν κλινικόπεριεπεμβατικοί παράγοντες που προβλέπουν έναν αυξημένο κίνδυνο ΑΕΕ μετά CAS: ηλικία >70 ετών, ένα αορτικό τόξο τύπου III (με σοβαρή γωνίωση), το "βόειο" αορτικό τόξο (όταν η ανώνυμη αρτηρία έχει κοινή προέλευση με την αριστερή κοινή καρωτίδα αρτηρία), αρτηριακή γωνίωση >60 μοίρες μεταξύ έσω- και κοινής καρωτίδας αρτηρίας, μήκος βλάβης >13 mm και διαδοχικές βλάβες. (24),(25),(26)

Ασυμπτωματικοί ασθενείς

Ενδείξεις για επαναγγείωση

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC, η καρωτιδική επαναγγείωση πρέπει να γίνεται σε ασθενείς με στένωση >60% που έχουν τουλάχιστον ένα από τα κλινικά χαρακτηριστικά και/ή απεικονιστικά χαρακτηριστικά,



Εικόνα 4. Αποκατάσταση καρωτιδικής ροής αίματος

τα οποία σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο σύστοιχου ΑΕΕ (παρουσία τεκμηριωμένου κινδύνου ΑΕΕ/περιεγχειρητικού θανάτου <3% και προσδόκιμο ζωής του ασθενούς >5 έτη). (27),(28),(29),(30)

Οι δύο μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες δοκιμές ελέγχου (RCT) σύγκρισης μεταξύ CEA και CAS, που αφορούσαν μόνο έμπειρους χειρουργούς και επεμβατικούς, είναι η CREST και η ACT-1 (Asymptomatic Carotid Trial). (31)

Στην ACT-1 το 2,9% του θανάτου/ΑΕΕ μετά CAS, "επέστρεψε" στον αποδεκτό κίνδυνο 3%. Αυτά τα αποτελέσματα δεν αναπαράχθηκαν στην κλινική πρακτική, όπως επιβεβαιώνεται από μια συστηματική ανασκόπηση μεγάλων μητρώων. Στοιχεία δείχνουν πράγματι ότι το 40% των μητρώων ανέφεραν ποσοστά θανάτου/ΑΕΕ μετά από CAS >3% σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, ενώ το 14% ανέφερε θάνατο/ΑΕΕ >5%. (32)

Επιλογή τύπου επαναγγείωσης

Οι οδηγίες της ESC συνιστούν χειρουργική επαναγγείωση της εξωκρανιακής αθηροσκλήρωσης σε ασυμπτωματικούς ασθενείς χαμηλού χειρουργικού κινδύνου. (31) Σε υψηλό χειρουργικό

κό κίνδυνο, πρέπει να ληφθεί υπόψη η CAS. (33) Δύο σημαντικές δοκιμές, η ACAS και η ACST-1 (Asymptomatic Carotid Surgery Trial), συνέκριναν την CEA και τη φαρμακευτική θεραπεία σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με καρωτιδική στένωση 60-99%. (28),(34),(35)

Στην ACAS, το ποσοστό θανάτου / ομόπλευρου AEE σε 5 χρόνια μετά CEA έναντι της φαρμακευτικής θεραπείας ήταν 5,1% έναντι 11,0% καθιστώντας απαραίτητη τη θεραπεία 18 ασθενών για την πρόληψη ενός AEE (number needed to treat [NNT]= 18). Ο κίνδυνος σε 10 χρόνια οποιουδήποτε AEE ήταν 13,4% έναντι 17,9% καθιστώντας απαραίτητη τη θεραπεία 22 ασθενών για την πρόληψη ενός AEE (NNT= 22). Ομοίως, στην ACST-1 τα ποσοστά αναφοράς οποιουδήποτε AEE σε 5 έτη ήταν 6,4% έναντι 11,8% (NNT= 19). Τα ποσοστά θανατηφόρων AEE και/ή AEE που προκαλούν αναπηρία ήταν 3,5% έναντι 6,1% ($p= 0,004$ NNT=38).

Η μελέτη SAPPHERE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) τυχαιοποίησε ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου για CEA ή CAS. (33)

Το πρωτεύον τελικό σημείο (σε 30 ημέρες θάνατος, AEE, OEM και/ή θάνατος μεταξύ 31 ημερών και 1 έτους) εμφανίστηκε σε 12,2% των ασθενών με CAS και σε 20,1% των ασθενών με CEA ($p= 0,053$). Σε 3 χρόνια, η επίπτωση μείζονος ή ελάσσονος ομόπλευρου AEE και περαιτέρω διαδοχική επαναγγείωση δεν ήταν στατιστικά διαφορετική μεταξύ CEA και CAS (30), αποδεικνύοντας έτσι μια ισοδύναμη αποτελεσματικότητα στην πρόληψη του AEE από τις δύο μεθόδους επαναγγείωσης.

Η αυξανόμενη εμπειρία των επεμβατικών είναι σε θέση να βελτιώσει τα αποτελέσματα της επαναγγείωσης όσον αφορά την πρωτογενή πρόληψη AEE. Σε μια μετα-ανάλυση 41 μελετών, το ποσοστό ομόπλευρου AEE ήταν 2,3% ανά 100 άτομα ετησίως στις μελέτες που ολοκληρώθηκαν πριν από το 2000, σε σύγκριση με 1,0 ανά 100 άτομα ετησίως κατά την περίοδο 2000-2010. (36)

Να σημειωθεί ότι μια πτώση κατά 60-70% στο ετήσιο ποσοστό AEE παρατηρήθηκε επίσης σε ασθενείς που έλαβαν ιατρική θεραπεία στις μελέτες της περιόδου από το 1995 έως το 2010 (28),(35),(36), γεγονός που υποδηλώνει μια βελτιωμένη αποτελεσματικότητα πρόληψης της σύγχρονης ιατρικής θεραπείας.

Επιλογή του ασθενούς που θα υποβληθεί σε επαναγγείωση

Υπό το πρίσμα της βελτίωσης της προληπτικής θεραπευτικής αποτελεσματικότητας, είναι απαραίτητο να υποδείξουμε τους ασυμπτωματικούς ασθενείς με αυξημένα κλινικά και/ή απεικονιστικά χαρακτηριστικά κινδύνου για ισχαιμικά AEE. Οι συστάσεις της ESC υποδηλώνουν ότι η παρουσία ενός ή περισσότερων κλινικών ή απεικονιστικών χαρακτηριστικών που αναφέρονται είναι ικανή να προσδιορίσει ασθενείς με υψηλότερο ισχαιμικό κίνδυνο και που ως εκ τούτου πρέπει να αντιμετωπιστούν με επαναγγείωση.

Ανίχνευση εμβόλων με διακρανιακό Doppler

Η ανίχνευση μικροεμβόλων στο διακρανιακό Doppler για την αναγνώριση του ασθενούς με

σοβαρή ασυμπτωματική καρωτιδική στένωση υποδηλώνει την παρουσία μιας ασταθούς ασυμπτωματικής πλάκας υψηλού κινδύνου για ισχαιμικό ΑΕΕ. Οι Spence και συνεργάτες (37), πρώτοι έχουν επισημάνει πως οι ασθενείς με ασυμπτωματική σοβαρή καρωτιδική στένωση με >2 μικροέμβολα ανά ώρα έχουν 15 φορές αυξημένο κίνδυνο ομόπλευρου ΑΕΕ σε σύγκριση με ασθενείς στους οποίους δεν ανιχνεύονται μικροέμβολα. Επίσης στη μελέτη ACES (Asymptomatic Carotid Emboli Study) παρατηρήθηκε ότι ασθενείς με ένα ή περισσότερα έμβολα στο διακρανιακό Doppler έχουν υψηλότερο κίνδυνο ΑΕΕ σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν έμβολα. (38) Πρέπει να σημειωθεί ότι η βελτιστοποίηση της ιατρικής θεραπείας είναι σε θέση να μειώσει τη συχνότητα των μικροεμβολικών σημάτων. (37) Η ανίχνευση εμβολισμών στο διακρανιακό Doppler είναι αυτή τη στιγμή η καλύτερη επικυρωμένη μέθοδος για την αναγνώριση ασθενών υψηλού κινδύνου με ασυμπτωματική καρωτιδική στένωση. (39) Αυτό επίσης υποστηρίζεται από μια μετα-ανάλυση που περιλαμβάνει 5 προοπτικές μελέτες (40), η παρουσία εμβολισμού μέσω Doppler ήταν ένας σημαντικός παράγοντας πρόβλεψης ομόπλευρου ΑΕΕ.

Υποηχοϊκή αθηρωματική πλάκα στο έγχρωμο Doppler

Η υποηχοϊκή καρωτιδική πλάκα αντιστοιχεί στην παρουσία ενός πλούσιου σε λιπίδια νεκρωτικού πυρήνα ή σε αιμορραγία μέσα στην αθηρωματική πλάκα. (41),(42)

Αρκετές μελέτες και μετα-αναλύσεις συσχετίζουν την παρουσία υποηχοϊκής πλάκας με αυξημένο κίνδυνο ΑΕΕ σε ασθενείς με ασυ-

μπτωματική καρωτιδική στένωση. (43),(44), (45),(46) Στη μελέτη ACES, παρατηρήθηκε ότι η προγνωστική αξία της παρουσίας της υποηχοϊκής αθηρωματικής πλάκας αυξάνεται με την ταυτόχρονη παρουσία εμβόλων που ανιχνεύονται στο διακρανιακό Doppler. (45)

Πρόοδος της σοβαρότητας της στένωσης

Η μεγαλύτερη προοπτική μελέτη σε ασθενείς με ασυμπτωματική καρωτιδική στένωση υπό φαρμακευτική θεραπεία, η μελέτη ACSRS (Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke) (47) έδειξε πως η εξέλιξη του βαθμού της καρωτιδικής στένωσης είναι ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας ομόπλευρου ΑΕΕ. Στην παρούσα μελέτη (47), η σωρευτική συχνότητα εμφάνισης (CI, Cumulative Incidence) ομόπλευρου ισχαιμικού ΑΕΕ στα 8 έτη ήταν 0% σε ασθενείς στους οποίους παρατηρήθηκε μία υποστροφή του βαθμού στένωσης, 9% σε εκείνους όπου δεν παρατηρήθηκε μία διακύμανση του βαθμού στένωσης και 16% εάν υπήρχε αύξηση στο βαθμό στένωσης. Πιο απλά, τόσο η μελέτη ACSRS όσο και άλλες παρόμοιες μελέτες (48), έδειξαν ότι ο κίνδυνος ΑΕΕ συσχετίστηκε τόσο στο βαθμό της αρχικής καρωτιδικής στένωσης όσο και στην προοδευτική μεταβολή αυτής της ίδιας της στένωσης. (47)

Σιωπηλό έμφρακτο από έμβολο τεκμηριωμένο σε CT ή MRI εγκεφάλου

Δύο μεγάλες μελέτες, η Cardiovascular Health Study (49) και η Rotterdam Scan Study (50) έχουν δείξει πως η παρουσία σιωπηλών εγκεφαλικών εμφράκτων τα οποία είναι τεκμηριωμένα με CT ή MRI εγκεφάλου, σχετίζεται με αύ-

ξηση του κινδύνου ΑΕΕ στο γενικό πληθυσμό. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε ότι ασθενείς με ασυμπτωματική στένωση 60-99% που έχουν ένα σιωπηλό εμβολικό έμφρακτο στην CT εγκεφάλου έχουν έναν τριπλάσιο κίνδυνο ομόπλευρου ΑΕΕ σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς σιωπηλό εγκεφαλικό έμφρακτο. (51)

Μείωση της εφεδρείας της εγκεφαλικής ροής

Με την αύξηση του βαθμού σοβαρότητας της καρωτιδικής στένωσης, ενεργοποιείται ο μηχανισμός αυτορρύθμισης της καρωτιδικής αγγείωσης, εγκαθίσταται μία αγγειοδιαστολή των εγκεφαλικών αρτηριδίων με συνεπακόλουθη διατήρηση της εγκεφαλικής πίεσης διάχυσης. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η μείωση της εφεδρείας της εγκεφαλικής ροής συνδέεται με υψηλότερο κίνδυνο ΑΕΕ σε ασθενείς με ασυμπτωματική καρωτιδική στένωση. (52),(53)

Συγκεκριμένα, επιβεβαιώθηκε σε μια μετα-ανάλυση 13 μελετών, ο αυξημένος έως και 4 φορές κίνδυνος ΑΕΕ σε ασθενείς με ασυμπτωματική καρωτιδική πλάκα και μείωση της εφεδρείας της εγκεφαλικής αιματικής ροής. (54)

Επέκταση της περιοχής με λιπιδικό πυρήνα κοντά στον αυλό ή θρόμβο στην επιφάνεια της πλάκας (JBA,

Juxtaluminal Black hypoechoic Area) στο καρωτιδικό υπερηχογράφημα

Στη μελέτη ACSRS παρατηρήθηκε ότι όχι μόνο η παρουσία αλλά και η επέκταση της υποηχογενούς περιοχής JBA είναι σε θέση να προβλέψει τον αυξημένο κίνδυνο ομόπλευρου ισχαιμικού ΑΕΕ σε ασθενείς με ασυμπτωματική καρωτιδι-

κή στένωση. (55) Ειδικότερα, στο τέλος της πενταετούς παρακολούθησης (follow-up) το ποσοστό ισχαιμικού ΑΕΕ ή ισχαιμικού εμφράκτου του αμφιβληστροειδούς ήταν 3% σε ασθενείς με υποηχογενή περιοχή <4mm², 21% σε ασθενείς με μια υποηχογενή περιοχή μεταξύ 4 και 8 mm², 36% σε ασθενείς με μια περιοχή 8-10 mm² και 43% σε ασθενείς με μια υποηχογενή περιοχή >10 mm² (με μέσο ετήσιο ρυθμό 0,6% 4,2% 7,2% και 8,6% αντίστοιχα). (55)

Εντοπισμός αιμορραγιών εντός της καρωτιδικής πλάκας μέσω MRI

Η MRI της καρωτιδικής πλάκας μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την επιλογή ασυμπτωματικών ασθενών υψηλού κινδύνου για ΑΕΕ, οι οποίοι θα μπορούσαν συνεπώς να επωφεληθούν από την καρωτιδική επαναγγείωση. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η ταυτοποίηση με MRI καρωτιδικών πλακών με αιμορραγία εντός αυτών, με εκτεταμένο νεκρωτικό πυρήνα και με λέπτυνση ή/και ρήξη του ινώδους περιβλήματος, συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ομόπλευρου ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού συμβάντος. (56), (57) Συγκεκριμένα, η ανάλυση των αποτελεσμάτων μιας μετα-ανάλυσης (58) των μελετών αυτών υποδεικνύει ότι η ταυτοποίηση με MRI αυτών των χαρακτηριστικών της καρωτιδικής πλάκας μπορεί να παράσχει πρόσθετες μετρήσεις κινδύνου για ΑΕΕ ανεξάρτητα από την απλή μέτρηση της στένωσης του καρωτιδικού αυλού.

Εξελκωμένη καρωτιδική πλάκα

Στη μελέτη NASCET παρατηρήθηκε ότι η παρουσία εξελκωμένης πλάκας σχετίζεται με αύξηση του σχετικού κινδύνου ΑΕΕ. (59) Συγκε-

κριμένα, σε ασθενείς με ασυμπτωματική καρωτιδική στένωση η παρουσία $> \dot{\gamma} = 3$ ελκών στην πλάκα προβλέπει αύξηση τόσο του κινδύνου μικροεμβολισμού όσο και του θανάτου και/ή του ΑΕΕ. (60)

Σε αυτή την περίπτωση, η υπερηχογραφία μέσων αντίθεσης είναι ανώτερη από το απλό έγχρωμο Doppler για την ανίχνευση της εξέλιξης των πλακών (61) και συνεπώς μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ταυτοποίηση των καρωτιδικών πλακών που σχετίζονται με υψηλό εμβολικό κίνδυνο.

Πως βελτιώνονται τα αποτελέσματα της καρωτιδικής αγγειοπλαστικής

Με την προσεκτική θεώρηση των εξαιρετικών αποτελεσμάτων της φαρμακευτικής θεραπείας, όσον αφορά την πρωτογενή πρόληψη ΑΕΕ σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, είναι απαραίτητο, εκτός από την επαρκή επιλογή ασθενών με υψηλότερο κίνδυνο ΑΕΕ, να μειωθούν στο ελάχιστο οι κίνδυνοι για περιεπεμβατικά και μετεπεμβατικά συμβάντα μετά CAS. Οι πρόσφατες τεχνολογικές εξελίξεις και η αυξημένη εμπειρία των επεμβατικών επιτρέπει σήμερα να μειωθεί σημαντικά ο κίνδυνος εγκεφαλικών εμβολικών συμβάντων μετά από CAS.

Συσκευές εμβολικής προστασίας

Το κλειδί του συνολικού οφέλους οποιασδήποτε καρωτιδικής μεθόδου είναι η αποφυγή του ΑΕΕ κατά το περιεπεμβατικό χρονικό διάστημα. Η επισήμανση ότι η αποφυγή των ΑΕΕ κατά την περιεπεμβατική περίοδο είναι κρίσιμη, κι

ότι τα περιφερικά έμβολα είναι δυνητικά καταστροφικά, υπογραμμίζει την ανάγκη αναγνώρισης παραγόντων κινδύνου για τη βελτιστοποίηση της επιλογής ασθενών.(1) Οι νευρολογικές βλάβες μπορούν να προβλεφθούν από κλινικο-περιεπεμβατικούς παράγοντες όπως αναφέρθηκε ανωτέρω. (24),(25),(26) Το θρομβωτικό υλικό δεν είναι η μόνη αιτία εμβολικού ΑΕΕ. Δημοσιεύθηκαν στοιχεία εμβολισμού από καρωτιδική πλάκα ως αποτέλεσμα τοποθέτησης stent και PTA από τους Manninen και συνεργάτες. (62),(63) Τα αποτελέσματα της τοποθέτησης stent, συμπεριλαμβανομένης της μετά την έκπτυξη διαστολής όταν είναι απαραίτητη (n=9) και PTA (n=10) συγκρίθηκαν in situ σε ανθρώπινα πτώματα, ενώ εμβολικό υλικό ανιχνεύθηκε σε ίσες ποσότητες και στους δύο τύπους παρέμβασης. Η ιστολογική ανάλυση του υλικού προσδιόρισε ότι αποτελείται κυρίως από συστατικά αθηροσκληρωτικής πλάκας. Μελέτες των ενδαγγειακών επιφανειών μετά την παρέμβαση, με ενδαγγειακό υπέρηχο και απεικόνιση με MRI, οδήγησαν τους ερευνητές στην υπόθεση ότι η ομαλότερη επιφάνεια μετά την τοποθέτηση stent θα μπορούσε να είναι προτιμότερη της επιφάνειας μετά από PTA. Επιπρόσθετες ex vivo μελέτες στο Ανατομείο της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών και διεθνώς, έχουν επιβεβαιώσει ότι εμβολικό υλικό απελευθερώνεται συχνά στη διάρκεια ενδαγγειακού χειρισμού πλάκας, σε πολλά στάδια. (64) Οι Ohki (65), Rapp (66) και συνεργάτες βρήκαν ότι εμβολικό υλικό απελευθερώθηκε από όλα τα δείγματα. Κλινικά στοιχεία εμβολής βρίσκονται με Doppler στο 30 έως 40% των συμπτωματικών και στα 4 έως 20%

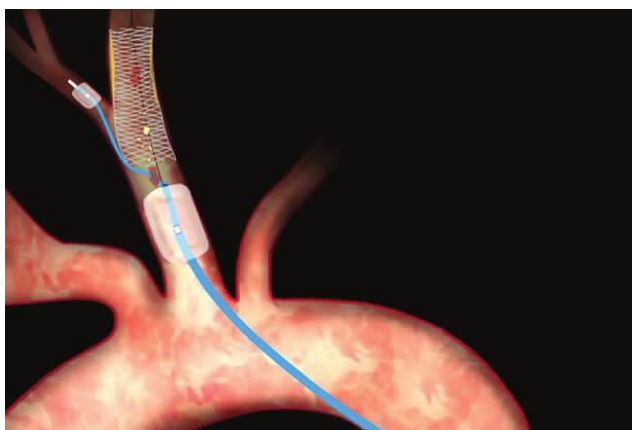
των ασυμπτωματικών ασθενών, κι έτσι θεωρείται ότι ο μικροεμβολισμός είναι καθολικός. Οι κλινικές συνέπειες της μαζικής εμβολής συνήθως εξαρτώνται από το μέγεθος και τον αριθμό των εμβόλων και τη φύση του περιφερικού αγγειακού δικτύου. (67)

Οι πρόσφατες κετευθυντήριες οδηγίες της ESC (31) συνιστούν τη χρήση συσκευών εγκεφαλικής προστασίας κατά τη διάρκεια CAS. Ακόμη και απουσία δεδομένων που προέρχονται από τυχαιοποιημένες δοκιμές ελέγχου (RCT), οι συστάσεις της ESC βασίζονται στο γεγονός ότι, σε διαφορετικά μητρώα, έχουν αναφερθεί χαμηλότερα ποσοστά εγκεφαλικής εμβολής με τη χρήση συσκευής εμβολικής προστασίας (EPD), (68),(69),(70) και επομένως χαμηλότερος περιεπεμβατικός κίνδυνος για ΑΕΕ. (71),(72) Ειδικότερα, το πλεονέκτημα της χρήσης EPD ήταν ιδιαίτερα εμφανές σε μια προοπτική μελέτη 1455 ασθενών: σε αυτούς που έλαβαν θεραπεία με χρήση EPD, τα ποσοστά ΑΕΕ και θανάτου ενδονοσοκομειακά ήταν 2,1% έναντι 4,9% σε ασθενείς χωρίς EPD. (72) Στο πλαίσιο των τυχαιοποιημένων δοκιμών ελέγχου (RCT), τα χαμηλότερα ποσοστά των μετεπεμβατικών εμβολικών επιπλοκών σημειώθηκαν στις μελέτες CREST και ACT-1, όπου η εγκεφαλική προστασία ήταν υποχρεωτική και οι επεμβατικοί ιατροί είχαν εκπαιδευθεί στη χρήση τους. (27) Ο θεμελιώδης ρόλος της εμπειρίας των επεμβατικών στη χρήση EPD αποδεικνύεται από το γεγονός ότι στη μελέτη SPACE (Stent Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy) (μελέτη στην οποία οι επεμβατικοί ενδαγγειακοί ιατροί είχαν μόνο μια ελάχιστη εμπειρία)

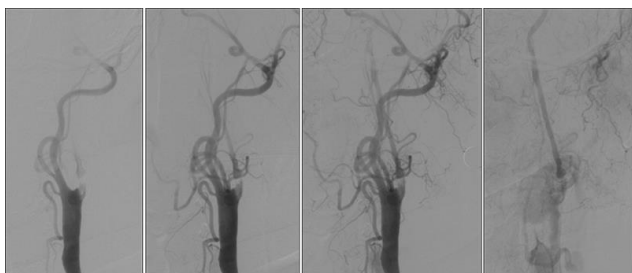
παρατηρήθηκε ένα ποσοστό ομόπλευρου ΑΕΕ μικρότερο στους ασθενείς που υποβάλλονται σε CAS χωρίς χρήση EPD (6,2%) σε σύγκριση με εκείνους στους οποίους είχε χρησιμοποιηθεί EPD (8,3%).(73) Συσκευές που εφαρμόζουν περιφερική απόφραξη με μπαλόνι, περιφερική τοποθέτηση πορώδους φίλτρου και εγγύς απόφραξη με αναρρόφηση, έχουν όλες αναπτυχθεί, όπως για παράδειγμα η συσκευή εγγύς προστασίας-σύστημα MOMA, σε ενδοαυλικό θρόμβο, σοβαρή στένωση ή ελίκωση μεταβολβικής έσω καρωτίδας (Εικόνες 5,6,7,8), και άπω προστασίας όπως σε καλή ανατομία του αορτικού τόξου, σε απουσία ενδοαυλικού θρόμβου ή μεγάλου βαθμού στένωσης (Εικόνα 9). (74) Οι Henry και συνεργάτες ήταν οι πρώτοι που ανέφεραν τη χρήση της απόφραξης με μπαλόνι και της αναρρόφησης για καρωτιδικές επεμβάσεις σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Η καρωτιδική απόφραξη ήταν καλά ανεκτή από όλους εκτός ενός από τους 48 ασθενείς, η μη ανοχή οφειλόταν στην παρουσία πολλαπλών σοβαρών καρωτιδικών βλαβών και πτωχής παράπλευρης κυκλοφορίας. (75) Η χρήση των συσκευών μπορεί να συσχετίζεται με δύσκολη τοποθέτηση περιφερικά της βλάβης, περιφερικό καρωτιδικό σπασμό ή δυσκολία ανάκτησης της προστατευτικής συσκευής μέσα από τα stents. Αν και τα μπαλόνια απόφραξης έχουν ένα πιο ευνοϊκό προφίλ, παρεμποδίζουν τη ροή και δεν είναι ανεκτά από όλους τους ασθενείς. Τα φίλτρα παρέχουν περιφερική άρδευση και μέσω αυτής όχι μόνο οφελούν το όργανο-στόχο, αλλά επίσης επιτρέπουν καλύτερη οπτικοποίηση για τοποθέτηση stent. (1)

Επιλογή του stent

Σε ένα ευρωπαϊκό μητρώο με περισσότερους από 1600 ασθενείς έχει αποδειχθεί ότι ο σχεδιασμός του stent που χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια μιας CAS είναι ένας σημαντικός παράγοντας πρόβλεψης νευρολογικών επιπλοκών.(76) Ο περιεπεμβατικός κίνδυνος εγκεφαλικής εμβολής κατά τη διάρκεια CAS (77) βρέθηκε ότι είναι υψηλότερος με τα open-cell stent



Εικόνα 5. Εγγύς προστασία-σύστημα MOMA π.χ. σε ενδοαυλικό θρόμβο, σοβαρή στένωση ή ελικώση μεταβολβικής έσω καρωτίδος



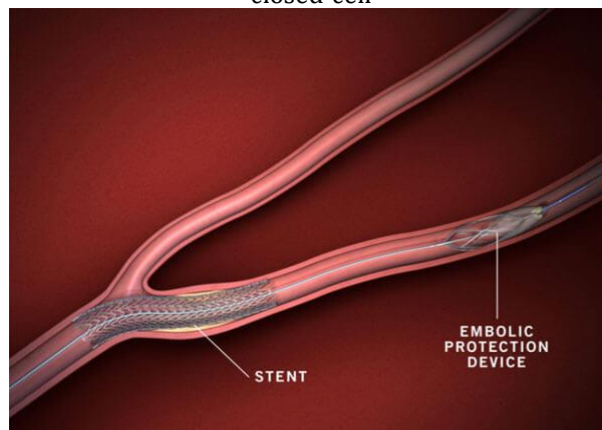
Εικόνα 6. Έγχυση στην AP κοινή καρωτίδα με στένωση μεγαλύτερη του 95% της εκφύσεως και του βολβού της AP έσω καρωτίδας με ελείμματα πληρώσεως



Εικόνα 7. Τοποθέτηση του εγγύς συστήματος προστασίας MOMA με διάταση του περιφερικού μπαλονιού στην αρχή της αριστερής έσω καρωτίδας



Εικόνα 8. Αποκατάσταση στένωσης αριστερού καρωτιδικού βολβού με τοποθέτηση stent τύπου closed-cell



Εικόνα 9. Άπω προστασία π.χ. σε καλή ανατομία αορτικού τόξου, χωρίς ενδοαυλικό θρόμβο ή μεγάλου βαθμού στένωση

συγκριτικά με τα closed-cell stent, και ιδιαίτερα υψηλός όταν χρησιμοποιούνται open-cell stent με επιφάνεια <7,5mm² υποδηλώνοντας μια αιτιώδη σχέση μεταξύ της σχετικής αύξησης του μετεπεμβατικού κινδύνου για ΑΕΕ και της χρήσης open-cell stent. (78) Ο λόγος είναι πιθανώς μια μείωση της δυνατότητας εμβολισμού μικρών τεμαχίων αθηρωματικής πλάκας. Γι' αυτό το λόγο ο κίνδυνος δυσμενών μετεπεμβατικών εγκεφαλικών συμβαμάτων συνδέθηκε με τις διαστάσεις της επιφάνειας των "cells stent", πράγμα που δείχνει ισχυρή επίδραση του σχεδιασμού της καρωτιδικής ενδοπρόθεσης σχετικά με τα αποτελέσματα της CAS. (79)

Η ανάγκη για αυξημένη επικάλυψη της αθηρωματικής πλάκας και για τη μείωση του κινδύνου

μετατόπισης υπολειμμάτων της διαμέσου του πλέγματος της ενδοπρόθεσης οδήγησε στο σχεδιασμό ενός καρωτιδικού stent νέας γενιάς με διπλή στιβάδα. Αυτές οι συσκευές βασικά αποτελούνται από μια ενδοπρόθεση νικελίου-τιτανίου (nitinol stent) λεπτού στρώματος σε συνδυασμό με επίστρωση με πλέγμα (το οποίο μπορεί να είναι κατασκευασμένο από νιτινόλη ή τερεφθαλικό πολυαιθυλένιο [PET]). Το μέγεθος του μικρότερου στοιχείου-cell stent μπορεί να έχει μια επιφάνεια έως λιγότερο από 500 μm^2 (νιτινόλη) ή ακόμα και μέχρι 165 μm^2 (PET). Αυτή η λειτουργία επιτρέπει στη συσκευή να παγιδεύει και να εξαιρεί υπολείμματα θρόμβων και αθηρωματικής πλάκας για να αποφευχθούν οξέα και όψιμα εμβολικά συμβλήματα από τη βλάβη "στόχο". Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση των πρώτων κλινικών μελετών που αξιολόγησαν αυτές τις συσκευές εμβολικής προστασίας (EPD) (80),(81) έδειξε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα αυτών των συσκευών, ανεξαρτήτως της κλινικής κατάστασης του ασθενούς και της ανατομικής πολυπλοκότητας κατά τη διαδικασία. (82)

Εμπειρία επεμβατικού ιατρού

Η εμπειρία των επεμβατικών ιατρών είναι θεμελιώδης για τη μείωση της επίπτωσης των περι- και μετεπεμβατικών επιπλοκών. Αρκετές τυχαίοποιημένες δοκιμές ελέγχου που συγκρίναν την CAS και την CEA επικρίθηκαν επειδή έχουν διεξαχθεί από αγγειοχειρουργούς που είχαν καλή χειρουργική εμπειρία και επεμβατικούς ιατρούς με περιορισμένη εμπειρία στην ενδαγγειακή τεχνική. (83)

Μια μετα-ανάλυση 25 μη τυχαίοποιημένων μελετών (n= 936436 CEA) κατέγραψε μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των CEA και των περιεγχειρητικών AEE/ θανάτων. Πράγματι, οι χειρουργοί που εκτελούν έναν αριθμό CEA >30 το χρόνο έχουν καλύτερα αποτελέσματα περιεγχειρητικών θανάτων /AEE, συγκριτικά με τους λιγότερο έμπειρους χειρουργούς. (84)

Επίσης συσσωρεύονται προοδευτικά περισσότερα αποδεικτικά στοιχεία που υποστηρίζουν το γεγονός ότι η εμπειρία επιτελεί ένα βασικό ρόλο στη μείωση του ποσοστού επιπλοκών μετά CAS. (85),(86) Σε μια ανάλυση του μητρώου CAPTURE (Carotid ACCULINK/ACCUNET Post-Approval Trial to Uncover Rare Events), 2 μητρώα ανέφεραν ένα κατώτατο όριο 72 περιπτώσεων ανά επεμβατικό ιατρό, για να επιτευχθεί ένα ποσοστό περιεπεμβατικών θανάτων/AEE <3%. (85)

Μια πολυπαραγοντική αναδρομική έρευνα, σχετική με τους παράγοντες πρόβλεψης για περιεπεμβατικά AEE σε >1,7 εκατομμύρια CEA και CAS, έχει τεκμηριώσει 3 φορές υψηλότερα ποσοστά περιεπεμβατικών AEE σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε CAS από επεμβατικούς ιατρούς οι οποίοι είχαν πραγματοποιήσει δύο ή λιγότερες CAS ανά έτος σε σχέση με άλλους πιο έμπειρους.

Εν κατακλείδι, η εμπειρία των επεμβατικών ιατρών είναι σημαντική όχι μόνο για τη διαχείριση της επέμβασης αυτής καθ' εαυτής και της επιλογής των επεμβατικών υλικών, αλλά επίσης και για την επιλογή και διαχείριση των ασθενών πέρι- και μετεπεμβατικά. (87)

Βιβλιογραφία

1. BRAUNWALD E. Καρδιολογία, Εκδόσεις Μεν-
dor, Αθήνα 2005;II:1477,1481-1483
2. DONNAN GA, DAVIS SM, CHAMBERS BR,
GATES PC. Surgery for prevention of stroke.
Lancet 1998;351:1372-3
3. NASCET Collaborators: Beneficial effect of
carotid endarterectomy in symptomatic pa-
tients with high-grade carotid stenosis. N Engl J
Med 1991;325:445-453
4. Randomised trial of endarterectomy for re-
cently symptomatic carotid stenosis. Final re-
sults of the MRC European Carotid Surgery Trial
(ECST). Lancet 1998;351:1379-1387
5. Endarterectomy for asymptomatic carotid
artery stenosis. Executive Committee for the
Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study.
JAMA 1995;273:1421-1428
6. ROUBIN GS, IYER SS, VITEK J. Carotid artery
stenting: rationale, indications, technique. In
Heuser R (ed): Peripheral Vascular Stenting for
Cardiologists. New York Martin Dunitz, 1999:
67-117
7. VEITH FJ, AMOR M, OHKI T, et al. Current sta-
tus of carotid bifurcation angioplasty and stent-
ing based on a consensus of opinion leaders. J
Vasc Surg 2001;33:S111
8. ROTHWELL PM, ELIASZIW M, GUTNIKOV SA,
et al. Analysis of pooled data from the random-
ized controlled trials of endarterectomy for
symptomatic carotid stenosis. Lancet
2003;361:107-16
9. ECONOMOPOULOS KP, SERGENTANIS TN,
TSIVGOULIS G, MARIOLIS AD, STEFANADIS C.
Carotid artery stenting versus carotid endarter-
ectomy: a comprehensive meta-analysis of
short-term and long-term outcomes. Stroke
2011;42:687-92
10. NAYLOR AR, SILLESEN H, SCHROEDER TV.
Clinical and imaging features associated with an
increased risk of early and late stroke in pa-
tients with symptomatic carotid disease. Eur J
Vasc Endovasc Surg 2015;49:513-23
11. ROTHWELL PM, ELIASZIW M, GUTNIKOV
SA, WARLOW CP, BARNETT HJ. Sex difference
in the effect of time from symptoms to surgery
on benefit from carotid endarterectomy for
transient ischemic attack and non-disabling
stroke. Stroke 2004;35:2855-61
12. STROMBERG S, GELIN J, OSTERBERG T,
BERGSTROM GM, KARLSTROM L, OSTERBERG
K. Very urgent carotid endarterectomy confers
increased procedural risk. Stroke
2012;43:1331-5
13. LOFTUS IM, PARASKEVAS KI, JOHAL A,
WATON S, et al. Delays to surgery and proce-
dural risks following carotid endarterectomy in
the UK National Vascular Registry. Eur J Vasc
Endovasc Surg 2016;52:438-43
14. TSANTILAS P, KUEHNL A, KONIG T, et al.
Short time interval between neurologic event
and carotid surgery is not associated with an
increased procedural risk. Stroke
2016;47:2783-90
15. MESCHIA JF, HOPKINS LN, ALTAFULLAH I,
et al. Time from symptoms to carotid endarter-

ectomy or stenting and perioperative risk. *Stroke* 2015;46:3540-2

16. BLACKSHEAR JL, CUTLIP DE, ROUBIN GS, et al. CREST Investigators. Myocardial infarction after carotid stenting and endarterectomy: results from the carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial. *Circulation* 2011;123:2571-8

17. BROTT TG, HOBSON RW 2nd, HOWARD G, et al. CREST Investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363:11-23

18. HILL MD, BROOKS W, MACKEY A, et al. CREST Investigators. Stroke after carotid stenting and endarterectomy in the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST). *Circulation* 2012;126:3054-61

19. BONATI LH, LYRER P, EDERLE J, FEATHERSTONE R, BROWN MM. Percutaneous transluminal balloon angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD 000515

20. RANTNER B, GOEBEL G, BONATI LH, RINGLEB PA, MAS JL, FRAEDRICH G. The risk of carotid artery stenting compared with carotid endarterectomy is greatest in patients treated within 7 days of symptoms. *J Vasc Surg* 2013;57:619-26

21. DOIG D, TURNER EL, DOBSON J, et al. ICSS Investigators. Incidence, impact, and predictors of cranial nerve palsy and haematoma following carotid endarterectomy in the international carotid stenting study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;48:498-504

22. BONATI LH, DOBSON J, FEATHERSTONE RL, et al. International Carotid Stenting Study Investigators. Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial. *Lancet* 2015;385:529-38

23. BROTT TG, HOWARD G, ROUBIN GS, et al. CREST Investigators. Long-term results of stenting versus endarterectomy for carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2016;374:1021-31

24. MAS JL, CHATELLIER G, BEYSSEN B, et al. EVA-3S Investigators. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006;355:1660-71

25. MOORE WS, POPMA JJ, ROUBIN GS, et al. Carotid angiographic characteristics in the CREST trial were major contributors to periprocedural stroke and death differences between carotid artery stenting and carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2016;63:851-8

26. SILVER FL, MACKEY A, CLARK WM, et al. CREST Investigators. Safety of stenting and endarterectomy by symptomatic status in the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST). *Stroke* 2011;42:675-80

27. ROSENFELD K, MATSUMURA JS, CHATURVEDI S, et al. ACT1 Investigators. Randomized trial of stent versus surgery for asymptomatic carotid stenosis. *N Engl J Med* 2016;374:1011-20

28. HALLIDAY A, MANSFIELD A, MARRO J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomized controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491-502
29. PARASKEVAS KI, KALMYKOV EL, NAYLOR AR. Stroke/death rates following carotid artery stenting and carotid endarterectomy in contemporary administrative dataset registries: a systematic review. *Eur J Endovasc Surg* 2016;51:3-12
30. GURM HS, YADAV JS, FAYAD P, et al. SAPPHIRE Investigators. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;358:1572-9
31. ABOYANS V, RICCO JB, BARTELINK ML, et al. 2017 ESC Guideline on the diagnosis treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society of Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018;39:763-816
32. CHOI JC, JOHNSTON SC, KIM AS. Early outcomes after carotid artery stenting compared with endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2015;46:120-5
33. YADAV JS, WHOLEY MH, KUNTZ RE, et al. Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351:1493-1501
34. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995;273:1421-8
35. HALLIDAY A, HARRISON M, HAYTER E, et al. Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2010;376:1074-84
36. HADAR N, RAMAN G, MOORTHY D, et al. Asymptomatic carotid artery stenosis treated with medical therapy alone: temporal trends and implications for risk assessment and the design of future studies. *Cerebrovasc Dis* 2014;38:163-73
37. SPENCE JD, TAMAYO A, LOWNIE SP, et al. Absence of microemboli on transcranial Doppler identifies low-risk patients with asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2005;36:2373-8
38. MARKUS HS, KING A, SHIPLEY M, et al. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2010;9:663-71
39. SPENCE JD. Transcranial Doppler monitoring for microemboli: a marker of a high-risk carotid plaque. *Semin Vasc Surg* 2017;30:62-66
40. KING A, MARKUS HS. Doppler embolic signals in cerebrovascular disease and prediction of stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2009;40:3711-17
41. EL-BARGHOUTY NM, LEVINE T, LADVA S, et al. Histological verification of computerised ca-

rotid plaque characterisation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;11:414-6

42. GRONHOLDT ML, NORDESTGAARD BG, WIEBE BM, et al. Echo-lucency of computerized ultrasound images of carotid atherosclerotic plaques are associated with increased levels of triglyceride-rich lipoproteins as well as increased plaque lipid content. *Circulation* 1998;97:34-40

43. O' HOLLERAN LW, KENNELLY MM, McCLURKEN M, et al. Natural history of asymptomatic carotid plaque. Five-year follow-up study. *Am J Surg* 1987;154:659-62

44. MATHIESEN EB, BANAA KH, JOAKIMSEN O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the Tromso study. *Circulation* 2001;103:2171-5

45. TOPAKIAN R, KING A, KWON SU, et al. Ultrasonic plaque echolucency and emboli signals predict stroke in asymptomatic carotid stenosis. *Neurology* 2011;77:751-8

46. HUIBERS A, DE BORST GJ, BULBULIA R, et al. Plaque echolucency and the risk of ischaemic stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis within the First Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST-1). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016;51:616-21

47. KAKKOS SK, NICOLAIDES AN, CHARALAMBOUS I, et al. Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group. Predictors and clinical significance of progression or regression of asymptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg* 2014;59:956-67

48. CONRAD MF, BOULOM V, BALOUM V, et al. Progression of asymptomatic carotid stenosis despite optimal medical therapy. *J Vasc Surg* 2013;58:128-35

49. BERNICK C, KULLER L, DULBERG C, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the cardiovascular health study. *Neurology* 2001;57:1222-9

50. VERMEER SE, HOLLANDER M, VAN DIJK EJ, et al. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003;34:1126-9

51. KAKKOS SK, SABETAI M, TEGOS T, et al. Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group. Silent embolic infarcts on computed tomography brain scans and risk of ipsilateral hemispheric events in patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 2009;49:902-9

52. KIMIAGAR I, BASS A, RABEY JM, et al. Long-term follow-up of patients with asymptomatic occlusion of the internal carotid artery with good and impaired cerebral vasomotor reactivity. *Eur J Neurol* 2010;17:1285-90

53. KING A, SERENA J, BORNSTEIN NM, et al. Does impaired cerebrovascular reactivity predict stroke risk in asymptomatic carotid emboli study. *Stroke* 2011;42:1550-5

54. GUPTA A, CHAZEN JL, HARTMAN M, et al. Cerebrovascular reserve and stroke risk in patients with carotid stenosis or occlusion: a sys-

tematic review and meta-analysis. *Stroke* 2012;43:2884-91

55. KAKKOS SK, GRIFFIN MB, NICOLAIDES AN, et al. Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group. The size of juxtaluminal hypoechoic area in ultrasound images of asymptomatic carotid plaques predicts the occurrence of stroke. *J Vasc Surg* 2013;57:609-618.e1

56. SINGH N, MOODY AR, GLADSTONE DJ, et al. Moderate carotid artery stenosis: MR imaging-depicted intraplaque hemorrhage predicts risk of cerebrovascular ischemic events in asymptomatic men. *Radiology* 2009;252:502-8

57. MONO ML, KARAMESHEV A, SLOTBOOM J, et al. Plaque characteristics of asymptomatic carotid stenosis and risk of stroke. *Cerebrovasc Dis* 2012;34:343-50

58. GUPTA A, BARADARAN H, SCHWEITZER AD, et al. Carotid plaque MRI and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2013;44:3071-7

59. ELIASZIW M, STREIFLER JY, FOX AJ, et al. Significance of plaque ulceration in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Stroke* 1994;25:304-8

60. MADANI A, BELETSKY V, TAMAYO A, et al. High-risk asymptomatic carotid stenosis: ulceration on 3D ultrasound vs TCD microemboli. *Neurology* 2011;77:744-50

61. ALONSO A, ARTEMIS D, HENNERICI MG. Molecular imaging of carotid plaque vulnerability. *Cerebrovasc Dis* 2015;39:5-12

62. MANNINEN HI, RASANEN H, VANNINEN RL, et al. Human carotid arteries: Correlation of intravascular US with angiographic and histopathologic findings. *Radiology* 1998;206:65-74

63. MANNINEN HI, RASANEN HT, VANNINEN RL, et al. Stent placement versus percutaneous transluminal angioplasty of human carotid arteries in cadavers in situ: Distal embolization and findings at intravascular US, MR imaging, and histopathologic analysis. *Radiology* 1999;212:483-92

64. COGGIA M, GOEAU-BRISSENIERE O, DUVALL JL, et al. Embolic risk of the different stages of carotid bifurcation balloon angioplasty: An experimental study. *J Vasc Surg* 2000;31:550-7

65. OHKI T, MARIN ML, LYON RT, et al. Ex vivo human carotid artery bifurcation stenting: Correlation of lesion characteristics with embolic potential. *J Vasc Surg* 1998;27:463-71

66. RAPP JH, PAN XM, SHARP FR, et al. Atheroemboli to the brain: size threshold for causing acute neuronal cell death. *J Vasc Surg* 2000;32:68-76

67. MARKUS H. Monitoring embolism in real time. *Circulation* 2000;102:826-8

68. BIJUKLIC K, WANDLER A, HAZIZI F, SCHOFFER J. The PROFIL study (Prevention of Cerebral Embolization by Proximal Balloon Occlusion Compared to Filter Protection During Carotid

Artery Stenting): a prospective randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1383-9

69. CANO MN, KAMBARA AM, DE CANO SJ, et al. Randomized comparison of distal and proximal cerebral protection during carotid artery stenting. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:1203-9

70. STABILE E, ESPOSITO G. Operator's experience is the most efficient embolic protection device for carotid artery stenting. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6:496-7

71. 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;16:412-27

72. ZAHN R, ISCHINGER T, HOCHADEL M, et al. Carotid artery stenting in octogenarians: results from the ALKK Carotid Artery Stent (CAS) Registry. *Eur Heart J* 2007;28:370-5

73. JANSEN O, FIEHLER J, HARTMANN M, BRUCKMANN H. Protection or nonprotection in carotid stent angioplasty: the influence of interventional techniques on outcome data from the SPACE Trial. *Stroke* 2009;40:841-6

74. MACDONALD S, GAINES PA. Current concepts of mechanical cerebral protection during percutaneous carotid intervention. *Vasc Med* 2003;8:25-32

75. HENRY M, AMOR M, HENRY I, et al. Carotid stenting with cerebral protection: First clinical experience using the PercuSurge GuardWire system. *J Endovasc Surg* 1999;6:321-31

76. STABILE E, TESORIO T, ESPOSITO G. The modern approach to endovascular carotid revascularization. *EuroIntervention* 2016;12:e538-40

77. PARK KY, KIM DI, KIM BM, et al. Incidence of embolism associated with carotid artery stenting: open-cell versus closed-cell stents. *J Neurosurg* 2013;119:642-7

78. LEAL I, ORGAZ A, FLORES A, et al. A diffusion-weighted magnetic resonance imaging-based study of transcervical carotid stenting with flow reversal versus transfemoral filter protection. *J Vasc Surg* 2012;56:1585-90

79. STABILE E, GIUGLIANO G, CREMONESI A, et al. Impact on outcome of different types of carotid stent: results from the European Registry of Carotid Artery Stenting. *EuroIntervention* 2016;12:e265-70

80. HOPF-JENSEN S, MARQUES L, PREIB M, MULLER-HULSBECK S. Initial clinical experience with the micromesh Roadsaver carotid artery stent for the treatment of patients with symptomatic carotid artery disease. *J Endovasc Ther* 2015;22:220-5

81. SCHOFER J, MUSIALEK P, BIJUKLIC K, et al. A prospective, multicenter study of a novel mesh-covered carotid stent: the CGuard CARENET Trial (Carotid Embolic Protection Using MicroNet). *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1229-34

82. STABILE E, DE DONATO G, MUSIALEK P, et al. Use of dual-layered stents in endovascular treatment of extracranial stenosis of the internal carotid artery results of a patient-based me-

ta-analysis of 4 clinical studies. JACC Cardiovasc Interv 2018;11:2405-11

83. ROFFI M, SIEVERT H, GRAY WA, WHITE CJ, et al. Carotid artery stenting versus surgery: adequate comparisons? Lancet Neurol 2010;9:339-41

84. SACCO RL, KASNER SE, BRODERICK JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association. Stroke 2013;44:2064-89

85. GRAY WA, ROSENFELD KA, JAFF MR, CHATURVEDI S, PENG L, VERTA P. Influence of site and operator characteristics on carotid artery stent outcomes: analysis of the CAPTURE 2 (Carotid ACCULINK/ ACCUNET Post Approval Trial

to Uncover Rare Events) clinical study. JACC Cardiovasc Interv 2011;4:235-46

86. NALLAMOTHU BK, GURM HS, TING HH, et al. Operator experience and carotid stenting outcomes in Medicare beneficiaries. JAMA 2011;306:1338-43

87. DUA A, ROMANELLI M, UPCHURCH GR Jr, et al. Predictors of poor outcome after carotid intervention. J Vasc Surg 2016;64:663-70

Υπεύθυνος Επικοινωνίας: Νικόλαος Πετ. Σταθάκος
Καρδιολόγος, Ερευνητής Ανατομείου Ιατρικής Σχολής Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
Ελευθερίου Βενιζέλου 59-61 Νέο Φάληρο Τ.Κ. 18547
Τηλ.: 2104817050
e-mail: cardiostathakos@hotmail.gr

Percutaneous carotid revascularization in the prevention of ischemic stroke

NIKOLAOS P. STATHAKOS¹, SOFIA G. DAMIANAKI², IOANNIS A. LAKOUMENTAS³

¹National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Department of Anatomy

²Emergency Department "Evangelismos" General Hospital Athens

³B' Cardiology Department "Evangelismos" General Hospital Athens.

Carotid revascularization is an effective method of primary and secondary prevention of ischemic cerebral stroke in patients presenting with extracranial carotid atherosclerosis leading to significant stenosis of the internal carotid artery. Currently, the European guidelines recommend surgical revascularization in all symptomatic patients with >50% stenosis with a documented periprocedural death/ stroke risk of <6%. Endovascular revascularization should be considered in symptomatic patients with anatomical and clinical features that contribute to making such patients at high surgical risk. According to the guidelines, revascularization should be considered in patients with >60% stenosis, in the presence of clinical and/ or imaging features associated with an increased risk of ipsilateral stroke (in the presence of documented risk of perioperative stroke/ death <3% and patient's life expectancy >5 years). In patients with low and/or average surgical risk should be considered carotid endarterectomy, while in patients who are deemed at high surgical risk carotid stenting should be considered. Nowadays, thanks to technological advances and improved operators' experience, carotid stenting can be considered a valuable therapeutic strategy.

Key words: carotid endarterectomy, carotid revascularization, carotid stenting, prevention.