

# Endarterektomia w porównaniu ze stentowaniem w leczeniu zwężeń tętnic szyjnych — wyniki badania CREST

## Commentary to the article:

Brott TG, Hobson RW, Howard G et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *NEJM*, 2010; 363: 11–23

Łukasz Januszkiewicz

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

Miażdżyca tętnic szyjnych to ważny czynnik ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu. Endarterektomia tętnic szyjnych (CEA, *carotid endarterectomy*) jest uznaną metodą leczenia tego schorzenia zarówno u objawowych jak i (w mniejszym stopniu) bezobjawowych pacjentów. Sukcesy stentów w kardiologii interwencyjnej sprawiły, że tę metodę leczenia zastosowano przy angioplastyce tętnic szyjnych (CAS, *carotid artery stenting*). Wcześniejsze randomizowane badania porównujące obie metody w grupie osób objawowych dostarczyły niejednoznacznych, a często wręcz rozbieżnych wyników. Dlatego też głównym celem badania *Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial* (CREST) było porównanie wyników leczenia pozaczaszkowych zwężeń tętnic szyjnych wśród objawowych i bezobjawowych pacjentów.

Do randomizowanego prospektywnego badania CREST z próbą otwartą włączono 2502 osób hospitalizowanych w 108 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych i 9 w Kanadzie. W każdym z nich był obecny zespół składający się z neurologa, kardiologa inwazyjnego/interwencyjnego, chirurga i koordynatora badania; 477 chirurgów zdobyło wymagany certyfikat poświadczający, że wykonują > 12 zabiegów rocznie, a wskaźnik powikłań i zgonów jest < 3% u bezobjawowych pacjentów i < 5% u objawowych; 224 kardiologów inwazyjnych/interwencyjnych również uzyskało podobny, niezbędny do udziału w badaniu certyfikat.

Pacjent był uznawany za objawowego, jeśli doznał przejściowego ataku niedokrwiennego (TIA, *transient ischemic attack*), ślepoty przemijającej lub nieznacznego nieupośledza-

jącego udaru z tętnicy szyjnej, która była poddawana zabiegowi w badaniu w ciągu 180 dni przed randomizacją. Kryteria włączenia objęły: stenozę  $\geq 50\%$  w badaniu angiograficznym,  $\geq 70\%$  w ultrasonografii lub  $\geq 70\%$  w tomografii komputerowej lub rezonansie magnetycznym, gdy zwężenie w ultrasonografii wyniosło 50–69%. W 2005 roku rozpoczęto kwalifikację do badania również bezobjawowych chorych z  $\geq 60\%$  zwężeniem w angiografii,  $\geq 70\%$  w ultrasonografii lub  $\geq 80\%$  w tomografii komputerowej lub rezonansie magnetycznym, gdy stenoza w ultrasonografii wyniosła 50–69%. Wyłączono chorych, którzy przebyli rozległy udar uniemożliwiający ocenę punktów końcowych, z utrwalonym lub napadowym migotaniem przedsionków, które wystąpiło w ciągu 6 miesięcy i wymagało włączenia leczenia przeciwkrzepliwego, a także po zawale serca w ciągu 30 dni przed włączeniem lub niestabilną dławicą piersiową.

Zarówno CAS, jak i CEA przeprowadzano zgodnie z aktualnymi wytycznymi. W CAS używano stentu RX Acculink i systemu protekcji dystalnej RX Accunet. Co najmniej 48 godzin przed zabiegiem podawano choremu 325 mg kwasu acetylosalicylowego (ASA) 2 razy dziennie oraz 75 mg klopidogrelu również 2 razy dziennie. Jeśli zabieg był przeprowadzony w ciągu 48 godzin po randomizacji, pacjent otrzymywał ASA w dawce 650 mg i klopidogrel w dawce 450 mg. Po stentowaniu podawano jedną lub dwie dawki 325 mg ASA dziennie przez 30 dni oraz 75 mg klopidogrelu lub 250 mg tiklopidyny 2 razy dziennie przez 4 tygodnie. Wszystkim pacjentom poddanym CAS zalecano przedłużenie terapii przeciwplatekowej. Co najmniej 48 godzin przed CEA pacjent

## Adres do korespondencji:

stud. med. Łukasz Januszkiewicz, I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa, e-mail: lukasz.jan.januszkiewicz@gmail.com

otrzymywał 325 mg ASA dziennie i kontynuował leczenie taką dawką przez rok lub dłużej. Alternatywą były: tiklopidyna w dawce 250 mg 2 razy dziennie, kłopidogrel 75 mg dziennie, ASA 81 g dziennie lub ASA i dipyrydamol o przedłużonym czasie działania 2 razy dziennie.

Badanie neurologiczne przeprowadzano przed zabiegiem, 18–54 godzin po nim, miesiąc po nim oraz co 6 kolejnych miesięcy. Stosowano skale: *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), zmodyfikowaną skalę Rankina oraz kwestionariusz TIA. Skala NIHSS ocenia upośledzenie neurologiczne od 0 (brak uszkodzenia) do 42 (tetraplegia i śpiączka), uwzględniając 15 kryteriów. Zmodyfikowana 6-stopniowa skala Rankina służy do oceny niepełnosprawności (0: brak objawów, 6: zgon). Kwestionariusz TIA zawiera pytania dotyczące wystąpienia udaru, jego okoliczności, a także objawów neurologicznych.

Pierwszorzędowy punkt końcowy składał się z udaru, zawału serca (MI), śmierci w okresie okołozabiegowym lub udaru po tej samej stronie, co poddana zabiegowi tętnica w ciągu 4 lat po randomizacji. Jeśli zabieg wykonywano w ciągu 30 dni po randomizacji okres okołozabiegowy definiowano jako czas między randomizacją a 30. dniem po zabiegu. Jeśli zabieg nie był przeprowadzony w ciągu 30 dni po randomizacji, okres okołozabiegowy rozumiano jako czas od randomizacji do 36. dnia po niej. Udar i MI zdefiniowano zgodnie z obowiązującymi wytycznymi.

Między grudniem 2000 a lipcem 2008 roku 2522 pacjentów randomizowano do dwóch metod leczenia: 1271 przydzielono do grupy CAS, z czego 36 (2,8%) odmówiło podpisania zgody na zabieg, 77 (5,7%) poddano CEA, a z 33 (2,6%) utracono kontakt, natomiast spośród 1251 chorych przypisanych do CEA 64 (5,1%) nie podpisało zgody na zabieg, 13 (1,0%) poddano CAS, a z 47 (3,8%) utracono kontakt.

Do końcowej analizy włączono 2502 osoby. Obie grupy miały wysokie wskaźniki czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (nadciśnienie tętnicze: 86% pacjentów, hiperlipidemia: 84%, choroba sercowo-naczyniowa: 43%, cukrzyca: 31%, operacja pomostowania aortalno-wieńcowego w wywiadzie: 20,5%), a u ponad 80% chorych stwierdzono ciężką stenozę. Od randomizacji do zabiegu stentowania minęło średnio 6 dni, a do endarterektomii — 7. Systemy protekcji dystalnej użyto u 96,1% pacjentów z grupy CAS. Średnia długość stentowanej zmiany wyniosła 34 mm. Znieczulenie ogólne wykonano u 90,0% chorych z grupy CEA. Okres obserwacji wyniósł średnio 2,5 roku. W tym czasie częstość występowania czynników ryzyka była podobna w obu grupach, z wyjątkiem palenia tytoniu — na początku badania: 26,4% w CAS i 26,1% w CEA, jednak więcej pacjentów przestało palić w grupie CEA (palacze odpowiednio: 21,8% CAS, 13,8% CEA;  $p = 0,03$ ). W grupie CEA dyslipidemia występowała częściej niż w CAS (85,8% v. 82,9%,  $p = 0,048$ ).

Po 4 latach nie zaobserwowano różnic w pierwszorzędowym punkcie końcowym między CAS a CEA — odpowiednio 7,2% v. 6,8%; wskaźnik ryzyka (HR) dla stentowania 1,11; 95-procentowy przedział ufności (95% CI) 0,81–1,51;  $p = 0,51$ . Spośród punktów końcowych 13 udarów było śmiertelnych (7 w grupie CAS, 6 w CEA) i 1 MI zakończył się zgonem — w grupie CEA. W obu grupach złożony pierwszorzędowy punkt końcowy występował z podobną częstością w okresie okołozabiegowym (5,2% CAS v. 4,5% CEA, HR dla stentowania 1,18; 95% CI 0,82–1,68;  $p = 0,38$ ), chociaż wystąpiły pewne różnice w poszczególnych punktach (zgon 0,7% v. 0,3%;  $p = 0,18$ ; udar 4,1% v. 2,3%;  $p = 0,01$ ; MI 1,1% v. 2,3%;  $p = 0,03$ ). Po okresie okołozabiegowym częstość występowania udaru ipsilateralnego była niska i zbliżona w obu grupach (2,0% CAS v. 2,4% CEA;  $p = 0,85$ ). Ponadto okazało się, że CAS wydaje się skuteczniejsze u młodszych pacjentów, zaś CEA u starszych (granica ok. 70. rż.).

W okresie okołozabiegowym pierwszorzędowy punkt końcowy występował podobnie często w grupie CAS i CEA, zarówno u pacjentów objawowych (6,7% v. 5,4%, HR dla stentowania 1,26; 95% CI 0,81–1,96), jak i bezobjawowych (3,5% v. 3,6%; HR 1,02; 95% CI 0,55–1,86). Porażenie nerwów czaszkowych występowało rzadziej w okresie okołozabiegowym w grupie CAS niż CEA (0,3% v. 4,7%; HR 0,07; 95% CI 0,02–0,18). Po 4 latach udar lub zgon stwierdzono u 6,4% osób w grupie CAS i 4,7% w grupie CEA (HR 1,50; 95% CI 1,05–2,15;  $p = 0,03$ ); w grupie pacjentów objawowych, odpowiednio: 8,0% i 6,4% (HR 1,37; 95% CI 0,90–2,09;  $p = 0,14$ ) i w grupie bezobjawowych, odpowiednio: 4,5% i 2,7% (HR 1,86; 95% CI 0,95–3,66;  $p = 0,07$ ).

W analizie *post-hoc* wykazano, że wystąpienie większego i mniejszego udaru okołozabiegowego wpływało na stan zdrowia pacjenta po roku — jakość życia wg skali SF-36 [średnio odpowiednio: –15,8 pkt (95% CI od –25,1 do –6,4) i –4,5 pkt (95% CI od –7,9 do –1,2)], podczas gdy efekt okołozabiegowego MI był mniej oczywisty [–3,0 pkt (95% CI od –7,1 do 1,1)]. Prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego nie było istotnie statystycznie zależne od specjalizacji kardiologa inwazyjnego/interwencyjnego przeprowadzającego CAS ( $p = 0,51$ ).

Wyniki badania CREST sugerują, że u pacjentów z bezobjawowym lub objawowym zwężeniem tętnicy szyjnej ryzyko wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego (udaru, zawału czy zgonu i udaru ipsilateralnego) jest zbliżone bez względu na zastosowaną metodę leczenia. Warto jednak zaznaczyć, że okołozabiegowy udar występował rzadziej w grupie poddanej endarterektomii niż stentowaniu. Odwrotną zależność zaobserwowano w przypadku okołozabiegowego MI. Te, w pewnym sensie, równoważące się wyniki w okresie okołozabiegowym przyczyniły się do podobnych wskaźników punktów końcowych w obu grupach, gdyż niekorzystne zdarzenia w okresie następującym po okołozabie-

gowym występowały ze zbliżoną częstością. Mimo że poprzednie badania wskazywały, że zarówno udar mózgu, jak i MI wiążą się ze znacząco wyższą śmiertelnością, analiza jakości życia (*quality-of-life*) pokazała, że udar mózgu ma bardziej niekorzystny wpływ na zdrowie pacjentów niż MI.

Podobnie jak w innych badaniach zaobserwowano, że starsi pacjenci odnoszą większe korzyści z endarterektomii, a młodszy ze stentowania. Podwyższone ryzyko stentowania u osób starszych wiąże się prawdopodobnie ze zwiększoną krętością i dużym zwapnieniem zmian. Warto też podkreślić, że okołozabiegowe wyniki leczenia w tym badaniu były najlepsze spośród wszystkich randomizowanych badań poświęconych zwężeniom tętnic szyjnych i dysponujących oceną biomarkerów sercowych, EKG, stanu neurologicznego pacjenta przed zabiegiem i po jego zakończeniu. Jest to prawdopodobnie związane z wysokimi wymaganiami, jakie stawiano chirurgom i kardiologom inwazyjnym/interwencyjnym uczestniczącym w badaniu, a także z postępowaniem w zabiegach endowaskularnych. Obserwowane różnice w występowaniu udaru i MI wskazują na możliwości udoskonalenia obu technik rewaskularyzacji. Aby zmniejszyć ryzyko udaru po CAS, należy rozwijać systemy treningowe operatorów, precyzyjniej dobrać technikę zabiegu, systemy protekcji dystalnej, stenty, a także zwrócić uwagę na dobór pacjentów (szczególnie powyżej 70. rż.). W celu obniżenia

ryzyka MI po CEA powinno się większą uwagę przykładać do badań kardiologicznych pacjenta, stosowanej podwójnej terapii przeciwplatekowej, statyn, leków kardioprotekcyjnych i znieczulenia miejscowego.

Badanie CREST ma kilka ograniczeń. Uczestniczący w nim lekarze byli bardzo doświadczeni, a to nie pozwala na uogólnianie wyników i przenoszenie ich na mniej wykwalifikowanych operatorów. Stosowano tylko jeden typ stentów. Udoskonalenia tego systemu były wprowadzane wraz z rozwojem technologii. Włączenie pacjentów bezobjawowych i przewidywane niższe wskaźniki niekorzystnych zdarzeń w tej grupie mogły obniżyć moc statystyczną. Farmakoterapia nie była analizowana osobno, co ograniczyło możliwość uogólniania wyników.

Podsumowując, rewaskularyzacja tętnic szyjnych przeprowadzana przez wykwalifikowanych chirurgów i kardiologów inwazyjnych/interwencyjnych jest skuteczna i bezpieczna. Udar częściej występuje w grupie poddanej stentowaniu, natomiast zawał serca w grupie endarterektomii, lecz zawał ma mniejszy wpływ na jakość życia niż udar. U młodszych pacjentów lepiej wykonywać stentowanie, a u starszych endarterektomię. Niskie całkowite ryzyko powrotnych udarów wskazuje, że wyniki leczenia za pomocą obu metod są trwałe i mogą odzwierciedlać postęp, jaki osiągnięto w terapii zwężeń tętnic szyjnych w ciągu ostatnich lat.