

## Wyniki badań SPACE i EVA-3S wskazują na większe bezpieczeństwo chirurgicznego udroźnienia tętnicy szyjnej wewnętrznej w porównaniu z przezskórną plastyką balonową z założeniem stentu i stosowaniem urządzeń neuroprotekcyjnych

### *Commentary to the articles:*

- SPACE Collaborative Group. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006; 368: 1239-47.
- 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.

### Piotr Andziak

Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, Warszawa

I Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej, II Wydział Lekarski, Akademia Medyczna, Warszawa

Kardiol Pol 2006; 64: 1458-1460

Trwająca od lat dyskusja nad wskazaniami i skutecznością przezskórnej plastyki balonowej objawowych zwężeń tętnicy szyjnej wewnętrznej ciągle nie jest zakończona. Mimo przeprowadzenia wielu wieloośrodkowych badań z randomizacją, porównujących skuteczność zabiegów wewnątrznacyniowych z klasycznym udroźnieniem chirurgicznym oraz porównujących techniki wewnątrznacyniowe między sobą (CARESS, SAPPHIRE, CAVATAS, BEACH, ARCHeR, SECuRITY, CABERNET, MAVeRIC, CREST i innych), nie określono dotychczas precyzyjnie wskazań do tej mało inwazyjnej metody [1-4]. Zwolennicy plastyki balonowej podkreślają, że ta metoda leczenia zwężeń tętnicy szyjnej wewnętrznej jest obciążona mniejszym odsetkiem powikłań kardiologicznych w porównaniu z operacją klasyczną. Jest to jej bezdyskusyjna zaleta. Należy jednak pamiętać, że skumulowany odsetek udarów i zgonów jest podobny, a niejednokrotnie większy niż po operacji klasycznej. Podobne wyniki uzyskali autorzy dwóch wieloośrodkowych badań z randomizacją zakończonych w bieżącym roku: EVA-3S i SPACE.

Badanie EVA-3S przeprowadzono w celu porównania wyników leczenia objawowych zwężeń tętnicy szyjnej wewnętrznej przekraczających 60% przezskórną plastyką balonową z założeniem stentu i klasycznym udroźnieniem. Było to wieloośrodkowe badanie z randomizacją. Badanie zostało zatrzymane ze względu na, jak to określili autorzy, bezpieczeństwo chorych i – jak się okazało – małą skuteczność angioplastyki balonowej. Do badania włączono 527 chorych z objawowym zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej (przebyte przemijające niedokrwienie mózgu, siatkówki lub mały udar). Chorych po randomizacji włączano do grupy leczonej chirurgicznie (n=262) lub wewnątrznacyniowo (n=265). Wybór metod diagnostycznych oraz sposobu operacji i zabiegu wewnątrznacyniowego pozostawiono lekarzom prowadzącym. Polecano jednak, aby obecność i stopień zwężenia określać za pomocą arteriografii lub ultrasonografii z podwójnym obrazowaniem i arteriografii rezonansu magnetycznego. Stan neurolo-

---

### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Piotr Andziak, Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej CSK MSWiA, ul. Wotoska 137, 02-507 Warszawa, tel.: +48 22 508 12 59, faks: +48 22 508 12 51, e-mail: andziak@qdn.net.pl

giczny przed i po zabiegu oceniano za pomocą skali Rankina. Pierwotnym punktem końcowym był skumulowany odsetek udarów i zgonów w czasie 30-dniowej obserwacji. Wtórnymi punktami końcowymi były: wystąpienie zawału serca, przemijającego niedokrwienia mózgu, uszkodzenia nerwów czaszkowych oraz wszystkie powikłania miejscowe i ogólne. Okres obserwacji wyniósł 6 mies., po czym badanie zatrzymano.

Skumulowany odsetek wszystkich udarów i zgonów w grupie operowanych wyniósł 3,9%, a w grupie leczonych przezskórną plastyką balonową 9,6%. Ryzyko wystąpienia udaru i zgonu po zabiegu wewnątrznaczyniowym było 2,5-krotnie większe niż po klasycznej operacji. Skumulowany odsetek ciężkich udarów i zgonów także był większy po przezskórnej plastyce balonowej niż po operacji. Odsetki te wynosiły odpowiednio 3,4% vs 1,5%. Ryzyko wystąpienia obu tych powikłań było ponad 2-krotnie większe po plastyce balonowej. W czasie 6 mies. obserwacji skumulowany odsetek udarów i zgonów wyniósł dla operowanych 6,1%, a dla leczonych metodą wewnątrznaczyniową 11,7% ( $p=0,02$ ). Może nieco dziwić częstsze występowanie powikłań miejscowych po przezskórnej plastyce balonowej niż po operacji (3,1% vs 1,2%). Zgodnie z oczekiwaniami więcej powikłań ogólnych, głównie ze strony układu oddechowego (3,1% vs 1,9%), oraz uszkodzeń nerwów czaszkowych zanotowano po klasycznych operacjach (7,7% vs 1,1%). W podsumowaniu autorzy słusznie podkreślają konieczność potwierdzenia uzyskanych wyników w innych badaniach obejmujących znacznie większą liczbę chorych. Dopiero tak uzyskane dane pozwolą precyzyjnie określić rolę przezskórnej plastyki balonowej z założeniem stentu w leczeniu objawowych zwężeń tętnicy szyjnej wewnętrznej.

Celem badania SPACE było wykazanie, że przezskórna plastyka balonowa z założeniem stentu i stosowaniem systemów neuroprotektynowych jest metodą równie skuteczną i bezpieczną w leczeniu objawowych zwężeń tętnicy szyjnej wewnętrznej jak klasyczne udrożnienie. Autorzy badania, uznając udrożnienie tętnicy szyjnej wewnętrznej za skuteczną i zalecaną metodę wtórnej profilaktyki udaru niedokrwinnego u chorych z jej objawowym zwężeniem, podkreślili, że przezskórna plastyka balonowa w tych przypadkach jest coraz częściej i chętniej wykonywana. Nie ma jednak dotychczas przekonujących dowodów na jej większą skuteczność i bezpieczeństwo. Założenia te były podstawą przeprowadzonego badania. Było to badanie wielośrodkowe z randomizacją. Do badania włączono 1200 chorych z objawowym zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej przekraczającym 70% (przebyte przemijające niedokrwienie mózgu, siatkówki lub mały udar). Chorych po randomizacji włączano do grupy leczonej chirurgicznie ( $n=595$ ) lub wewnątrznaczyniowo

( $n=605$ ). Zalecanymi metodami rozpoznania i określenia stopnia zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej były arteriografia lub ultrasonografia z podwójnym obrazowaniem. Podobnie jak w badaniu EVA-3S, stan neurologiczny przed i po zabiegu oceniano za pomocą skali Rankina. Pierwotnym punktem końcowym był skumulowany odsetek udarów i zgonów z powodu operowanej tętnicy w czasie 30-dniowej obserwacji. Wtórnymi punktami końcowymi były: każdy ciężki udar i/lub zgon w okresie 30-dniowej obserwacji oraz wszystkie niepowodzenia i powikłania związane z operacją lub zabiegiem wewnątrznaczyniowym (niemożność założenia stentu, pozostawienie resztkowego zwężenia przekraczającego 50% po zabiegu wewnątrznaczyniowym, niedrożność operowanej tętnicy w okresie obserwacji). Badania kontrolne zaplanowano po 7 i 30 dniach oraz 6, 12 i 24 mies. Skumulowany odsetek wszystkich udarów i zgonów w grupie operowanych wyniósł 6,34%, a w grupie leczonych przezskórną plastyką balonową 6,84% ( $p=0,09$ ). Podobnie nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie, porównując wtórne punkty końcowe w obu grupach. W podsumowaniu autorzy stwierdzają, że uzyskane wyniki nie potwierdzają większej skuteczności i bezpieczeństwa przezskórnej plastyki balonowej w leczeniu objawowych zwężeń tętnicy szyjnej wewnętrznej.

Wyniki badania SPACE nie dają przekonujących dowodów na to, że plastyka balonowa jest bezpieczniejsza i skuteczniejsza niż klasyczne udrożnienie tętnicy szyjnej wewnętrznej. Na tej podstawie nie można polecać szerokiego stosowania metody wewnątrznaczyniowej. Chorzy powinni być informowani o tym, że nie ma obecnie wystarczających danych ku temu, aby polecać tę metodę wszystkim chorym z objawowym zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej. Na pewno nie można ich informować, że jest to bezpieczniejsza metoda leczenia niż klasyczna operacja. Natomiast wyniki badania EVA-3S wręcz podważają dotychczasowe ustalenia dotyczące przezskórnej plastyki balonowej w leczeniu zwężeń tętnicy szyjnej wewnętrznej. Prawie 3-krotnie większy skumulowany odsetek udarów i zgonów po zabiegu mało inwazyjnym musi budzić wątpliwości. Dlatego należy sądzić, że jeszcze przez długi czas będą obowiązywały wskazania do leczenia objawowych zwężeń tętnicy szyjnej wewnętrznej podane przez AHA i ASA w 2006 r. [5]. Zgodnie z tymi wytycznymi udrożnienie tętnicy szyjnej wewnętrznej jest wskazane u chorych ze zwężeniem 70–99% oraz 50–69% w zależności od takich czynników, jak: wiek, płeć, choroby współistniejące oraz ciężkość przebytego niedokrwienia mózgu. Oba te zalecenia mają poziom I/A. Wykonanie plastyki balonowej można rozważyć u chorych z objawowym zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej przekraczającym 70%, gdy znajduje się ono w miejscu trudno dostępnym dla chirurga, występują choroby towarzyszące znacznie zwiększające

ryzyko operacji, zwężenie powstało w wyniku napromieniowania lub jest zwężeniem nawrotowym. Zalecenie to ma poziom IIb/B. Czy wyniki badań SPACE i EVA-3S mogą wpłynąć na zmianę tych zaleceń? Wydaje się, że nie. Według danych *European Vascular and Endovascular Monitor (EVEM)* w latach 2000–2004 liczba chirurgicznych udrożeń tętnicy szyjnej wewnętrznej w Europie zmniejszyła się z 98 875 do 84 311. W tym samym czasie liczba przezskórnych plastyk balonowych tętnic szyjnych wzrosła z 8089 do 11 927 [6]. Należy sądzić, że umiarkowanie zmniejszy się liczba plastyk balonowych z zakładaniem stentów u chorych ze zwężeniami tętnic szyjnych. A na uznanie przezskórnej plastyki balonowej za metodę lepszą, bezpieczniejszą i skuteczniejszą od klasycznego udrożnienia trzeba jeszcze poczekać.

#### Piśmiennictwo

1. Goodney PP, Schermerhorn ML, Powell RJ. Current status of carotid artery stenting. *J Vasc Surg* 2006; 43: 406-11.
2. Derubertis BG, Chaer RA, Hyncek RL, et al. Evolution of the treatment of carotid occlusive disease: indications for carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2006; 47: 297-303.
3. Meyers PM, Schumacher HC, Higashida RT, et al. Use of stents to treat extracranial cerebrovascular disease. *Annu Rev Med* 2006; 57: 437-54.
4. Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM. Safety and efficacy of endovascular treatment of carotid artery stenosis compared with carotid endarterectomy: a Cochrane systematic review of the randomized evidence. *Stroke* 2005; 36: 905-11.
5. Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. 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. *Circulation* 2006; 113: e409-49.
6. Greenhalgh S. The endovascular revolution findings of the European Vascular and Endovascular Monitor (EVEM). In: Greenhalgh RM (ed.). *Towards Vascular and Endovascular Consensus*. BIBA Publishing, Londyn 2005: 1.

## Jaka będzie przyszłość angioplastyki tętnic szyjnych? Komentarz do wyników badań SPACE i EVA-3S

doc. dr hab. med. Adam Witkowski

Pracownia Hemodynamiczna, Instytut Kardiologii, Warszawa



Po ogłoszeniu wyników wielo-  
ośrodkowego badania z randomizacją SAPHIRE, porównującego klasyczną chirurgiczną endarterektomię (CEA) z implantacją stentu (CAS) z systemem neuroprotekcynym, zabiegi CAS zostały rekomendowane w styczniu 2005 r. przez panel ekspertów powołany przez *Federal Drug and Food Administration (FDA)* do poszerzania zwężeń tętnic szyjnych u pacjentów z objawowym, ciasnym ( $\geq 80\%$ ) zwężeniem tętnicy szyjnej, o wysokim ryzyku leczenia chirurgicznego [1]. Z kolei opublikowane w październiku 2006 r. wyniki dwóch kolejnych wielo-  
ośrodkowych badań z randomizacją porównujących CEA z CAS – SPACE i EVA-3S – poddały w wątpliwość skuteczność i bezpieczeństwo zabiegów CAS w porównaniu z CEA [2, 3]. Wyniki tych badań, tak bardzo odbiegające od uzyskanych w badaniach SAPHIRE i rejestrach CAS obejmujących

w sumie wiele tysięcy pacjentów, są z pewnością interesującym materiałem do dyskusji i rozważań nad miejscem przezskórnego leczenia zwężonych tętnic szyjnych w zapobieganiu udarom mózgowym. Tym bardziej, że obydwu badaniom można łatwo wytknąć kilka poważnych błędów metodologicznych, które stawiają pod znakiem zapytania samą celowość ich przeprowadzenia w takim kształcie w XXI wieku.

1. Liczba zabiegów CAS kwalifikująca operatora do ich wykonywania w ramach badań SPACE i EVA-3S wynosiła odpowiednio 25 i 12. Dla porównania, w badaniu SAPHIRE średnia liczba zabiegów CAS wykonana przez radiologa lub kardiologa interwencyjnego przed zakwalifikowaniem do uczestnictwa w badaniu wynosiła 64. Liczba ta jest bliska zaleceniom Sekcji Interwencji Sercowo-Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (SISN PTK), które podają, że samodzielnym operatorem w zabiegach CAS może zostać kardiolog interwencyjny, który wykonał co naj-

mniej 60 tych zabiegów [4]. Ponieważ rzadko który interwencyjny przezskórny zabieg naczyniowy jest tak uzależniony od krzywej uczenia, jak właśnie CAS, z dużym prawdopodobieństwem można założyć, że małe doświadczenie operatorów wpłynęło negatywnie na wyniki uzyskane w grupie chorych poddanych zabiegom CAS w obu omawianych badaniach.

2. Kolejnym zagadnieniem metodologicznym, które wymaga omówienia, jest stosowanie systemów neuroprotekcyjnych w trakcie CAS. I znowu jest to sprawa o podstawowym znaczeniu dla bezpieczeństwa wykonywania tych zabiegów. Z wielośrodkowego rejestru CAS, obejmującego 12 392 zabiegi, jednoznacznie wynika, że skumulowany odsetek okołozabiegowych zgonów i udarów mózgu obniżył się 2-krotnie po wprowadzeniu systematycznego stosowania systemów neuroprotekcyjnych (z 5,29% do 2,23%, zabiegi CAS z protekcją vs bez protekcji) [5]. Jednak w badaniu SPACE systemy protekcyjne zastosowano tylko u 27% pacjentów, co jest zdumiewające, biorąc pod uwagę, że już sam tytuł opublikowanego w *The Lancet* artykułu sugeruje, że wszystkie zabiegi CAS były wykonywane w ostonie urządzeń protekcyjnych. W badaniu EVA-3S systemy protekcyjne ogólnie stosowano u ponad 90% chorych, ale przed rokiem 2003 tylko u 78,4%. Można założyć, że nie pozostało to bez wpływu na wysoki odsetek zgonów i udarów okołozabiegowych u chorych poddanych CAS w obu badaniach.
3. Zupełny brak stosowania w obu omawianych badaniach systemów proksymalnej neuroprotekcji. Pozwalają one na skuteczną ochronę mózgu przed udarem i/lub zgonem spowodowanym zatorowością jeszcze przed przejściem przez zwężenie tętnicy szyjnej przewodnikiem, a więc przed rozpoczęciem właściwego zabiegu angioplastyki. Może to mieć szczególne znaczenie u pacjentów ze zwężeniami powstałymi na podłożu zmian miażdżycowych o złożonej anatomii, owrzodziały, z obecnością skrzepliny itp. Użycie urządzenia proksymalnej protekcji może powodować 30-dniowy odsetek „dużych” udarów mózgowych i zgonów <1% [6]. Jest rzeczą logiczną, że operatorzy muszą dysponować różnorodnym instrumentarium do wykonywania zabiegów CAS, w tym także powinni mieć możliwość dobrania najbardziej odpowiedniego dla danej anatomii systemu protekcji, który zapewni maksymalną ochronę mózgu przy minimalnym ryzyku powikłań związanych z samym urządzeniem.

Jaka więc będzie przyszłość angioplastyki tętnic szyjnych? Po badaniach SPACE i EVA-3S, nawet przy uwzględnieniu wszystkich popełnionych w nich błędów metodologicznych, odnosi się wrażenie, że znowu znaleźliśmy się na rozdrożu. Można jedynie powiedzieć, że nadal nie wiadomo, czy angioplastyka

jest, ogólnie rzecz biorąc, lepszą lub w większości przypadków równoważną metodą leczenia zwężonych tętnic szyjnych w porównaniu z chirurgiczną endarterektomią. Opierając się na wynikach badania SAPPHERE i wytycznych FDA z 2005 r., można stwierdzić, że warunkiem wykonania zabiegu CAS powinny być objawowe, ciasne zwężenia tętnic szyjnych u pacjentów z wysokim ryzykiem leczenia chirurgicznego, a więc np. ze współistniejącą chorobą wieńcową wymagającą rewaskularyzacji, z niewydolnością serca przed operacją wszczepienia sztucznych zastawek serca, ze zwężeniem tętnicy szyjnej położonym wewnątrzczaszkowo itp. Drugi konieczny do spełnienia warunek jest taki, że z pewnością zabiegi CAS powinny być wykonywane wyłącznie przez doświadczonych operatorów, jak sformułowano to m.in. w zaleceniach SISN PTK [4]. I w końcu – ostateczna decyzja o zabiegu CAS powinna zapadać po ocenie i w porozumieniu z niezależnym specjalistą neurologiem i po wykonaniu niezbędnych badań dodatkowych, takich jak dopplerowska ocena przepływu w tętnicach szyjnych, tomografia komputerowa głowy, angio-CT lub angiografia tętnic łuku aorty. Tylko wtedy kwalifikacja do każdego zabiegu rewaskularyzacji, zarówno CAS, jak i CEA, będzie odpowiednio wyważona. W najbliższej przyszłości należy oczekiwać wyników kolejnych badań z randomizacją porównujących CEA z CAS, jak np. CREST, które, miejmy nadzieję, pomogą jednoznacznie ustalić wskazania do jednego lub drugiego typu zabiegowego leczenia zwężonych tętnic szyjnych w zależności od rodzaju zwężenia, jego położenia, objawów neurologicznych i chorób współistniejących.

#### Piśmiennictwo

1. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 1493-501.
2. SPACE Collaborative Group. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006; 368: 1239-47.
3. 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.
4. Gil RJ, Witkowski A, Poloński L. Zalecenia postępowania w kardiologii inwazyjnej. *Kardiologia Pol* 2005; 63 (supl. III): S491-600.
5. Wholey MH, Al-Mubarek N, Wholey MH. Updated review of the global carotid artery stenting registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 60: 259-66.
6. Reimers B, Coppi G, Moratto R, et al. Applicability and clinical performance of carotid stenting with proximal flow blockage cerebral protection in a real world population of 416 patients. Results from the PRIAMUS Registry. *Am J Cardiol* 2005; 96 (supl 7A): 87H.