

Liečba lézií karotických tepien pri prevencii cerebrovaskulárnej insuficiencie – 107 perkutánných intervencií v SÚSCH

IVAN VULEV¹, PAVOL LESNÝ¹, JURAJ MAĎARIČ², MATEJ VOZÁR¹, ENIKÓ KUBOVICSOVÁ³, JÁN TOMKA⁴, MÁRIA BREŽNÁ⁵, AUGUSTÍN MISTRÍK²
Bratislava, Slovenská republika

VULEV I, LESNÝ P, MAĎARIČ J, VOZÁR M, KUBOVICSOVÁ E, TOMKA J, BREŽNÁ M, MISTRÍK A. **Liečba lézií karotických tepien pri prevencii cerebrovaskulárnej insuficiencie – 107 perkutánných intervencií v SÚSCH.** *Cardiol* 2005;14(1):17–26

Karotická endarterektómia ešte donedávna predstavovala širokoakceptovanú a jednoznačnú metódu voľby pri liečbe pacientov s aterosklerotickým ochorením karotických tepien. Najnovšie porovnávacie štúdie však naznačujú, že karotický stenting s emboloprotekciou predstavuje jej mimoriadne životaschopnú alternatívu. Cieľom článku je analyzovať súčasný potenciál konzervatívnych, chirurgických a endovaskulárnych postupov pri liečbe karotických lézií, ako aj pomôcť identifikovať pacientov, ktorí môžu profitovať z jednotlivých metód liečby. Ďalej podať prehľad aktuálneho stavu karotického stentovania a emboloprotekcie vo svete a podeliť sa s vlastnou skúsenosťou pri endovaskulárnej liečbe 107 karotických stenóz pacientov SÚSCH. Liečba karotických lézií nabáda k multidisciplinárnej aktivite a bude aj naďalej jednou z najkontroverzejších tém v manažmente pacientov s vaskulárnym ochorením.

Kľúčové slová: endovaskulárna liečba – intervenčná rádiológia – stent – karotický stenting – emboloprotekcia

VULEV I, LESNÝ P, MADARIC J, VOZAR M, KUBOVICSOVA E, TOMKA J, BREZNA M, MISTRIK A. **Therapy of carotid artery lesions in prevention of cerebrovascular insufficiency – 107 percutaneous interventions in SUSCH.** *Cardiol* 2005;14(1):17–26

Surgical carotid endarterectomy has been the gold standard in the treatment of carotid artery disease, but recent data suggest that carotid artery stenting with embolic protection devices is a viable alternative. The purpose of this article is to discuss the current status of medical, surgical and endovascular treatment of atherosclerotic carotid artery disease, and how to identify suitable candidates for each method of treatment. What is the "state of the art" in carotid stenting and also in the field of emboloprotection? Finally we describe our experience with the safety and efficacy evaluation of 107 carotid angioplasty 'with/or stenting' high-risk patients in the Slovak Institute of Cardiovascular Diseases. The treatment of carotid stenosis involves the participation of a number of specialities and will continue to be among the most controversial topics in vascular disease management.

Key words: Endovascular treatment – Interventional radiology – Stent – Carotid stenting – Emboloprotection

Úvod a pozadie problematiky

Karotické tepny neunikli pozornosti už antickým Grékom, nazývali ich *karoo* (z gréckeho otupiť, ohromiť – poznámka autora), čo vystihovalo ich pozorovania, že zatlačením na karotickú tepnu jedinca možno navodiť jeho náhle upadnutie do spánku. S postupným narastaním úrovne poznania ľudského organizmu narastali aj vedomosti o chorobách karotických tepien a ich dôsledkoch. Liečba karotických lézií sa však stala veľkou inšpiráciou lekárov rôznych špecializácií až relatívne neskoro, a to od roku 1951, keď kanadský neurológ C. M. Fisher vyslovil podozrenie na kauzálny vzťah závažnej aterosklerózy karotického bulbu a cievnej mozgovej príhody (1).

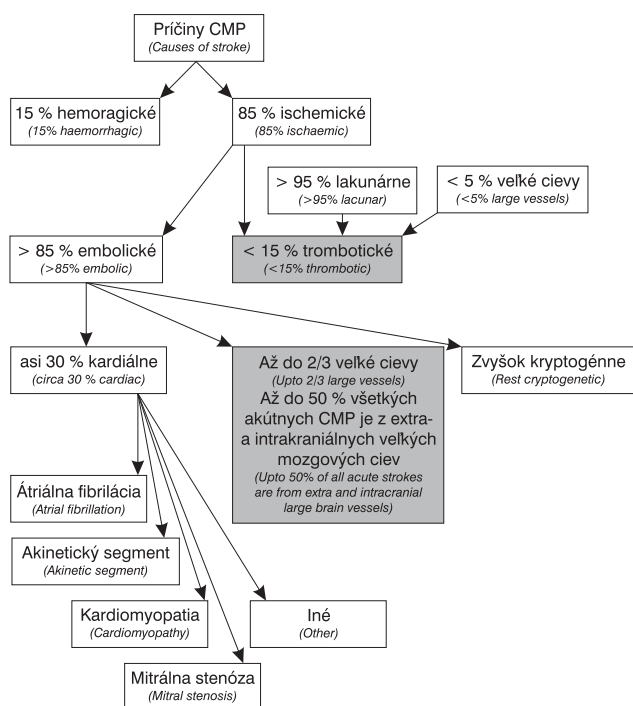
Cievna mozgová príhoda (CMP) je totiž vo vyspelom svete treťou príčinou úmrtí a základnou príčinou dlhodobej imobility pacientov spojenej s ich práceneschopnosťou (2). Odhaduje sa, že až 85 % všetkých CMP je ischemického pôvodu. Pritom je známa aj skutočnosť, že rovnako 85% všetkých ischemických príhod zapríčiňuje embolizácia, kde až dve tretiny všetkých embolov pochádzajú z veľkých supraortových a mozgových ciev. Pri dôkladnom odhaľovaní extra a intrakraniálnych karotických lézií, lézií centrálnych artérií a s využitím možností lokálnej intraarteriálnej trombolytickej liečby akútnej CMP (v iniciálnom štádiu) sme potenciálne schopní endovaskulárne predchádzať alebo liečiť významnú časť pacientov s rizikom CMP (obrázok 1) (2, 3). Spolu s efektívnou prevenciou kardioembolizmu, ako aj chirurgickou či konzervatívnou prevenciou ateroembolizmu z veľkých ciev, je to aj jeden z dôvodov, prečo sa už dnes CMP označuje ako najvýznamnejšia bezprostredne predchádzateľná príčina mortality a morbidoty populácie vo vyspelých krajinách všeobecne.

Pokiaľ ide o etiológiu lézií extrakraniálnych karotických tepien, tak vyše 90 % stenóz je spôsobených atero-

¹Z Oddelenia diagnostickej a intervenčnej rádiológie, ²Kardiologickej kliniky, ³Oddelenia anestéziológie a intenzívnej medicíny, ⁴Kliniky Cievnej chirurgie, ⁵Oddelenia fyziatrie a rehabilitácie Slovenského ústavu srdcových a cievnych chorôb v Bratislave

Do redakcie došlo dňa 11. júna 2004; prijaté dňa 2. októbra 2004

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Ivan Vulev, ODIR, SÚSCH, Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava, e-mail: vulevi@susch.sk



Obrázok 1 Schéma príčin CMP a súčasných možností endovaskulárnej liečby (Modifikované podľa 3)

Šedou farbou sú vyznačené endovaskulárne predchádzateľné (embolické z veľkých ciev) alebo liečiteľné (trombotické) príčiny CMP

Figure 1 Causes of stroke and contemporary possibilities of endovascular treatment (Modified according to 3)

Grey shading indicates causes of stroke (embolism of large vessels) which can be prevented by endovascular approach and causes of stroke (thrombotic) which can be treated by endovascular approach

CMP – cievná mozgová príhoda (Stroke)

sklerotickým procesom – hovoríme o aterosklerotickom ochorení karotických artérií (Atheromatous Carotid Artery Disease – ACAD) (4). Ďalšie príčiny lézií karotických tepien sú:

- zápalové arteriopatie: Takayasuova a Hortonova obrovskobunková arteritída a iné
- fibromuskulárna dysplázia
- postradiačné postihnutie
- spontánna disekcia
- tumor glomus caroticus
- závažné tortuozity z elongácie: od sigmoideálnych deformácií priebehu po koil (slučka) a kink (zalomenie)
- rekurentné ochorenie (restenóza) po chirurgickej endarterektómii alebo rekonštrukcii, ale aj po endovaskulárnej liečbe – najčastejšie na podklade neointimálnej hyperplázie

ACAD teda veľmi dramaticky vplyva na celkovú chorobnosť populácie a čiastočne sa odlišuje od aterosklerotického ochorenia v ďalších častiach ľudského tela. Má niekoľko unikátnych črt, napríklad aj pri porovnaní

s ischemickou chorobou srdca. Absolútna väčšina karotických stenóz je lokalizovaná v jej bifurkácii a v bulbe. Bulbus karotídy je jedinečný anatomický útvar, ktorý nemá obdobu nikde v ľudskom tele. Zapríčiňuje vytváranie extenzívnych a komplexných aterosklerotických plakov, ktoré s obľubou zakrvácajú, ulcerujú, nekrotizujú, kalcifikujú alebo fibrotizujú, ale najmä veľmi často embolizujú. Dané je to jedinečným tvarom bulbu, ktorý spôsobuje laminárnu hemodynamiku po vnútornej strane ACI (Arteria carotis interna), ale aj separáciu, stázu a turbulenciu toku s osciláciou steny na jeho vonkajšej strane (5).

Ďalším faktom je, že nesmierny embolizačný potenciál ACAD súvisí práve s najsenzitívnejším (čo sa embolizácie týka) orgánom ľudského tela – mozgom. Pritom dôsledky takejto distálnej embolizácie sú veľmi často ireverzibilné. Známa je aj skutočnosť, že mozog je relatívne „necitlivý“ na hemodynamické zmeny v dôsledku stenózy supraaortálnych ciev, čo ho veľmi odlišuje od myokardu, kde je ischemizácia na podklade závažnej stenózy mimoriadne symptomatická. Naopak, srdcová svalovina vôbec nereaguje na minimálnu embolizáciu tak dramaticky ako mozog. Preto je cieľom perkutánnych koronárnych intervencií predovšetkým odstrániť hemodynamický efekt stenozizácie a naopak karotické intervencie sa zameriavajú predovšetkým na eliminovanie embolizačného potenciálu stenozujúcej lézie.

Najväčšími rizikovými faktormi ACAD sú v poradí: fajčenie, hypertenzia, diabetes mellitus a mužské pohlavie. Sú známe aj rasové rozdiely v distribúcii aterosklerotických lézií na karotickej tepne. Biela rasa je predominantne postihnutá s ACAD na extrakraniálnom, pričom čierna a ázijská rasa na intrakraniálnom úseku ACI (4).

Aké možnosti liečby ACAD máme k dispozícii bez zreteľa na prevenciu? Predovšetkým konzervatívny postup stabilizácie karotického plaku, postavený na zdravej životospráve, normotónii, inhibitoroch HMG-CoA a protidoštičkovej liečbe. Invazívnejšou možnosťou je stentom indukovaná fibróza aterosklerotického plaku s jeho následnou stabilizáciou, ktorá sa označuje aj karotické stentovanie (CAS – Carotid artery stenting, carotid angioplasty and stenting). Historicky najstarším, najinvazívnejším, ale aj najradikálnejším postupom je chirurgické odstránenie rizikového plaku karotickou endarterektómiou (CEA – Carotid endarterectomy).

Výber medicínsky najprospešnejšej a najúčinnnejšej prevencie a liečby cerebrovaskulárnej insuficiencie spôsobenej ACAD závisí od správnej selekcie pacientov pre daný postup, spolu so stratou čiernobieleho nazerania na niektorú z liečebných metód.

Chirurgická verus konzervatívna liečba

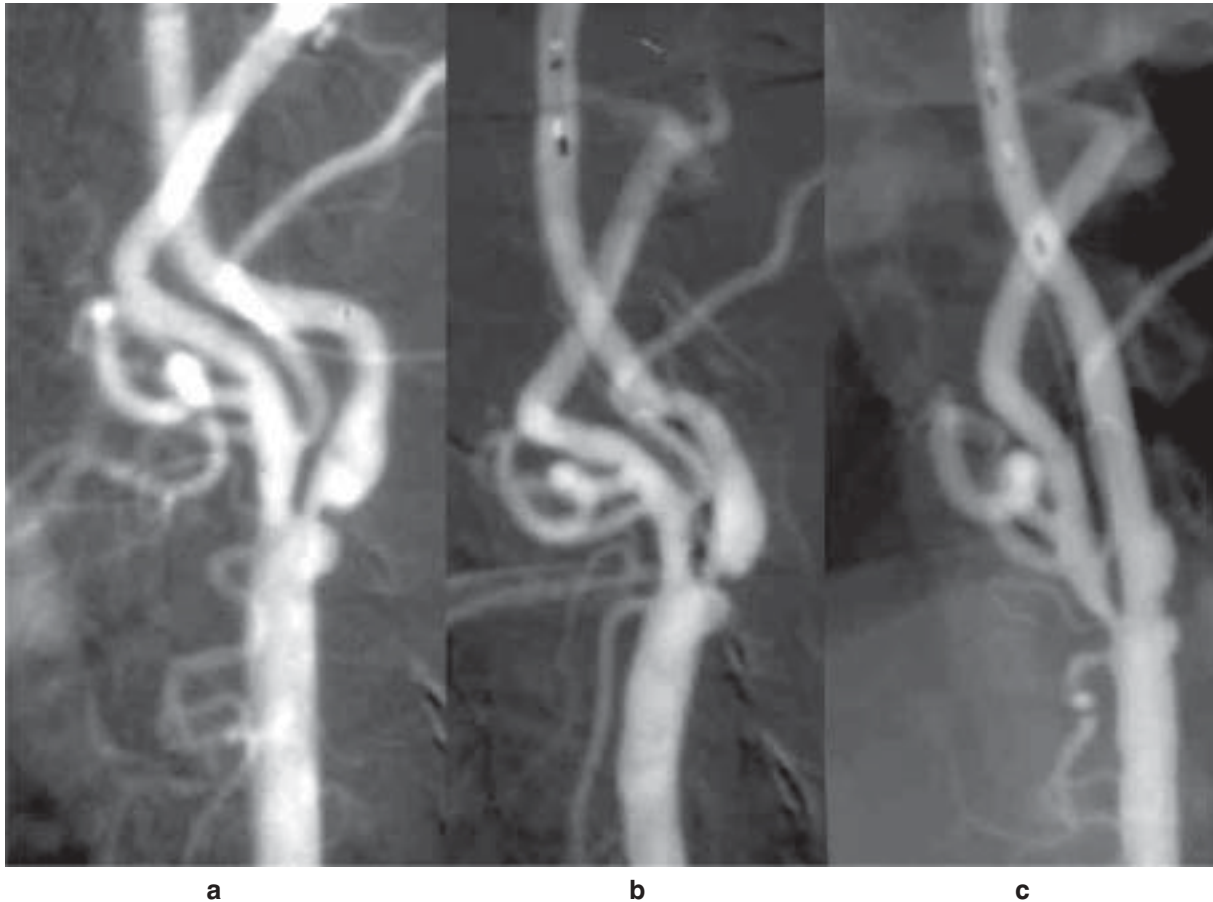
Zistenie kauzálnej súvislosti medzi ACAD a CMP veľmi rýchlo viedlo k myšlienke chirurgického odstránenia samotnej karotickej lézie. Už v roku 1953 H. Eastcott zverejňuje vykonanie prvej úspešnej karotickej endarterektómie (CEA) (5). O mnoho rokov neskôr M. De Bakey publikuje, že CEA vykonal ešte niekoľko rokov pred Eastcottom (1950) (5). Karotická endarterektómia sa dnes vo vyspelých krajinách najčastejšie vykonáva ako rozsahom väčšia vaskulárna operácia (asi 300 000 operácií ročne) (1). Pravdepodobne možno tiež konštatovať, že predstavuje v komunite angiochirurgov najvypracovanejší a aj najobľúbenejší výkon. V osemdesiatych rokoch síce významne poklesol počet vykonávaných CEA vzhľadom na pochybnosti ďalších medicínskych špecializácií o jej skutočnom prínose. Avšak deväťdesiate roky a s nimi veľké randomizované štúdie priniesli dramatické znovuoživenie tejto liečebnej metódy. CEA sa stala štandardnou liečbou po tom, čo sa dokázala jej opodstatnenosť a prínos u symptomatických a asymptomatických pacientov v porovnaní s konzervatívnou liečbou. Súčasný tlak CAS vlastne stavia CEA pod drobnohľad kritiky po druhýkrát. Karotická endarterektómia doteraz predstavovala jednu z najefektívnejších metód prevencie CMP s veľmi dobre prepracovanou argumentáciou. Tá je vzhľadom na symptomatických pacientov postavená na troch porovnávacích štúdiách: ECST (European Carotid Surgery Trial) (6, 7), NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) (8) a štúdiu Veterans Affairs (The Veterans Affairs Cooperative Studies Program Trialist Group) (6, 7). Veľmi stručne v ECST štúdiu (6, 7) po troch rokoch sledovania (vyše 70 % stenóza) bolo kumulované riziko CMP a úmrtí v operovanej skupine 12,3 % (pri 7 % peroperačnom riziku CMP a úmrtia do 30 dní) oproti 21,9 % konzervatívne liečených pacientov. Veterans Affairs (6, 7) po 12 mesiacoch sledovania (vyše 50 % stenóza) zistila uvedené kumulované riziká 7,7 % a 19,4 % v prospech operovaných (pri 6,6 % riziku komplikácií CEA). Štúdia NASCET (8) v skupine stenóz 70 – 99 % (peroperačné riziko úmrtia a CMP do 30 dní bolo 5,8 %) dokázala po 24 mesiacoch 9 % a 26 % riziko CMP v prospech CEA. V skupine stenóz 50 – 69 % to bolo 15,7 % oproti 22,2 % v prospech operovaných po piatich rokoch sledovania. Skupina pacientov so stenotizáciou do 50 % v oboch liečených vetvách nepriniesla signifikantný rozdiel v redukcii CMP.

Argumentácia v prospech CEA pri asymptomatickej ACAD vychádza predovšetkým zo štúdie ACAS (The Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) (9, 10). Ďalej boli publikované randomizované štúdie Veterans

Affairs (The Veterans Affairs Asymptomatic Carotid Stenosis) (6, 7) a CASANOVA (6, 7) (tu bol rozdiel v CMP a úmrtiach v oboch skupinách prakticky nesignifikantný). V štúdiu ACAS (9, 10) bolo kumulované riziko CMP a úmrtí po piatich rokoch 5,1 % oproti 11 % (pri 30-dňovom peroperačnom riziku 2,3 %) v prospech CEA. Veterans Affairs (6, 7) priniesla štatisticky signifikantnú (po štyroch rokoch) redukciiu tranzitórnych ischemických aták, ale riziko CMP sa nepodarilo znížiť.

Štúdiu NASCET (8) a aj ACAS (9, 10) vykonala úzka skupina najlepších chirurgov s vysoko selektovaným súborom pacientov. Pre potreby NASCET zo štúdie vylúčili napríklad pacientov s týmito komorbiditami: kardiopulmonálne alebo hepatorenálne ochorenie (vrátane hypertenzie), predchádzajúca CEA alebo rozsiahla CMP, zle kontrolovaný diabetes mellitus alebo vek nad 80 rokov. V záujme štúdií boli teda operovaní priemerne mladší a zdravší pacienti ako je to v bežnej praxi. Väčšina v praxi operovaných pacientov by bola nevhodná pre NASCET a ACAS (8 – 10). Chirurgickým randomizovaným štúdiám sa ďalej vyčíta, že neurologické komplikácie nevyhodnocovali neurológovia. Štatistickí medicínskej starostlivosti v USA udávajú na priemerných pracoviskách, vykonávajúcich CEA, aktuálnu mortalitu spolu s morbiditou 10 až 15 % a z toho kumulované riziko CMP a úmrtia stanovené neurológmi až 7,7 % priemerne (50 – 300 % nárast v porovnaní s výsledkami NASCET) (8). CEA sa v USA v 90 % vykonáva v úplnej anestéze a s hospitalizáciou tri a viac dní (rovnako je to aj u nás). Najčastejšie komplikácie sprevádzajúce chirurgickú endarterektómiu sú: hematóm a infekcia rany, postoperačná hypertenzia a hypotenzia, ochrnutie periférnych nervov, TIA a CMP, intrakraniálna hemorágia a reperfúzy syndróm, symptomatická alebo asymptomatická trombóza. Ďalšími nevýhodami CEA sú nevyhnutnosť anestézy, čas trvania hospitalizácie, práceneschopnosť, porušenie telesnej integrity, nevyhnutnosť doliečovania a restenotizácia (5 – 20 % incidencia) (11). Analýza evidencie CEA ďalej hovorí, že endarterektómia dokázateľne nesie vyššie riziko pre pacientov vyššieho veku s pridruženou komorbiditou a pre pacientov operovaných na menej skúsených pracoviskách (vykonávajúcich do 20 CEA ročne).

Vzhľadom na výsledky uvedených a ďalších národných a medzinárodných štúdií, ako aj známe limitácie metódy, vytvorila AHA (American Heart Association) v roku 1995 „Ad hoc“ komisiu, ktorá mala za cieľ vypracovať špecifický návod na selekciiu pacientov a vykonávanie CEA (tzv. guidelines, ktoré boli neskôr publikované aj v aktualizovanej podobe). Podľa jej záverov sa CEA naďalej odporúča iba v prípade, že kombinované CMP a úmrtia nepresahujú, pokiaľ ide o pa-



Obrázok 2 Symptomatická stenóza ACI na podklade ACAD (a) pri závažnej kardiálnej komorbidite pacienta (terapeutický postup: CAS a následná aortokoronárna rekonštrukcia). Lézia bola po predilatácii prekonaná emboloprotektívom typu filtra (b) a následne úspešne korigovaná a stabilizovaná implantovaným samoexpandovateľným stentom s dodilatáciou (c)

Figure 2 Patient with symptomatic and complex ACAD lesion (a) of internal carotid artery and serious cardiac comorbidity (therapeutic approach: CAS followed by aortocoronary reconstruction). Successful delivery of emboloprotection device (b) after predilatation of stenosis. Result after implantation of self-expanding nitinol carotid stent and postdilatation (c)
 ACI – Arteria Carotis Interna, ACAD – Atheromatous Carotid Artery Disease, CAS – Carotid Artery Stenting

cientov s rekurentným karotickým ochorením 10 %, v prípade symptomatických 6 % a v prípade asymptomatických kandidátov 3 % (6, 7). Je len logické a správne, že tieto podmienky sa neskôr preniesli aj na CAS. Zohrali závažnú úlohu v raných etapách vývoja CAS, keď neexistencia randomizovaných štúdií, porovnávajúcich CEA a CAS, vážnym spôsobom bránila indikovaniu pacientov na perkutánnu liečbu.

Iba na konzervatívnu liečbu boli podľa uvedených štúdií indikovaní pacienti so symptomatickou stenózou do 70 % a asymptomatickou stenózou do 60 %. Našťastie toto „pravidlo“ je už dnes tiež prekonané a ACAS kriticky prehodnotený, takže asymptomatickí pacienti so stenózou karotídy do 70 % sa už neoperujú. Zásadnou otázkou pre kontrolované štúdie do blízkej budúcnosti však zostáva, aké je riziko CMP pacientov so závažnými léziami extrakraniálnych karotíd liečených najmodernejšou dostupnou kon-

zervatívnu liečbou (BMT – best medical treatment). Ako aj jej porovnanie s chirurgickou liečbou, respektíve endovaskulárnou liečbou. V pôvodných porovnávacích štúdiách sa totiž konzervatívna liečba randomizovala s chirurgickou len pri podávaní ASA. Avšak súčasná medikamentózna liečba ponúka okrem nových protidoštičkových látok na základe tienopyridínov (12) a inhibítorov glykoproteínového IIb/IIIa receptora aj hypolipidemiká (statíny), ktoré dokázateľne stabilizujú aterosklerotický plak a znižujú riziko CMP (až o 29 %) a úmrtia (22 % redukcia) (13).

Stav v endovaskulárnej liečbe karotických lézií

Intervenčný rádiológ a priekopník medzi dnešnými endovaskulárnymi špecialistami Klaus Mathias (Dortmund) (14) uskutočnil prvé perkutánne angioplastiky vnútornej

karotídy už v roku 1979 (lézia na podklade fibromuskulárnej dysplázie) a aterosklerotickej lézie bulbu ACI v roku 1980. Prvý úspešný endovaskulárny výkon na stenóze bulbu ACI na Slovensku a na našom pracovisku sme uskutočnili v auguste 2000. Nízky výskyt komplikácií a dobrý primárny efekt intervencií viedol k stále väčšej akceptovanosti metódy. Avšak nepredvídateľné riziko najmä periprocedurálnej embolizácie do mozgu brzdilo širšiemu uplatneniu metódy a viedlo k úvahám aj o ďalších možnostiach stabilizácie pôvodne len angioplastikou korigovaných lézií. Výrazný zvrät nastal až s iniciálnymi skúsenosťami pri zavádzaní periférnych stentov (potenciál navodiť fibrózu lézie a tým aj jej stabilizáciu) a emboloprotekcie o viac ako dekádu neskôr (1996) (15). K zmene bezpečnostného profilu metódy však v plnej miere došlo až po praktickom využití troch fyzikálnych princípov emboloprotekcie: oklúzie distálnej ACI (Therónov koncept), reverzného toku v ACI (Kachelov koncept) a princípu filtrovania toku v ACI (16) (obrázok 2). Spolu s materiálovým a technologickým zdokonaľovaním sa prešlo na používanie samoexpandovateľných stentov (balónikom rozpínateľné stenty sa pre riziko kompresie implantujú už len do aortoostiálnych lézií), na filtrové emboloprotektíva (systémy využívajúce reverzný tok, ako aj oklúzivne emboloprotektíva sa používajú len ojedinele), na nízkoprofilové (6F) a zároveň rýchlo vymeniteľné (monorailové) inštrumentárium. Stenty, ako aj emboloprotektívne pomôcky (EPD – Embolic protection devices) sú už dnes špeciálne určené len do karotickej tepny (tzv. fully dedicated systémy), dokonca len do jej jednotlivých úsekov, prípadne so zreteľom na anatómiu a typ lézie. Sofistikovaný a komplikovaný intervenčný postup korekcie lézie s množstvom medzikrokov kladie extrémny dôraz na technickú precíznosť. Vyžaduje okrem extenzívnych skúseností s periférnymi a najmä supraortovými intervenciami aj dokonalú teoretickú a praktickú znalosť možností emergentného riešenia periprocedurálneho tromboembolizmu (tzv. neurointerventional rescue) (17, 18). Udáva sa, že minimálna skúsenosť operatéra, potrebná pri adekvátne bezpečnom vykonávaní CAS (tzv. learning curve), je 50 – 60 procedúr ročne. Napríklad v USA v záujme eliminácie poškodení pacientov pri CAS vznikla sieť tzv. proktorov s potrebnými skúsenosťami, dozerajúcich na lege-artis vykonávanie CAS. Predpokladajú sa totiž obrovské rozdiely vo výsledkoch centier s malými skúsenosťami v porovnaní s pracoviskami často s tisíc a viac výkonmi CAS, ktoré sa zúčastňujú prevažne veľkých karotických štúdií a môžu skresliť skutočný stav a výsledky liečby. Operatéri vykonávajúci CAS na našom pracovisku majú individuálne skúsenosti s viac ako 1 000 periférnymi a supraortovými intervenciami.

Známa je skutočnosť, že pracoviská s menším počtom výkonov pri použití EPD (ktorá pokiaľ nie je ruti-

nou, tak výrazne sťažuje priebeh CAS) často vykazujú viac komplikácií ako vykazovali bez nej. Napohľad paradoxne EPD potom najhmatateľnejšie znižujú len aj tak nízke komplikáčne počty najskúsenejších centier (tzv. centers of excellence in CAS – 500 a viac výkonov).

EPD veľmi ovplyvnili evolúciu CAS. Na jednej strane spôsobili nárast v počtoch CAS a parciálne zvýšili bezpečnosť procedúry, lebo experimentálne aj klinicky redukovujú dôsledky nevyspytateľnej embolizácie počas výkonu v niektorých prácach až o vyše polovicu. Na druhej strane výrazne zvýšili náročnosť na techniku výkonu. Možno povedať, že majú svoje výhody aj nevýhody, avšak súčasná úroveň poznania hovorí o nevyhnutnosti ich použitia v maximálne možnej miere (16).

Výhody použitia EPD:

1. ich použitie intuitívne preferuje pacient aj lekár
2. poväčšine zachovávajú prietok v ACI
3. dokázateľne môžu zachytiť embolus a predchádzať CMP

Nevýhody a riziká vyplývajúce z použitia EPD:

1. môžu často vyžadovať preddilatáciu pred prekonávaním lézie, a to vzhľadom na zvýšený priečny profil EPD v porovnaní s vodičom alebo dilatačným katétrom
2. pomerne nízka schopnosť prekonávať deformácie priebehu lézie (tzv. crossability)
3. nižšia schopnosť prekonávať ohyby samotnej tepny (tzv. flexibility)
4. celkovo nižšia schopnosť posúvania smerom distálne (tzv. pushability)
5. nižšia schopnosť manévrovania s otáčaním konca vodiča (tzv. torquability)
6. samotná miera emboloprotekcie je spochybniteľná (embolizácia pred a počas zavádzania EPD, embolizácia cez mikropóry EPD a embolizácia okolo okrajov EPD)
7. tendencia k trombotizácii po upchatí mikropórov
8. tendencia k poškodeniu cievnej steny, prejavujúcemu sa uvoľnením embolu, disekciou ACI alebo jej spazmom
9. značné predĺženie trvania výkonu
10. samotné EPD sa môže zachytiť o stent alebo úplne uvoľniť z vodiča a embolizovať
11. môže zlyhať „zabalenie“ EPD do odstraňovacieho katétra
12. pri „zabalení“ EPD sa môže roztrhnúť EPD so všetkými dôsledkami
13. nevyhnutnosť používať ďalšie prídavné techniky na odstránenie vzniknutých komplikácií z použitia EPD (tzv. buddy wire, hooking atď.), ktoré opäť predlžujú výkon a môžu sa stať potenciálnym zdrojom ďalších komplikácií
14. často komplikovaný postup použitia sa výrazne odlišuje medzi jednotlivými typmi EPD

15. komplikácie vyplývajúce z použitia EPD môžu mať okrem neurologických často aj rozsiahle traumatické dôsledky a ireverzibilne môžu poškodiť ACI
16. anatómia primárnych lézií, ako aj okolitých tepien vyžaduje ovládanie a dostupnosť viacerých typov EPD (materiálovo nákladné)
17. kompatibilita medzi rozličnými karotickými stentami a EPD je len čiastočná
18. vzťah EPD k riziku reperfúzie mozgu je doteraz nejasný

Vzhľadom na predprocedurálnu diagnostickú prípravu pred CAS je potrebné vyzdvihnúť nevyhnutnosť podrobného neurologického vyšetrenia. Najčastejšie ide o NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale), Barthelov index alebo Rankinovú škálu. Zo zobrazovacích metód je nevyhnutné CT vyšetrenie mozgu (predovšetkým pri stavoch po opakovaných CMP), USG vyhodnotenie embolizačného potenciálu lézie na základe jej echogenity a kompletné štvorcievne selektívne angiografické vyšetrenie. Digitálna subtrakčná angiografia je nevyhnutná pre plánovanie spôsobu CAS. Poskytuje informácie o oblúku aorty, odstupoch centrálnych tepien, ako aj intrakraniálnom zásobovaní a kolateralizácii (prípadná koincencia intrakraniálnych vaskulárnych malformácií a aneuryziem výrazne mení spôsob liečby extrakraniálnej ACAD) (19). Procedúra CAS vzhľadom na prevenciu možných komplikácií (tabuľka 1) (20) v zmysle akútnej instent trombózy a periprocedurálneho tromboembolizmu pri intraarteriálnom použití inštrumentária nevyhnutne vyžaduje potencovanie protidoštičkovej liečby podávaním tienopyridínov, prípadne inhibítorov IIb/IIIa receptorov. Pomerne častú prechodnú bradykardiu počas podráždenia baroreceptorov karotického bulbu dilatáčnym katétrom alebo stentom zmiernuje aplikácia atropínu, prípadne vzhľadom na nepriechodnosť hematoencefalickou bariérou je ešte vhodnejší glykopyrolát. Lokálne spazmy z podráždenia cievnej steny zmiernuje intraarteriálne podaný papaverín, alebo aj nitráty. Okrem angiografickej dokumentácie kontrolujeme bezprostredný efekt CAS do 24 hodín po výkone aj USG vyšetrením. Pri dlhodobom sledovaní si vystačíme

u prípade nezistenej závažnej restenotizácie iba s USG vyšetreniami. Pri podozrení na rekurentné ochorenie je po USG relatívne najmenej invazívnym a veľmi presným vyšetrením aj so zachytením intrakraniálnej cirkulácie magnetická rezonančná angiografia (preto je dôležité pri výbere stentu brať zreteľ aj na jeho MR kompatibilitu). CT angiografia je v rozsahu implantovaného stentu menej senzitivná.

Endovaskulárna verus chirurgická liečba

Aktuálne sú k dispozícii dve randomizované štúdie, ktoré porovnávajú CAS a CEA. Historicky staršia z nich je štúdia CAVATAS (Carotid And Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study) (21) z roku 2001. Randomizovala 504 symptomatických pacientov (stenóza nad 70 %) s CEA alebo BMT. Primárnym endpointom bolo 30-dňové vyhodnotenie kumulovaných úmrtí a CMP. Sekundárne sa sledovali ďalšie komplikácie. Napriek tomu, že len 25 % lézií bolo v CAS vetve korigovaných implantovaným stentom (ostatné PTA), že sa nepoužila žiadna emboloprotekcia a pacienti sa neseletovali z hľadiska závažnejších komorbidít, závery boli prekvapivé. Skoré a neskoré primárne komplikácie neukázali žiadny rozdiel medzi oboma metódami (kumulované riziko bolo 10 % v oboch vetvách po 30. dňoch). Sekundárne príhody boli vyššie v chirurgickej skupine.

V súčasnosti sa už skončila aj druhá randomizovaná štúdia, ktorá porovnávala CAS a CEA – SAPPHERE (Stenting and Angioplasty in Patients at High Risk for Endarterectomy) (22). Tentokrát už ide o porovnanie stentingu s použitím emboloprotekcie a sú známe zatiaľ len jej predbežné výsledky (dĺžka sledovania zatiaľ len po 12 mesiacoch). CAS predčilo CEA pri selektovaných vysokorizikových pacientoch redukciami komplikácií (úmrtie, CMP, AIM) až o 50 % (5,8 % a 12,6 %). Randomizovaní boli chirurgicky rizikovní asymptomatickí (nad 80 % stenóza) aj symptomatickí (nad 50 % stenóza) pacienti. Do porovnávacích vetiev sa zaraďovali konsenzom endo

Tabuľka 1 Prehľad najčastejších komplikácií v súvislosti s implantáciou stentu do karotickej tepny

Table 1 Major complications associated with carotid stent implantation

Okamžité (Immediate)	Skoré (Early)	Neskoré (Late)
Embolizácia – plak, trombus, vzduch (Embolisation – plaque, thrombus, air)	TIA, CMP (TIA, stroke)	„Instent“ restenóza (“Instent” restenosis)
Ruptúra tepny (Artery rupture)	Prechodné zmeny hemodynamiky (Transient haemodynamic changes)	„Edgestent“ restenóza (“Edgestent” restenosis)
Symptomatická bradykardia (Symptomatic bradycardia)	Intrakraniálna hemorágia a edém (Intracranial haemorrhage and oedema)	Oklúzia (Occlusion)
Vazospazmus – extra/intrakraniálne (Vasospasm – extra/intracranial)	Amaurosis fugax	
Smrť (Death)	Smrť (Death)	

TIA – tranzitória mozgová ischemia (transitory ischaemic attack), CMP – cievna mozgová príhoda (Stroke)

vaskulárneho špecialistu, angiochirurga a neurológa. Ďalšia veľká (2 500 pacientov) prebiehajúca randomizovaná štúdia chirurgickej a intervenčnej liečby karotických lézií – CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent Trial) sa v najbližšom roku ešte neuzavrie. Odhaduje sa, že vo vyspelých krajinách bol koncom roka 2003 podiel CAS 4 % z celkového počtu všetkých pacientov ročne liečených obidvoma postupmi spolu. Možno predpokladať, že zaznamenané výsledky CAVATAS (21), SAPPHIRE (22), ako aj očakávané závery CREST štúdie, tento nepomer čoskoro zmenia v intenciách medicíny založenej na dôkazoch.

Problematika indikačných kritérií CAS

Indikácie na endovaskulárnu liečbu lézií karotických tepien sa stále vyvíjajú. Ich presná podoba sa na jednotlivých pracoviskách odlišuje a odzrkadľuje lokálne skúsenosti s daným typom liečby, ale do istej miery aj progresivitu daného medicínskeho zariadenia. Pri vytváraní lokálnych indikačných kritérií pre CAS a CEA môžu veľmi pomôcť aj odporúčania AHA pre CEA a ich revízia (z nich sme vychádzali aj na našom pracovisku pri koncipovaní vnútroústavných indikácií – príloha) (6, 7). Súčasne je osožná aj klasifikácia pacientov pre chirurgickú a endovaskulárnu liečbu lézií karotických artérií do troch skupín (A, B a C), ktorá vychádza z vyššie analyzovanej evidencie CAS a CEA:

A: CEA je obťažná a s vysokým rizikom, CAS je jednoznačne najvhodnejší postup

B: CEA sa spája so zvýšenou mortalitou a morbiditou CAS je pravdepodobne bezpečnejšou alternatívou

C: CEA je metóda voľby, budúce randomizované štúdie určia optimálnu stratégiu

Skupina A:

1. distálne lézie a fibromuskulárna dysplázia
2. vysoká alebo nízka karotická bifurkácia
3. zjazvenie krku napríklad po predchádzajúcej rádioterapii alebo radikálnej krčnej chirurgii
4. proximálne a aortoostiálne lézie
5. krátky obézny krk, prípadne imobilita krčnej chrbtice

Skupina B:

1. kardiopulmonálne ochorenia, ktoré vylučujú celkovú anestézu a prolongovaný chirurgický výkon, a tzv. high risk buď neurologický pacient, alebo s komorbiditou (niektorí autori ich zaraďujú do kategórie A)
2. predchádzajúca CEA

3. vyvíjajúce sa CMP so subtotálnou bifurkačnou léziou
4. kontralaterálna karotická oklúzia
5. pacienti pred simultánnym CABG
6. asociovaná intrakraniálna stenóza

Skupina C:

1. pacienti vhodní pre štúdie NASCET a ACAS vzhľadom na typ lézií, anamnézu, symptomatológiu a komorbiditu

Na základe medicíny založenej na dôkazoch je teda CAS možná a indikovaná v týchto prípadoch (20):

1. symptomatickí pacienti s minimálne 70 % stenotizáciou (meranou podľa NASCET)
2. asymptomatickí pacienti s minimálnou stenotizáciou 70 %
3. vysokorizikovní pacienti pre CEA – táto skupina pacientov najviac profituje z CAS:
 - restenóza po CEA alebo CAS
 - stenóza pri oklúzii alebo závažnej stenotizácii druhostrannej ACI
 - tandemová intrakraniálna stenóza (diametricky nad 50 %)
 - postradiačná lézia
 - chirurgicky nedostupná lézia: odstup z oblúka, retromandibulárna alebo intrakraniálna lokalizácia
 - multifokálne postihnutie karotických a brachiocefalických tepien spôsobujúce slabú kolateralizáciu
 - pacienti s kardiopulmonálnym ochorením
 - zle kontrolované arytmie
 - nestabilná angína pectoris, kongestívne zlyhanie srdca, čerstvý infarkt myokardu
 - ťažké chronické obštrukčné pľúcne ochorenie
 - závažná porucha zrážania krvi
 - dokázaná ulcerovaná alebo okrajmi nepravidelná, respektíve echogenitou nehomogénna a prevažne hypoechogénna lézia
 - pacienti nad 80 rokov

Kontraindikácie CAS:

Okrem všeobecne známych absolútnych a relatívnych kontraindikácií periférnych angioplastík s implantáciou stentu je dôležité zdôrazniť:

- oklúzia ACI v celom rozsahu je absolútnou kontraindikáciou
- relatívnou kontraindikáciou je čerstvý ložiskový nález v CT alebo MR (odklad CAS o štyri až šesť týždňov), demencia a NIHSS skóre nad 25, intrakraniálny tumor alebo krvácanie, akútny trombus v lúmene ACI alebo ťažká cirkumferentná kalcifikácia (CT verifikácia) bulbu

Výsledky karotických intervencií v Slovenskom ústave srdcových a cievnych chorôb (SÚSCH) (1999 – 2004)

Za obdobie piatich rokov sme na našom pracovisku vykonali 107 karotických intervencií (92 pacientov, 101 implantovaných stentov) pacientom vo veku 26 až 91 rokov (stredný vek 65 a pol roka). Indikáciou na CAS, pokiaľ ide o typ lézie, bola pri 67 pacientoch (62 %) ACAD (v jednom prípade bola lézia lokalizovaná intrakraniálne), pri 34 pacientoch (32 %) rekurentné karotické ochorenie po chirurgickej alebo endovaskulárnej korekcii a zvyšných šesť lézií (6 %) bolo na podklade Takayasovej choroby a postradiačného poškodenia. Vzhľadom na symptomatológiu a komorbiditu anatomické indikácie v 65 % podporila pridružená neurologická symptomatológia, v 63 % koincidencia závažnej kardiálnej komorbidity (v minulosti liečený alebo aktuálny závažný koronárny nálezh, respektíve závažná chlopňová chyba) (**obrázok 2**) a v 48 % závažná stenóza alebo oklúzia druhostrannej vnútornej karotickej tepny. Až 96 % pacientov nebolo kandidátmi NASCET (8). Indikácie sa stanovili konsenzom: endovaskulárny špecialista – neurológ – kardiológ, endovaskulárny špecialista – neurológ – angiochirurg alebo endovaskulárny špecialista – neurológ – kardiochirurg, po predchádzajúcom vypracovaní vnútorných všeobecných indikačných kritérií, ktoré boli podrobené celouštavnej diskusii (**príloha**).

Z finančných dôvodov sa emboloprotekcia nepoužívala v prípade lézií s nižším embolizačným potenciálom (pacienti s rekurentným karotickým ochorením). Pacienti boli pred výkonom premedikovaní klopidogrelom (4 x 75 mg naraz alebo rozdelené na dva až tri dni pred výkonom) a vyšetrení neurológom a ultrasonografistom. Po výkone boli preložený na 24-hodinové monitorovanie hemodynamiky na oddelenie intenzívnej medicíny alebo koronárnej starostlivosti. Bezprostredný efekt sme hodnotili angiograficky a do 24 hodín aj ultrasonograficky. Dlhodobý efekt liečby sme sledovali klinickým vyšetrením, ultrazvukom, respektíve CTA alebo skiograficky (sledovanie 1 až 60 mesiacov so strednou dĺžkou sledovania 14 mesiacov).

Dosiahnutý procedurálny úspech bol 98 %. Definovali sme ho ako úspešnú endovaskulárnu korekciu stenotizujúcej lézie s maximálnou reziduálnou redukciou diametra lúmenu do 40 % v DSA obraze. V dvoch prípadoch sme neuspeli pre závažné tortuozity proximálne a distálne od lézie, ktoré v jednom prípade znemožnili po predilatácii implantáciu stentu a v druhom prípade neumožnili vykonať ani dilatáciu lézie. Restenózu po karotickej

intervencii sme zaznamenali v súlade s literárnymi údajmi (1 – 4 %) (23) v dvoch prípadoch (2 %). V jednom prípade išlo o tzv. edgerestenózu stentu a v druhom o restenózu po PTA. V oboch prípadoch sme pristúpili k sekundárnej intervencii a úspešne sme korigovali rekurentné lézie implantovanými stentami. Periprocedurálne sme nezaznamenali ani do 24 hodín žiadne závažné komplikácie v súvislosti s perkutánnou intervenciou, teda žiadne úmrtie ani CMP.

Do 30 dní po výkone evidujeme dvoch pacientov s CMP, z toho v jednom prípade išlo o CMP kontralaterálneho pôvodu k intervenovanej a stentovanej ACI. Tranzitórna ischemická príhoda bola zaznamenaná v štyroch prípadoch (4 %). Z iných komplikácií sme zaznamenali edém mozgu na podklade hyperperfúzie (1 %) a závažnú 24-hodinovú hemodynamickú instabilitu (2 %). Spomenuté komplikácie boli konzervatívne zvládnuté bez závažných konzekvencií pre pacienta. Ďalšie komplikácie zo skupiny opisovaných neembolických komplikácií v súvislosti s CAS sa nevyskytli (ako je alergická reakcia na podanie kontrastnej látky, obličkové zlyhanie, pseudoaneuryzma, akútne infarkt myokardu atď.). Menej ako 20 % výkonov sprevádzala prechodná strata vedomia počas niekoľkosekundového prerušenia toku dilatáčnym katétrom (na podklade insuficientnej kolaterálnej cirkulácie alebo prechodom atropínu hematoencefalickou bariérou). V prípade, že odoznie bezprostredne po desulfácii balónika, nehodnotí sa ako embolická tranzitórna ischemická príhoda. Všetky ďalšie zvládnuté periprocedurálne technické komplikácie, ktoré sme zaznamenali, boli v súvislosti s použitím EPD. Najčastejšie (20 – 30 %) išlo o spazmus a potom dislokáciu EPD. V dvoch prípadoch (2 %) sme zaznamenali aj trombotizáciu EPD, veľmi pravdepodobne na podklade upchatia filtra embolom. Všetky štyri rôzne typy použitej emboloprotekcie využívali princíp filtra. Implantovaných bolo päť typov stentov, ktoré boli v absolútnej väčšine samoexpandovateľné (95 stentov). Z nich sa použili tak kónické stenty, ako aj stenty klasického tvaru, implantované po vodiči (OTW) alebo rýchlovýmennou technikou.

Diskusia a záver

Výsledky nášho pracoviska potvrdzujú obrovský prínos metódy karotického stentovania pre každodennú kardiovaskulárnu prax, dokumentovaný už v zahraničí. Úspešnosť CAS na rozdiel od CEA je prakticky nezávislá od veku pacienta, ako aj výskytu pridružených neurologických a iných ochorení. Výskyt závažných a iných ako embolických komplikácií sa približuje k nule. Umerne s nárastom operačnej rizikovosti pacienta dokázateľne

stúpa aj jeho potenciálny benefit z CAS (čo sme potvrdili aj na našom pracovisku) (23). Metóda je však mimoriadne technicky náročná až „piplavá“ a potenciálne pre pacienta v prípade menej odborného vykonania aj životohrozujúca. Vyžaduje veľké skúsenosti tímu v intervenčnej medicíne, ako aj celkovú vyspelosť pracoviska v úrovni interdisciplinárnej spolupráce.

Samotné EPD sa v záujme zvýšenia bezpečnosti stali štandardom CAS, aj keď robia celú procedúru výrazne komplexnejšou a komplikovanejšou. Trend v používaní stentov vedie k stále kratším a kónickým tvarom presne prekryvajúcim léziu pri jednoznačne rýchlovymennej záväznej technike.

Budúcnosť v endovaskulárnej liečbe karotických lézií bude v ojedinelých, mimoriadne skúsených a úzko špecializovaných pracoviskách na vykonávanie množstva CAS, v kontraste so širokou disemináciou pracovísk vykonávajúcich menšie počty CEA.

Ako sa ukazuje, aj keď je argumentácia v prospech CEA veľmi dobre prepracovaná, má niekoľko už spomenutých nedostatkov, ako aj jednu „achilovu pätu“ – konfrontáciu s časom. Čas priniesol od konca 80. rokov tak dramatický posun v možnostiach konzervatívnej, ako aj úplne novej endovaskulárnej liečby, že všetky randomizované štúdie s porovnávaním CEA a pôvodnej medikamentózne liečby sú už dnes prekonané. Čas priniesol aj rozšírenie radov multidisciplinárneho tímu so záujmom o ACAD a tým aj nevyhnutnosť ešte dôslednejšieho vzájomného porovnávanie všetkých troch liečebných metód v blízkej budúcnosti. A čas aj ukáže ako bude táto paradigmatizácia pri liečbe karotických lézií ďalej pokračovať. Určite tak, aby sme sa zase o krok posunuli dopredu a liečili pacientov s ACAD ešte lepšie ako doteraz. Otázkou však ostáva, ako na tento trend doby v budúcnosti dokážeme odpovedať najmä pokiaľ ide o samotné finančné zabezpečenie CAS.

Príloha

Vnútorne indikačné kritériá na liečbu extrakraniálnych karotických lézií (SÚSCH)

1. Konzervatívna liečba
 - a) Mozgová atrofia a demencia
 - b) Štáv po CMP do troch týždňov
 - c) Ťažký ipsilaterálny mozgový deficit (CT)
 - d) Asymptomatická stenóza < 70 % bez ohľadu na kvalitu aterosklerotického (AS) plaku, stenóza < 50 % bez ohľadu na kvalitu plaku a symptomatológiu
2. Karotická endarterektómia (CEA)
 - a) Pacienti bez závažnej komorbidity:
 - Unilaterálna karotická stenóza > 70 % (symptomatická i asymptomatická)
 - Unilaterálna 50 – 70 % symptomatická stenóza s nestabilným plakom
 - b) Simultánny výkon CEA + CABG (respektíve iný výkon v ECC) u pacientov s dobrou kolaterálnou mozgovou cirkuláciou:
 - pri unilaterálnej stenóze > 70 % (symptomatická aj asymptomatická)
 - 50 – 70 % symptomatickej stenóze s nestabilným plakom
 - c) Simultánny výkon CEA + CABG (respektíve iný výkon v ECC) u pacientov s dobrou kolaterálnou mozgovou cirkuláciou, ktorých celkový stav neumožňuje odloženie CABG (respektíve iného výkonu v ECC) minimálne o dva týždne:
 - bilaterálnej > 60 % stenóze (symptomatická aj asymptomatická)
 - jednostrannej oklúzii a druhostrannej stenóze > 60 % (symptomatická aj asymptomatická)
 - d) Resekcia symptomatickej, hemodynamicky významnej karotickej tortuozity
3. Karotický stenting (CAS)
 - a) Restenóza po CEA > 70 % (symptomatická aj asymptomatická)
 - b) Karotická stenóza > 70 % pri kontralaterálnej karotickej oklúzii (symptomatická aj asymptomatická)
 - c) Bilaterálna > 70 % karotická stenóza (symptomatická aj asymptomatická)
 - d) Závažná kardiálna komorbidita – koincidencia závažnej koronárnej choroby srdca, či inej závažnej kardiovaskulárnej komorbidity (závažná chlopňová chyba, aneurizma abdominálnej aorty), ak celkový stav umožňuje odloženie CABG, respektíve iného operačného výkonu minimálne o dva týždne
 - bilaterálnej > 60 % stenóze (symptomatická aj asymptomatická)
 - jednostrannej oklúzii a druhostrannej stenóze > 60 % (symptomatická aj asymptomatická)
 - e) Nekardiálne závažné komorbidity zvyšujúce operačné a anesteziologické riziko pri stenózach > 70 %
 - f) Takayasuova arteritída, fibromuskulárna dysplázia (FMD), iradičné lézie, distálne a intrakraniálne lézie, aortoostálne lézie, stav po radikálnej krčnej chirurgii – pri stenózach > 70 %
 - g) Vytvárajúca sa CMP so subtotálnou léziou („stroke in evolution“)

Literatúra

1. Daffersthoffer M. Cerebrovascular diseases. In: Lanzer P, Topol EJ. Panvascular medicine. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 2002:1075–1112.
2. Kidwell Ch, Saver JL. Ischemic stroke – overview. In: Marks MP, Do Hm. Endovascular and percutaneous therapy of the brain and spine. Philadelphia, Lippincott: Williams and Wilkins 2002:1–42.
3. Krammer P. PFO and stroke. *Endovascular Today* 2003;2:39–44.
4. Chang J. Textbook of angiology. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 1998:1355.
5. Perler BA, Becker GJ. Vascular intervention – a clinical approach. New York: Thieme Medical Publishers 1998:733.
6. Guidelines for carotid endarterectomy: a multidisciplinary consensus statement from the ad hoc committee AHA. *Stroke* 1995;26:188–201.
7. Morey SS. AHA updates guidelines for carotid endarterectomy. *Am Fam Physician* 1998;58:1903–1904.
8. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American symptomatic carotid endarterectomy trial collaborators. *N Engl J Med* 1998;339:1415–1425.
9. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive committee for the asymptomatic carotid atherosclerosis study. *JAMA* 1995;273:1421–1428.
10. Moore WS, Young B, Baker WH, et al. Surgical results – a justification of the surgeon selection process for the ACAS trial. The ACAS investigators. *J Vasc Surg* 1996;23:323–328.
11. Connors JJ. Treatment of atherosclerotic disease at the cervical carotid bifurcation: Current status and review of the literature. *Am J Neuroradiol* 2000;21:444–445.
12. Hanky GJ, Ludlow CLM, Dunbabin DW, et al. Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials. *Stroke* 31:1779–1784.
13. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH, et al. Effect of HMGcoA reductase inhibitors on stroke: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 1998;128:89–95.
14. Mathias K, Gissler HM. Carotid artery disease – percutaneous approach. In: Lanzer P, Topol EJ. Panvascular medicine. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 2002:1302–1315.
15. Roubin GS, Vitek JJ, Iyer SS, et al. Carotid stenting: Current status and future prospects. *JVIR* 1997(Suppl.)1:25–28.
16. Ohki T, Veith F, Amor M. The efficacy of various protection devices during carotid artery stenting. In: Current status of CAS. New York, Basel: Marcel Dekker Inc. 2001:160–178.
17. Morris P. Interventional and endovascular therapy of the nervous system. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 2002:315.
18. Kuether TA, Nesbit GM, Barnwell SL. Endovascular therapy for treatment of acute ischemic stroke. In: Marks MP, Do HM. Endovascular and percutaneous therapy of the brain and spine. Philadelphia, Lippincott: Williams and Wilkins 2002;97–119.
19. Forsting M. Intracranial vascular malformations and aneurysms. From diagnostic work-up to endovascular therapy. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 2004:254.
20. Benenati JF, Fox LA. Carotid artery stenting. In: Handbook of interventional radiology procedures. Philadelphia, Lippincott: Williams and Wilkins 2002:63–82.
21. Cavatas investigators. Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS). *Lancet* 2001;357:1729–1737.
22. Yadav JS, Katzen B, Wholey M, et al. Stenting and angioplasty with protection in patients at high-risk for endarterectomy: The SAPPHERE study. American heart association late breaking clinical trials. *Circulation* 2002;106:9.
23. Madaric J, Vulev I, Kubovicsova E, et al. Indication criteria for carotid interventions in cardiology high risk patients. 11th Alpe-Adria cardiology meeting. Balatonfured, june 2003. Abstract book 2003;7:55.