

původní práce

Karotické stentování u pacientů s potvrzenou účinností protidestičkové léčby – rizikové faktory vzniku nových ischemických lézí na MR DWI

Risk factors for new ischaemic lesions on MR DWI after carotid stenting in patients with efficient antiplatelet therapy

Pavol Víglaš^{1,2}, Jan Raupach^{2,3}, Aleš Hejčl⁴, David Černík⁵, Patrik Matras^{1,6}, Karel Hrach⁷, Filip Cihlář¹

¹Radiologická klinika Fakulty zdravotnických studií UJEP a Krajské zdravotní a.s. – Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, o.z.

²Lékařská fakulta UK, Hradec Králové

³Radiologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

⁴Neurochirurgická klinika Fakulty zdravotnických studií UJEP a Krajské zdravotní a.s. – Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, o.z.

⁵Neurologické oddělení, Krajská zdravotní a.s. – Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z.

⁶1. lékařská fakulta UK, Praha

⁷Ústav biomedicíny a laboratorní diagnostiky FZS UJEP a Krajské zdravotní, a.s. – Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, o.z.

Hlavní stanovisko práce

Práce analyzuje počet, lokalizaci a klinickou významnost nových ischemických lézí vzniklých po elektivním karotickém stentování v jednom centru, kde se rutinně preprocedurálně testuje účinnost protidestičkové léčby. Dále práce identifikuje faktory ovlivňující vznik nových ischemických lézí.

SOUHRN

Víglaš P, Raupach J, Hejčl A, Černík D, Matras P, Hrach K, Cihlář F. Karotické stentování u pacientů s potvrzenou účinností protidestičkové léčby – rizikové faktory vzniku nových ischemických lézí na MR DWI

Cíl: Analýza počtu, lokalizace a klinické významnosti nových ischemických lézí vzniklých po karotickém stentování u pacientů s laboratorně potvrzenou účinnou protidestičkovou léčbou. Hodnocení faktorů vedoucích k tromboembolickým komplikacím a tichým ischemiím.

Metodika: Metodou retrospektivní analýzy jsme hodnotili soubor 171 pacientů podstupující karotický stenting na Radiologické klinice Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem v letech 2014–2023. Magnetická rezonance s difúzně váženými obrazy byla provedena před a po stentování. Hodnotili jsme nové

Major statement

This paper analyzes the number, location, and clinical significance of new ischemic lesions arising after elective carotid stenting in a single center where the efficacy of antiplatelet therapy is routinely tested before the procedure. Furthermore, the study identifies factors influencing the development of new ischemic lesions.

SUMMARY

Víglaš P, Raupach J, Hejčl A, Černík D, Matras P, Hrach K, Cihlář F. Risk factors for new ischaemic lesions on MR DWI after carotid stenting in patients with efficient antiplatelet therapy

Aim: To analyse the number, location and clinical significance of new ischaemic lesions after carotid stenting in patients with laboratory-confirmed effective antiplatelet therapy. To evaluate factors leading to thromboembolic complications and silent ischaemia.

Methods: We used a retrospective analysis to evaluate a cohort of 171 patients undergoing carotid stenting at the Radiology Department of Masaryk Hospital in Ústí nad Labem between 2014 and 2023. Magnetic resonance imaging with diffusion-weighted images was performed before and after stenting. We evaluated new ischemic lesions after the procedure and their

Přijato: 4. 3. 2025

Korespondenční adresa:

MUDr. Pavol Víglaš
Krajská zdravotní a.s. – Masarykovy nemocnice
v Ústí nad Labem, o.z.
Radiologická klinika Fakulty zdravotnických
studií UJEP
Sociální péče 3316/12a, 400 13 Ústí nad Labem
e-mail: pavol.viglas@kzcr.eu

Konflikt zájmů: žádný.

Práce byla podpořena grantem Krajské zdravotní a.s. IGA-KZ-2023-1-10.

ischemické léze po výkonu a jejich závislost na demografii pacientů, charakteru stenózy, použitém instrumentáriu a protidestičkové léčbě.

Výsledky: Nové ischemické léze byly postprocedurálně patrné u 15,4 % pacientů (27/171). Zaznamenali jsme pět ischemických cévních mozkových příhod (2,9 %), z toho tři typu „minor stroke“ (1,7 %) a dva typu „major stroke“ (1,1 %). Většina ischemických lézí byla uložena v ipsilaterálním povodí střední mozkové tepny (87,9 %), ale objevily se i kontralaterálně nebo v jiném povodí. Bylo prokázáno, že délka stenózy ≥ 15 mm ($p = 0,012$) a vyšší stupeň stenózy ($p = 0,046$) jsou statisticky významně spojeny se vznikem nových ischemických lézí. Nebyla prokázána závislost výskytu nových ischemických lézí na věku ($p = 0,511$) a na typu stentu ($p = 0,574$).

Závěr: V souboru pacientů s laboratorně prokázanou účinnou protidestičkovou léčbou jsou nové ischemické léze po karotickém stentování významně spojeny s délkou a vyšším stupněm stenózy a nejsou závislé na použitém instrumentáriu ani na demografických charakteristikách souboru.

Klíčová slova: karotický stenting, nové ischemické léze, protidestičková léčba.

dependence on patient demographics, nature of stenosis, instrumentation used, and antiplatelet therapy.

Results: New ischemic lesions were postprocedurally evident in 15.4% of patients (27/171). We recorded five ischemic strokes (2.9%), three of which were of the „minor stroke“ type (1.7%) and two of the „major stroke“ type (1.1%). Most ischemic lesions were located in the ipsilateral middle cerebral artery basin (87.9%), but they also occurred contralaterally or in another basin. Stenosis length ≥ 15 mm ($p = 0.012$) and higher degree of stenosis ($p = 0.046$) were shown to be statistically significantly associated with the development of new ischemic lesions. There was no dependence of the incidence of new ischemic lesions on age ($p = 0.511$) and stent type ($p = 0.574$).

Conclusion: In a cohort of patients with laboratory-proven effective antiplatelet therapy, new ischemic lesions after carotid stenting are significantly associated with the length and higher degree of stenosis, and are not dependent on the instrumentation used or the demographic characteristics of the cohort.

Key words: carotid stenting, new ischemic lesions, antiplatelet therapy.

ÚVOD

Cerebrovaskulární onemocnění jsou druhou nejčastější příčinou smrti u lidí starších 60 let a nejčastější příčinou invalidity a morbidit. Navzdory pokrokům v léčbě akutní ischemické cévní mozkové příhody (iCMP) zůstává primární prevence nejúčinnější strategií pro snížení dopadů cerebrovaskulárních onemocnění. Hlavní součástí primární prevence je tzv. „best medical therapy – BMT“ zahrnující duální protidestičkovou léčbu, statiny, antihypertenzní léčbu, v kombinaci se zdravým životním stylem. Byl prokázán významný přínos revaskularizačních výkonů (karotické endarterektomie – CEA a karotického stentingu – CAS) v prevenci ischemické CMP u symptomatických pacientů, ve srovnání s BMT (1). Na druhou stranu přínos CEA a CAS u asymptomatických pacientů je v současnosti velice diskutován. V současnosti probíhají dvě velké randomizované studie pro srovnání přínosu BMT samotné a BMT s revaskularizačním výkonem u asymptomatických pacientů (1–7).

Stenóza karotické tepny je jeden z ovlivnitelných rizikových faktorů vzniku iCMP. Je prokázána závislost mezi závažností karotické stenózy a rizikem vzniku iCMP (2). Stupeň stenózy se určuje dle NASCET (North American

Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) kritérií. Intervence na karotické tepně se dle doporučení zvažuje, pokud je stupeň stenózy v rozmezí ≥ 50 % a ≤ 99 % u symptomatických pacientů a u asymptomatických pacientů v rozmezí ≥ 70 % až ≤ 99 % (1).

Většina pacientů je vhodná jak ke karotické endarterektomii (CEA), tak ke karotickému stentingu (CAS), pokud bereme v potaz rizikové anatomické a klinické faktory obou metod. Výsledky velkých randomizovaných kontrolovaných studií prokázaly ekvivalenci CAS k CEA v dlouhodobých výsledcích a dlouhodobé prevenci iktu. Škála periprocedurálních komplikací se ale při CEA a CAS liší (1). Zatímco u chirurgické léčby je popisován častější infarkt myokardu a paréza hlavových nervů (n.X., n.XII.), u endovaskulární léčby jsou v převaze tromboembolické komplikace (3–7). Nové ischemické léze zobrazené pomocí DWI (diffusion-weighted imaging) jsou častější u CAS při srovnání s CEA (8, 9). Počet nových DWI lézí po CAS se dle literatury pohybuje od 15 % do 80 % (10–14). Kromě akutních komplikací ve formě CMP a TIA mohou být nové DWI léze bez klinické symptomatologie, tedy tiché. Bylo prokázáno, že i tichá ischemie způsobená stentováním krčních tepen může způsobovat z dlouhodobého hlediska

demenci, pokles kognitivních funkcí a vyšší riziko vzniku iCMP v budoucnu (8, 15). Právě redukce periprocedurálních tromboembolických komplikací je považována za další milník v oblasti karotického stentování (8, 16). Několik studií naznačuje, že právě rutinní testování účinnosti protideštičkové léčby před CAS a změna léčby v případech zjištění *in vitro* rezistence snižuje výskyt tromboembolických komplikací (17–19).

Cílem naší práce je zhodnotit počet, lokalizaci a klinickou významnost nových DWI lézí po karotickém stentingu u pacientů s laboratorně účinnou protideštičkovou léčbou a posoudit závislost jejich vzniku na vybraných faktorech.

METODIKA

Od ledna 2014 do prosince 2023 podstoupilo celkově 278 pacientů elektivní extrakraniální karotický stenting na Radiologické klinice Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem (MNUL) pro stenózu vzniklou na aterosklerotickém podkladě nebo pro restenózu po předchozí karotické endarterektomii. Pacienti léčení CAS z jiných příčin (akutní stentování při tandemové okluzi, disekce karotidy) nebyli do tohoto souboru zařazeni. Z celkového počtu mělo 171 pacientů provedeno zobrazení mozku pomocí DWI před i po karotické intervenci. Tito pacienti byly zahrnuti do retrospektivní analýzy.

Primárně jsme analyzovali počet, velikost, lokalizaci a klinickou významnost nových ischemických lézí (NIL) po karotickém stentování. Přechnodný mírný neinvalidující neurologický deficit byl označen jako „minor stroke“. Těžký invalidizující neurologický deficit byl označen jako „major stroke“. Sekundárně sledujeme závislost vzniku NIL na stupni a délce stenózy, na demografických charakteristikách souboru, na použitém instrumentáriu a užívané protideštičkové léčbě. Stupeň stenózy byl určován podle NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) kritérií (1). O karotické intervenci rozhodl multidisciplinární tým (neurolog, neurochirurg, radiolog) v případě asymptomatické stenózy s významností 70–99 % a u symptomatické stenózy s významností 50–99 %. Hodnocení klinické symptomatologie prováděl odesílající neurolog nebo neurochirurg. Za symptomatické jsme

považovali pacienty s příznakem mozkové nebo oční ischemie v předchozích 6 měsících. Pacienti s vysokým operačním rizikem pro chirurgický výkon nebo chirurgicky špatně ošetřitelnou stenózou byli po konzultaci neurochirurga a radiologa indikováni k primárnímu CAS. Kontraindikací karotického stentování byla výrazná tortuozita tepen, absence bezpečného vaskulárního přístupu a silně kalcifikovaná léze. Další podmínka pro zařazení do studie byla laboratorně prokázána účinnost protideštičkové léčby.

Příprava pacienta na karotický stenting

Pacienti byli informováni o podrobnostech karotického stentingu a podepsali informovaný souhlas. Duální protideštičková léčba (DAPT) byla zahájena minimálně 5 dní před testováním účinnosti v dávkách 100 mg ASA a 75 mg clopidogrelu denně. Všichni pacienti byli testováni na účinnost protideštičkové léčby v rámci předoperačního vyšetření nebo vstupně při hospitalizaci. *In vitro* se funkce destiček stanovovala certifikovanými laboratorními metodami pomocí metody light transmission aggregometry (LTA), případně pomocí analyzátoru Multiplate®. Při zjištění rezistence na clopidogrel byla léčba změněna na léčbu ticlopidinem, který byl užíván minimálně 5 dní před výkonem v dávce 2 × 250 mg denně. Po jeho stažení z trhu byl nahrazen ticagrelor. V případě ticagreloru byla podána sytící dávka 2 × 90 mg. Byla testována i účinnost změněné léčby. Při zjištění rezistence na clopidogrel i ticagrelor (resp. ticlopidin) byla podána sytící dávka 30 mg prasugrelu. Po implantování karotického stentu je doporučena DAPT po dobu minimálně 1 měsíce v udržovacích dávkách 100 mg ASA a 75 mg clopidogrelu nebo 90 mg ticagreloru 2krát denně, případně prasugrelu 5 mg denně. Rutinně byla testována rovněž účinnost kyseliny acetylsalicylové pro dotvoření celkového obrazu funkce destiček. ASA je v současnosti používána jako trvalá součást DAPT. Zatím nebylo prokázáno, že by vyšší dávky ASA snižovaly incidence tromboembolických příhod. Rovněž není k dispozici alternativní léčivo, které by nahradilo účinky ASA (19). Proto se naše pozornost zaměřila pouze na alternativu clopidogrelu.

Karotický stenting

Vlastní výkon CAS jsme prováděli na monoplanárním angiografickém stroji Philips Allura Xper FD 20 (Philips, Best, Holandsko). Po lokální anestezii 1% Mesocainem a zavedení 5F sheathu byla provedena selektivní angiografie ipsilaterálního karotického povodí s ověřením stenózy karotické tepny. Po diagnostické části výkonu byl zaveden 6F sheath do karotického řečiště (nejčastěji Destination, Terumo, USA a Shuttle, COOK, USA). Jako protektivní zařízení byl použit filtr (Filter Wire EZ, Boston Scientific, USA) na vodič 0,014". Vlastní ošetření stenózy probíhalo dle volby operátora. Ve většině případů jsme provedli predilataci stenózy nízkoprofilovým balónkem. Poté byl zaveden samoexpandibilní karotický stent. Použité byly open-cell, closed-cell a dvouvrstvé stenty. Výběr stentu bylo na volbě operátora. Při středně těžkých kalcifikacích byly upřednostňovány closed-cell stenty, v případě vinutých cév open-cell stenty a dvouvrstvé stenty v případech plátů s velmi nízkou denzitou na CTA. Po uložení stentu byla případně provedena postdilatace balony Savvy (Cordis, USA) a Trek (Abbott, USA) o průměru max. 5 mm. Aplikaci atropinu používáme selektivně, v závislosti na srdečním rytmu a případné odezvě na predilataci. Technicky úspěšný výkon byl při dosažení max. 30 % reziduální stenózy. Protekční zařízení bylo vyjmuto obvyklým způsobem. Po výkonu následovala kontrolní angiografie, před vyjmutím pracovního katétru z ACC bylo vždy provedeno orientační neurologické vyšetření. Tríslo bylo ve většině případů ošetřeno uzavíracím zařízením Angioseal (Terumo, USA).

MR zobrazení

Magnetická rezonance byla provedena 1–5 dní před výkonem a 1–3 dny po něm. MR bylo prováděno na 3T přístroji Ingenia (Philips, Best, Holandsko) a 1,5T Magnetom Avanto Fit (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany). Nové ischemické léze byly definované jako hyperintenzní léze na DWI sekvencích, které nebyly přítomné na vstupním DW MRI. Difúzní gradienty byly aktivovány s použitím hodnot $b = 0$ a $b = 1000 \text{ s/mm}^2$. Součástí protokolu byly i T2 vážené sekvence v transverzální rovině.

Tab. 1. Demografické známky a komorbidity pacientů podstupujících karotický stenting

Table 1. Demographic characteristics and comorbidities of patients undergoing carotid stenting

	n = 171
Věk, roky ± SD	71,2 ± SD 8,8
Body mass index (kg/m ²) ± SD	28,4 ± 6,6
Muži	122 (71,3)
Komorbidity	
Hypertenze	128 (74,8)
Dyslipidemie	112 (65,4)
Diabetes mellitus	58 (33,9)
Fibrilace síní	14 (8,1)
Postižení koronárních tepen	43 (25,1)
Chronická renální insuficience	14 (8,1)
Abúzus tabáku	85 (49,7)
Abúzus alkoholu	11 (6,4)
CMP v minulosti	97 (56,7)
Chronická medikace	
statiny	125 (73,0)
fibráty	3 (1,7)
antikoagulancia	18 (10,5)

Klinická významnost stenózy

symptomatická	88 (51,5)
asymptomatická	83 (48,5)

SD – směrodatná odchylka/standard deviation

Statistická analýza

Popisné údaje byly uvedeny jako průměr ± směrodatná odchylka, zatímco kategoričké údaje byly vyjádřeny jako n (%). Demografie pacientů a počet nových DWI lézí byly shrnuty pomocí deskriptivní statistiky. Kategoriální proměnné byly shrnuty jako počty, procenta a rozdíly byly vyhodnoceny pomocí chí-kvadrát testu. Normalita hodnot byla ověřena Waldovým testem. Dvouvýběrové porovnání skupin bylo provedeno neparametricky testem typu Mann-Whitney nebo parametrickým t-testem s jednostrannou alternativou. Hodnoty p nižší než 0,05 byly považovány za statisticky významné. K analytickému zpracování byl použit SW STATISTICA-TIBCO, verze 13.3.

VÝSLEDKY

Celkově bylo ošetřeno karotickým stentingem 166 pacientů (117 mužů a 49 žen), z toho pět pacientů podstoupilo CAS bilaterálně. Celkově jsme implantovali 171 stentů, z toho 80 do ACI sin., 84 do ACI dx., čtyři do ACC dx. a tři do ACC sin. Symptomatickou stenózu jsme léčili u 88 karotid (51,4 %), asymptomatickou stenózu

Tab. 2. Lokalizace nových ischemických lézí v mozковém parenchymu na základě difúzně váženého zobrazení

Table 2. Localization of new ischemic lesions in brain based on diffusion-weighted imaging

	Asymptomatické stenózy	Symptomatické stenózy
Frontální lalok	12 (18,8 %)	16 (24,2 %)
Parietální lalok	7 (10,6 %)	11 (16,7 %)
Temporální lalok	6 (9,1 %)	5 (7,6 %)
Okcipitální lalok	3 (4,5 %)	2 (3,0 %)
Insula	0	1 (1,5 %)
Bazální ganglia	0	2 (3,0 %)
Mozeček	0	1 (1,5 %)
Celkově	28 (42,4 %)	38 (57,6 %)

Tab. 3. Rozdělení nových ischemických lézí dle povodí mozkových tepen na základě difúzně váženého zobrazení

Table 3. Classification of new ischemic lesions by cerebral artery basin based on diffusion-weighted imaging

	Asymptomatické stenózy	Symptomatické stenózy
ACM	25 (37,9 %)	35 (53 %)
ACP	3 (4,5 %)	1 (1,5 %)
ACM-ACP „watershed“	0	1 (1,5 %)
PICA	0	1 (1,5 %)
Celkově	28 (42,4 %)	38 (57,6 %)

ACA – arteria cerebri anterior, ACM – arteria cerebri media, ACP – arteria cerebri posterior, PICA – arteria cerebellaris posterior inferior

Tab. 4. Analýza nových symptomatických DWI lézí po CAS

Table 4. Analysis of new symptomatic DWI lesions after CAS

Případ číslo	Čas do vzniku příznaků	Neurologické příznaky	
		Při vzniku	Po 1 měsíci
8	0. hodina (periprocedurálně)	lehká levostranná hemiparéza	uzdravení bez následků
40	0. hodina (periprocedurálně)	středně těžká paréza LHK	uzdravení bez následků
49	0. hodina (periprocedurálně)	lehká paréza LHK	uzdravení bez následků
135	1. hodina	dysartrie, centrální paréza n.V, plegie LHK, paréza LDK, neglect syndrom	Snížení síly LHK 4/5
147	0.hodina (periprocedurálně)	plegie LHK, paréza LDK	levostranná hemiparéza

LHK – levá horní končetina/left upper limb, LDK – levá dolní končetina/left lower limb

u 83 karotid (48,5 %). O primární aterosklerotickou stenózu se jednalo u 146 karotid (85,4 %). Restenóza karotidy po předchozí CEA byla ošetřena ve 25 případech (14,6 %), a to v rozmezí 1–30 let po operaci (jedenáct pacientů do 2 let od CEA). U čtyř pacientů, který byli stentováni pro restenózu po CEA, se vyskytli NIL. Průměrný věk byl 71,2 let, nejmladší pacient měl 45 let, nejstarší 93 let. Nejčastějšími komorbiditami v celém souboru byly arteriální hypertenze u 74,3 % pacientů, dále dyslipidemie u 64,4 % pacientů a polovina pacientů byli aktivní kuřáci (tab. 1). Nebyla prokázána závislost výskytu nových ischemických lézí na věku ($p = 0,511$), kouření ($p = 0,151$), na diabetu ($p = 0,608$), hypertenzi ($p = 0,980$) ani na hyperlipidemii ($p = 0,763$).

Analýza nových ischemických lézí

Postprocedurálně bylo u 27 pacientů (15,7 %) patrně 66 nových ischemických lézí (NIL). U 12 pacientů se vyskytla pouze jedna NIL, u pěti pacientů se objevili dvě NIL, u dvou pacientů čtyři NIL, ve třech případech šest NIL a nejvíce osm NIL bylo nalezeno u jednoho pacienta. Padesát osm (92,6 %) NIL bylo ipsilaterálně, osm kontralaterálně (7,4 %). Nejčastěji byly NIL uloženy ve frontálním laloku (43 %) a v parietálním laloku (27,3 %) (tab. 2) a v případě dělení dle cévního zásobení pak v povodí střední mozkové tepny (87,9%) (tab. 3). Nové DWI léze byly u 22 (81,5 %) pacientů asymptomatické, tedy nemě ischemie. Po výkonu jsme zaznamenali pět ischemických cévních mozkových příhod (2,9 % všech pacientů). U tří pacientů příznaky minor

Tab. 5. Analýza vybraných faktorů u pacientů s novými ischemickými lézemi po karotickém stagingu

Table 5. Analysis of selected factors in patients with new ischemic lesions after carotid stenting

Pacient	Věk (roky)	Pohlaví	P2Y12 inhibitor	Lokalizace stenózy	Predilatace	Postdilatace	Filtr	Stent	Nové léze ipsilaterálně	Nové léze kontralaterálně	Komplikace
5.	70	M	ticagrelor	ACI sin.	+	+	+	Precise	+	–	tichá ischemie
8.	74	Ž	ticagrelor	ACI dx.	–	+	+	Precise	–	+	minor stroke
22.	78	M	clopidogrel	ACI dx.	+	–	+	Wallstent	+	–	tichá ischemie
27.	73	M	ticlopidin	ACI dx.	+	–	+	Wallstent	+	–	tichá ischemie
29.	74	M	clopidogrel	ACI sin.	+	–	+	Precise	+	+	tichá ischemie
40.	68	M	clopidogrel	ACI dx.	+	+	+	Precise	–	+	minor stroke
46.	69	M	clopidogrel	ACI dx.	+	–	+	Precise	+	–	tichá ischemie
49.	84	M	clopidogrel	ACI dx.	–	–	+	Precise	+	–	minor stroke
75.	62	M	ticlopidin	ACI sin.	+	+	+	Wallstent	+	–	tichá ischemie
93.	68	M	ticlopidin	ACI dx.	+	–	+	Precise	+	–	tichá ischemie
99.	72	M	ticlopidin	ACI dx.	+	+	+	Wallstent	+	–	tichá ischemie
118.	64	M	clopidogrel	ACI dx.	–	+	+	Wallstent	+	–	tichá ischemie
122.	88	Ž	clopidogrel	ACI sin.	+	+	+	Precise	+	–	tichá ischemie
127.	86	M	clopidogrel	ACI dx.	–	+	+	Wallstent	+	–	tichá ischemie
130.	74	M	clopidogrel	ACC dx.	–	–	+	Wallstent	+	–	tichá ischemie
132.	59	Ž	prasugrel	ACI sin.	+	–	+	Precise	+	–	tichá ischemie
135.	60	M	ticagrelor	ACI dx.	+	+	+	Wallstent	+	–	major stroke
137.	86	Ž	clopidogrel	ACI dx.	+	+	+	Wallstent	+	–	tichá ischemie
145.	70	M	ticagrelor	ACI dx.	+	+	+	Acculink	+	–	tichá ischemie
147.	62	M	clopidogrel	ACI dx.	–	+	+	Adapt	+	–	major stroke
151.	74	M	clopidogrel	ACI dx.	+	+	+	Wallstent	+	–	tichá ischemie
153.	79	Ž	clopidogrel	ACI dx.	+	+	+	Cguard	+	+	tichá ischemie
160.	77	M	ticagrelor	ACI dx.	+	–	+	Wallstent	+	–	tichá ischemie
168.	78	Ž	ticagrelor	ACI sin.	+	–	–	Cguard	+	–	tichá ischemie
169.	78	M	clopidogrel	ACI sin.	+	+	+	Wallstent	+	–	tichá ischemie
170.	64	M	ticagrelor	ACI sin.	+	+	+	Wallstent	+	–	tichá ischemie
171.	73	Ž	clopidogrel	ACC sin.	–	–	–	Palmaz Blue	+	–	tichá ischemie

M – muž/man, Ž – žena/woman, ACI – arteria carotis interna, ACC – arteria carotis communis, sin. – vlevo/left, dx. – vpravo/right, [–] = faktor nepřítomen/factor absent, [+] = faktor přítomen/factor present

stroke vymizely do několika hodin, u dvou pacientů s major stroke i po měsíci přetrvávalo snížení síly na postižené končetině, resp. hemiparéza (tab. 4). U tří pacientů s krátkodobými příznaky byla jedna NIL uložena vždy kortikálně, konkrétně v gyrus postcentralis, v mozečku a v okcipitální laloku. Pacienti s přetrvávajícími neurologickými deficitem měli vícečetné NIL; u jednoho pacienta byly uloženy v gyrus postcentralis, u druhého ve frontální laloku a v bazálních gangliích.

Duální protideštičková léčba a nové ischemické léze

Laboratorně účinná DAPT byla dosažena pomocí clopidogrelu u 121 pacientů (70,7 %), ticagreloru u 27 pacientů (15,7 %), ticlopidinu u 18 pacientů (10,5 %) a prasugrelu u pěti pacientů (2,9 %). Z uvedeného vyplývá, že 30 % pacientů bylo rezistentních na clopidogrel, tedy měly výsledky agregace ≥ 60 % maximální amplitudy při použití

LTA metody a ≥ 45 AUC (area under the curve) při použití metody Multiplate. Rezistenci na kyselinu acetylsalicylovou jsme detekovali u 31 pacientů (18,1 %).

Pacienti s NIL používali nejčastěji clopidogrel ($n = 15/27$, 55,6 %), dále ticagrelor ($n = 7/27$, 25,9 %), ticlopidin ($n = 4/27$, 14,8 %) a pouze jeden užíval prasugrel ($n = 1/27$, 3,7 %) (tab. 5). Pro malé počty byly soubory s ticlopidinem a prasugrelem pro statistickou analýzu sloučeny. Nebyla prokázána závislost výskytu NIL (nových ischemických lézí) na použité protideštičkové léčbě ($p = 0,595$). V návaznosti na používanou protideštičkovou léčbu bylo z celkového počtu 66 NIL až 72,7 % ($n = 48$) u pacientů užívajících clopidogrel, 16,6 % ($n = 11$) NIL u pacientů užívajících ticagrelor, 9 % ($n = 6$) u pacientů s ticlopidinem a 1,5 % NIL u pacientů užívajících prasugrel.

Použité instrumentarium a nové ischemické léze

Dominantně byly použity closed-cell stenty Wallstent (Boston Scientific, USA) u 82 pacientů (51,4 %), Adapt (Boston Scientific, USA) u jedenácti pacientů (6,4 %). Stenty Cristallo (Invatec, Itálie) a Xact (Abbott Vascular, USA) byly použity 2krát (spolu 2,4 %). Jednou byl použit stent Palmaz Blue a Palmaz Genesis (Cordis Corporation, USA). Nové DWI léze se vyskytly u 15 pacientů (15 %) s closed-cell stenty.

Z open-cell stentů byl použit nejčastěji Precise (Cordis Corporation, USA) u 43 pacientů (25,1 %), dále Acculink (Abbott Vascular, USA) 6krát (3,5 %) a OptiMed Sinus Carotid (Optimed, Německo) 3krát (1,8 %). U deseti pacientů (19,6 %) s open-cell stenty se vyskytly nové DWI léze (tab. 5).

Dvojvrstvý stent CGuard stent (InspireMD Inc., Tel Aviv, Israel) byl použit u 20 (11,7 %) pacientů a u dvou (10 %) se objevili NIL. Nebyla prokázána

závislost vzniku nové ischemické léze na typu stentu ($p = 0,574$).

U 161 pacientů (94,2 %) bylo použito protekční zařízení FilterWire EZ (Boston Scientific, USA). U pacientů bez protekčního zařízení ($n = 10$) se objevily dvě NIL.

Predilatace byla provedena 126krát a u 20 pacientů (15,9 %) se objevili nové DWI léze. Postdilatace byla provedena 112krát a 16 pacientů (14,3 %) mělo nové léze na pooperačním DWI. Nebyla prokázána statistická závislost výskytu nových DWI lézí na predilataci ($p = 0,960$) a ani postdilataci ($p = 0,457$).

Vlastnosti stenózy a nové ischemické léze

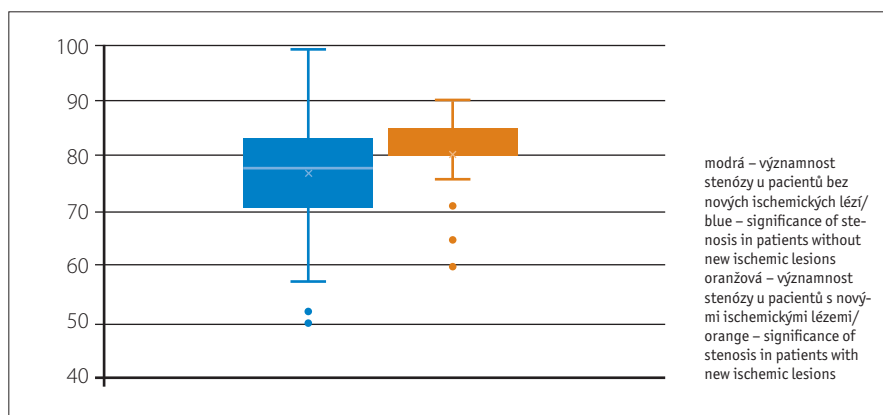
Z 88 symptomatických stenóz byly v 18 případech patrné NIL a z 83 asymptomatických lézí byly NIL patrné u devíti pacientů. Nebyla prokázána statistická závislost výskytu nových DWI lézí na symptomatickosti stenózy ($p = 0,084$).

Významnost stenózy byla u pacientů bez NIL byla v průměru 77 %, s mediánem 78 % a směrodatnou odchylkou 9,22 %. U pacientů s novými ischemickými lézemi byl stupeň stenózy v průměru 80,1 %, s mediánem 80 % a směrodatnou odchylkou 7,37 % (graf 1). Byl zjištěn statisticky významný rozdíl v rozdělení hodnot stupně stenózy při srovnání pacientů bez ischemie a s ischemií ($p = 0,046$).

Dále byla prokázána závislost výskytu ischemie na základě délky stenózy (tab. 6). U kratších stenóz délky < 15 mm se ischemie vyskytla v 9,3 % případů (8/86). Naopak u delších stenóz délky ≥ 15 mm se ischemie vyskytla v 23,8 % z 80 případů ($p = 0,012$). U pěti pacientů nebylo dostupné CT vyšetření k zpětné evaluaci délky stenózy, u těchto pacientů jsme nezaznamenali žádnou NIL.

DISKUSE

V naší studii mělo celkem 15,2 % pacientů nové ischemické léze na DWI skenech po karotickém stentování a u 2,92 % byly léze symptomatické a způsobily iCMP. V celém sledovaném období bylo provedeno elektivní CAS u 278 pacientů, 107 pacientů nebylo zahrnuto do této studie, protože neměli



Graf 1. Boxplot pro grafické srovnání skupin pacientů s a bez nových ischemických lézí po karotickém stentování

Graph 1. Boxplot for graphical comparison of groups of patients with and without new ischemic lesions after carotid stenting

provedeno MR DWI před a po výkonu. Důvody neprovedení MR DWI byly kontraindikace (kardiostimulátor, klaustrofobie), odmítnutí pacienta nebo jiné faktory (časné propuštění, ošetřující lékař neindikoval MR po výkonu). Ve skupině pacientů bez MR zobrazení po výkonu byla v období do 5 dní po výkonu pozorována pouze jedna iCMP.

Dosud publikované studie a metaanalýzy prokázaly, že vyšší věk, diabetes mellitus, výrazné kalcifikovaný plát či exulcerovaný plát, délka stenózy a predilatace jsou nezávislými rizikovými faktory pro vznik tichých ischemických lézí při CAS (2, 9, 11, 12, 15, 20). Nejlepší prahové hodnoty pro predikci nových ischemických lézí byly identifikovány věk ≥ 68 let a stenóza délky ≥ 15 mm v jedné studii (21). V naší studii jsme potvrdili statisticky vyšší incidenci NIL u stenóz s délkou ≥ 15 mm a u stenóz vyššího stupně významnosti. Neprokázali jsme závislost vzniku NIL na věku a dalších demografických vlastnostech souboru. Složitější katetrizace při delších a těsnějších stenózách, větší kontaktní plocha mezi lézí a instrumentáři a potenciální větší nestabilita delších plátů mohou být příčiny vzniku NIL při stentování dlouhých karotických lézí (21). Většina NIL v naší studii byla uložena ipsilaterálně a 7,4 % bylo uloženo kontralaterálně. Jako hlavní

příčinu kontralaterálních NIL považujeme aterosklerotické postižení aortálního oblouku a instrumentaci během výkonu.

Vznik nových ischemických lézí je podmíněn nejen charakteristikou samotné léze, ale i zkušenostmi operátora a použitím vybraného instrumentária (1–8). Bylo prokázáno, že použití distálních protekčních zařízení významně snižuje výskyt nových DWI lézí a použití closed-cell stentů (ve srovnání s technikami bez protekčních zařízení a použití open-cell stentů) významně snižuje výskyt nových DWI lézí (2, 12, 15, 16). V našem souboru se nepodařilo zavést protekční zařízení u deseti pacientů (5,8 %) a zaznamenali jsme u těchto pacientů dvě NIL. Incidence NIL byla v našem souboru s účinnou protidestičkovou léčbou vyšší při použití open-cell stentů (19,6 %) než při použití closed-cell (15 %) a dvouvrstvých stentů (10 %). Nicméně tento trend nebyl statisticky významný ($p = 0,574$). V naší studii se souborem pacientů s laboratorně prokázanou účinnou protidestičkovou léčbou není výskyt nových ischemických lézí po karotickém stentování závislý na použitém instrumentáři.

V největších historických studiích se incidence NIL pohybuje od 7,3 % do 51,3 % (viz tab. 6) (2, 10, 11, 13, 15, 16, 23–26). Pouze dvě studie měly

Tab. 6. Počet nových DWI lézí v závislosti na délce stenózy

Table 6. Number of new DWI lesions as a function of stenosis length

Délka stenózy	DWI negativní	DWI pozitivní	Celkový součet
< 15 mm	78	8 (9,3 %)	86
≥ 15 mm	61	19 (23,8 %)	80

$p = 0,012$

DWI – difúzně vážené zobrazení/diffusion-weighted imaging

četnost NIL pod 15 % a obě preprocedurálně testovaly účinnost protideštičkové léčby (15, 25). Köklü et al. ve studii z roku 2022 na velkém vzorku pacientů ($n = 507$) prokázali signifikantně vyšší výskyt ($p = 0,011$) NIL u open-cell stentů (17,4 %) proti closed-cell stentům (5,9 %). Při výkonu používali predilataci, postdilataci a distální protekci stejně jako v ostatních historických studiích. Změna přístupu byla pouze v preprocedurálním testování účinnosti clopidogrelu a při jeho rezistenci změna léčby na ticagrelor v sytící dávce 2krát 90 mg a udržovací dávce 90 mg (15). Studie Brousalise et al. z roku 2019 na vzorku 110 symptomatických i asymptomatických pacientů zkoumala efektivnost nového dvouvrstvého stentu Casper (MicroVention, Inc., California, USA). Kromě použití dvouvrstvého stentu, který byl vyvinut pro snížení rizika embolických komplikací, byla u pacientů rezistentních na clopidogrel zvýšena dávka clopidogrelu na 150 mg denně. Alternativně byl podáván prasugrel 10 mg denně nebo ticagrelor 90 mg 2krát denně. V této studii pouze 7,3 % pacientů (8/110) mělo postprocedurálně nové ischemické léze (24). Literatura naznačuje, že právě preprocedurální testování účinnosti protideštičkové

léčby a její změna v případě rezistence vedou ke snížení četnosti nových ischemických lézí, včetně vzniku iCMP v periprocedurálním (1 měsíc po výkonu) i následujícím období (do 1 roku) (19, 27–30). V naší studii bylo až 72,7 % všech NIL pozorovaných u pacientů užívajících clopidogrel, ale pouze 55,5 % pacientů s NIL užívalo clopidogrel. Je patrný vyšší počet NIL u jednotlivce užívající clopidogrel ve srovnání s jinými protideštičkovými léčivy. I když jsme neprokázali vztah mezi protideštičkovou léčbou a NIL, může tato vyšší četnost NIL u pacientů užívajících clopidogrel svědčit pro méně stabilní inhibici funkce destiček. Účinnost clopidogrelu se neliší jen mezi jednotlivci, ale i u jednotlivců v průběhu léčby. Dle literatury až 40 % pacientů léčených clopidogrelem vykazuje změnu funkce destiček, resp. snížení inhibice funkce destiček v čase (30–32).

Incidence nových ischemických lézí po karotické endarterektomii se dle metaanalýz srovnávajících téměř 50 studií pohybuje od 12,2 % do 18,1 % (23, 32). Ve srovnání s většinou historických studií sledujících NIL po CAS je tento rozdíl významný (2, 10, 11, 13, 15, 16, 23–26). Ve srovnání s výsledky naší studie a dalšími studiemi testující

účinnost protideštičkové léčby při CAS je incidence srovnatelná (15, 25). Pacienti se symptomatickou stenózou mají obvykle vyšší riziko vzniku ischemických lézí ve srovnání s asymptomatickými pacienty (22). V naší práci byla NIL detekována u 18 (20,5 %) symptomatických pacientů, resp. devíti (10,8 %) asymptomatických pacientů. To je třeba vzít v úvahu při odhadu rizika výkonu.

Limitací naší práce je její retrospektivní a monocentrický charakter a relativně malý soubor pacientů. V některých parametrech (použití stentu, symptomatická stenóza) jsme sledovali trendy, které by při větším souboru mohli být statisticky významné.

ZÁVĚR

V našem souboru pacientů s laboratorně prokázanou účinnou protideštičkovou léčbou není výskyt nových ischemických lézí po karotickém stentování závislý na použitém instrumentáriu a demografických vlastnostech souboru. Důležité jsou charakteristiky léčené léze, kdy délka stenózy ≥ 15 mm a vyšší stupeň stenózy jsou statisticky významnými faktory vzniku nových ischemických lézí. ●

LITERATURA

- White JCH, Brott TG, Gray WA, et al. Carotid Artery Stenting: a JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology* 2022; 80(2).
- Arli B, Orhan G, Donmez R, Gorgulu U. Silent Micro-Infarct in Carotid Artery Stenting: Who Has it and Why? *Turk Neurosurg.* 2023; 33(6): 1069–1077.
- Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, et al. Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial. *Lancet* 2015; 385(9967): 529–538.
- Halliday A, Bulbulia R, Bonati LH, et al. Second asymptomatic carotid surgery trial (ACST-2): a randomised comparison of carotid artery stenting versus carotid endarterectomy. *Lancet* 2021; 398: 1065–1073.
- Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, et al. Randomized trial of stent versus surgery for asymptomatic carotid stenosis. *N Engl J Med.* 2016; 374(11): 1011–1020.
- Reiff T, Eckstein HH, Mansmann U, et al. Angioplasty in asymptomatic carotid artery stenosis vs. endarterectomy compared to best medical treatment: one-year interim results of SPACE-2. *Int J Stroke* 2020; 15: 638–649.
- Brott TG, Howard G, Roubin GS, et al. Long-term results of stenting versus endarterectomy for carotid-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2016; 374(11): 1021–1031.
- Schnaudigel S, Gröschel K, Pilgram SM, Kastrup A. New brain lesions after carotid stenting versus carotid endarterectomy: a systematic review of the literature. *Stroke* 2008; 39(6): 1911–1919.
- Xin Z, Yonggui G, Caihong L, Xin C, Yujie W. Age and the risk of new ischemic lesions on diffusion weighted imaging after carotid artery stenting: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2020; 195: 105881.
- Pelz DM, Lownie SP, Iftikhar UF, et al. Safety Evaluation of Primary Carotid Stenting: Transcranial Doppler and MRI. *Canadian Journal of Neurological Sciences/Journal Canadien des Sciences Neurologiques* 2023; 50(5): 651–655.
- Xu X, Feng Y, Bai X, et al. Risk factors for silent new ischemic cerebral lesions following carotid artery stenting. *Neuroradiology* 2020; 62(9): 1177–1184.
- Zhao G, Tang I, Tang H, et al. Predictors of Ipsilateral New Ischemic Lesions on Diffusion-Weighted Imaging after Carotid Artery Stenting in Asymptomatic Patients: A Retrospective Observational Study with Conventional Multicontrast MRI. *Ann Vasc Surg.* 2021; 74: 95–104.
- Beyhan M, Acu B, Gökçe E, Fırat MM. Evaluation of ischemic lesions after carotid artery stenting with diffusion-weighted imaging. *World J Clin Cases* 2020; 8(10): 1859–1870.
- Bijuklic K, Wandler A, Tübler T, Schofer J. Impact of asymptomatic cerebral lesions in diffusion-weighted magnetic resonance imaging after carotid artery stenting. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013; 6(4): 394–398.
- Köklü E, Arslan S, Gencer ES, et al. Asymptomatic Cerebral Emboli Following Carotid Artery Stenting: A Diffusion-Weighted MRI Study. *Anatol J Cardiol.* 2022; 26(4): 298–304.

16. **Gensicke H, van der Worp HB, Nederkoorn PJ, et al.** Ischemic Brain Lesions After Carotid Artery Stenting Increase Future Cerebrovascular Risk, *Journal of the American College of Cardiology* 2015; 65(6): 521–529.
17. **Koh JS, Hwang G, Park JCH, et al.** Tailored antiplatelet therapy in stent assisted coiling for unruptured aneurysms: a nationwide registry study. *Journal of NeuroInterventional Surgery* [Published online first: 03 January 2023]. doi:10.1136/jnis-2022-019571
18. **Li W, Zhu W, Wang A, Zhang G, et al.** Effect of Adjusted Antiplatelet Therapy on Preventing Ischemic Events After Stenting for Intracranial Aneurysms. *Stroke* 2021; 52(12): 3815–3825. doi:10.1161/STROKEAHA.120.032989
19. **Vigláš P, Smolka V, Raupach J, et al.** Outcome of tailored antiplatelet therapy in carotid stenting: a retrospective comparative study. *CVIR Endovasc.* 2024; 7: 73.
20. **Krajíčková D, Krajina A, Lojík M, Chovanec V, Raupach J, et al.** Periprocedurální komplikace a dlouhodobý efekt karotických angioplastik-výsledky z praxe. *Cesk Slov Neurol N.* 2016; 79/112(3): 317–322.
21. **Russjan A, Goebell E, Havemeister S, et al.** Predictors of periprocedural brain lesions associated with carotid stenting. *Cerebrovasc Dis.* 2012; 33(1): 30–36.
22. **Charvát F, Vrána J, Netuka D, et al.** Charakteristika aterosklerotického plátu a riziko mozkové ischemie při stentování vnitřní karotidy. *Cesk Slov Neurol N.* 2020; 83(1): 84–94.
23. **Gargiulo G, Sannino A, Stabile E, et al.** New cerebral lesions at magnetic resonance imaging after carotid artery stenting versus endarterectomy: an updated meta-analysis. 2015; 10(5): e0129209.
24. **van Heesewijk HPM, Vos JA, Louwerse ES, et al.** New Brain Lesions at MR Imaging after Carotid Angioplasty and Stent Placement. *Radiology* 2002; 224(2): 361–365.
25. **Broussalis E, Griessenauer C, Mutzenbach S, et al.** Reduction of cerebral DWI lesion burden after carotid artery stenting using the CASPER stent system. *J Neurointerv Surg.* 2019; 11(1): 62–67.
26. **Bonati LH, Jongen LM, Haller S, et al; ICSS-MRI study group.** New ischaemic brain lesions on MRI after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a substudy of the International Carotid Stenting Study (ICSS). *Lancet Neurol.* 2010; 9(4): 353–362.
27. **Fifi JT, Brockington C, Narang J, et al.** Clopidogrel resistance is associated with thromboembolic complications in patients undergoing neurovascular stenting. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013; 34: 716–720. 10.3174/ajnr.A3405
28. **Simonte G, Guglielmini G, Falcinelli E, et al.** High-on-treatment platelet reactivity predicts adverse outcome after carotid artery stenting: A prospective study. *Thromb Res.* 2023; 222: 117–123.
29. **Collette LS, Bokers RPH, Dierckx R, et al.** Clinical importance of testing for clopidogrel resistance in patients undergoing carotid artery stenting – a systematic review. *Ann Transl Med.* 2021; 9(14): 1211.
30. **Muram S, Panchendrabose K, Eagles ME, et al.** Natural history of antiplatelet nonresponders undergoing carotid artery stenting. *Journal of Neurosurgery.* 2023; 139(3): 661–669.
31. **Arméro S, Camoin Jau L, Ait Mokhtar O, et al.** Intra-individual variability in clopidogrel responsiveness in coronary artery disease patients under long term therapy. *Platelets* 2010; 21(7): 503–507. doi:10.3109/09537104.2010.499483
32. **Hochholzer W, Ruff CHT, Mesa RA.** Variability of Individual Platelet Reactivity Over Time in Patients Treated With Clopidogrel: Insights From the ELEVATE-TIMI 56 Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 64(4): 361–368.
33. **Rots ML, Meershoek AJA, Bonati LH, den Ruijter HM, de Borst GJ.** Predictors of New Ischaemic Brain Lesions on Diffusion Weighted Imaging After Carotid Stenting and Endarterectomy: A Systematic Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019; 58(2): 163–174.