

VODIČ ZA DIJAGNOSTIKOVANJE I LEČENJE OBOLENJA  
KAROTIDNIH ARTERIJA.

Radna grupa za izradu vodiča

Rukovodilac:

Prof. dr Đorđe Radak, dopisni član SANU,  
Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“ Beograd, Medicinski fakultet Beograd  
E-mail: radak@ikvbd.com

Sekretar:

Dr sci med dr Srđan Babić,  
Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“ Beograd.

Radna grupa:

Prof. dr Lazar Davidović  
Institut za Kardiovaskularne bolesti KCS Beograd, Klinika za Vaskularnu i Endovaskularnu  
hirurgiju, Medicinski fakultet Beograd

Doc. dr Nenad Ilijevski  
Institut za Kardiovaskularne bolesti „Dedinje“ Beograd, Medicinski fakultet Beograd

Prof. dr Živan Maksimović  
Institut za Kardiovaskularne bolesti KCS Beograd, Klinika za Vaskularnu i Endovaskularnu  
hirurgiju, Medicinski fakultet Beograd

Doc. dr Dragoslav Nenezić  
Institut za Kardiovaskularne bolesti „Dedinje“, Beograd, Medicinski fakultet Beograd

Doc. dr Dušan Kostić  
Institut za Kardiovaskularne bolesti KCS Beograd, Klinika za Vaskularnu i Endovaskularnu  
hirurgiju, Medicinski fakultet Beograd

Doc. dr Predrag Stevanovic  
Klinički Centar „Dr Dragiša Mišović“ Beograd, Medicinski fakultet Beograd

Dr Tatjana Voskresenski  
Specijalna Bolnica za Psihijatrijske bolesti „Dr Slavoljub Bakalović“, Vršac.

## KLASIFIKACIJA PREPORUKA

Svaka preporuka, data u vodiču, stepenovana je rimskim brojevima (I, IIa, IIb, III) u zavisnosti od toga koji nivo dokaza je poslužio za klasifikaciju.

### Nivo dokaza

A Dokazi iz meta-analiza multicentričnih, dobro dizajniranih kontrolisanih studija. Randomizirane studije sa niskim lažno pozitivnim i niskim lažno negativnim greškama (visoka pouzdanost studija).

B Dokazi iz najmanje jedne, dobro dizajnirane eksperimentalne studije. Randomizirane studije sa visoko lažno pozitivnim i/ili negativnim greškama (niska pouzdanost studije). Evidencija dobijena na osnovu bar jednog testa pokušaja i greške.

C Konsenzus eksperata

### Stepen preporuke

I- Postoje dokazi da je određena procedura ili terapija upotrebljiva ili korisna.

II- Stanja gde su mišljenja i dokazi suprotstavljeni.

IIa- Procena stavova/dokaza je u korist upotrebljivosti.

IIb- Ima veoma malo dokumentovane evidencije o ovoj preporuci.

III- Postoje dokazi i opšte mišljenje da data preporuka nije primenljiva, a u nekim slučajevima bi mogla biti i štetna.

√ Preporuka zasnovana na kliničkom iskustvu grupe koja je sačinila vodič

## **Sadržaj**

I. Uvod

II. Epidemiologija

III. Dijagnostika

Preporuke za duplex-ultrasonografiju za procenu asimptomatskih pacijenata

Dijagnostičke preporuke za pacijente sa simptomatskom karotidnom bolesti

IV. Medikamentna terapija karotidne bolesti

Preporuke za lečenje hipertenzije

Preporuke za lečenje hiperlipidemija

Preporuke za lečenje diabetes melitusa

Preporuke za upotrebu antitrombotične terapije u pacijenata sa karotidnom bolešću u kojih se ne planira revaskularizacija

Preporuke za prestanak pušenja

V. Preporuke za revaskularizaciju mozga

VI. Perioperativne preporuke za pacijente u kojih se planira karotidna endarterektomija

VII. Preporuke za pacijente u kojih se planira endovaskularna procedura na karotidnim arterijama sa implantacijom stenta

VIII. Preporuke za tretman pacijenata sa restenozom karotidne arterije

IX. Preporuke za evaluaciju karotidnih arterija pre kardiohirurške operacije

X. Preporuke za lečenje pacijenata sa fibromuskularnom displazijom ekstrakranijalnog dela karotidnih arterija

XI. Preporuke za tretman pacijenata sa disekcijom karotidnih arterija

Literatura

## **I. Uvod**

Karotidna bolest, se najčešće manifestuje kao aterosklerotična stenoza karotidne arterije, koja može dovesti do ishemičkog moždanog udara sa smrtnošću od 10-30% [1]. Pacijenti koji su preživeli moždani udar (MU) su pod visokim godišnjim rizikom od ponovnih ishemičnih događaja [2-4]. Porast broja pacijenata starije životne dobi doprinosi većoj učestalosti onesposobljavajućih neuroloških deficita, a skoro 80% ovih neuroloških deficita mogu nastati bez upozorenja [2-4]. Efikasnost karotidne endarterektomije (KAE) u pacijenata sa stenozom karotidne bifurkacije, pokazala je svoje mesto u prevenciji MU [5-8].

## **II. Epidemiologija**

MU predstavlja treći uzrok smrtnost u razvijenim zemljama, odmah posle bolesti srca i malignih bolesti, i predstavlja važan uzrok dugotrajne invalidnosti. [9] Populacione studije MU su uglavnom regionalne, tako da rezultati ne mogu biti generalizovani zbog različitih geografskih varijacija. Podaci u Srbiji pokazuju da je od ukupnog broja smrtnih ishoda u 2003. godini MU bio prvi uzrok smrti kod žena (12,44% muškaraca i čak 18,38% žena), a 2002. godine prvi uzrok smrti u hospitalnim uslovima. [10] Takođe u prvoj dekadi dvadesetog veka je primećen značajan trend porasta broja pacijenata sa karotidnom bolešću, pogotovo među pacijentima koji su mlađi od 50 godina što se može opisati značajnom prisutnosti faktora rizika među populacijom u Srbiji. [11]

## **III. Dijagnostika**

### **Duplex ultrasonografija karotidnih arterija**

Duplex ultrasonografija predstavlja metodu kojom se može vršiti pregled magistralnih krvnih sudova vrata uz merenje brzina protoka krvi kroz njih. Duplex sonografija kombinuje 2-dimenzijalni prikaz krvnog suda sa analizom protoka krvi primenom Doppler-ovog principa. Sama metoda ne meri direktno dijаметar krvnog suda, već brzina protok krvi kroz krvni sud služi kao indikator stepena stenozе. Ultrasonografsko ispitivanje karotidnih arterija predstavlja neinvazivnu, pouzdanu, preciznu i relativno jeftinu metodu. [12-15] Senzitivnost i specifičnost metode u detekcije stenozе karotidnih arterija >70% je 85%-90%, u poređenju sa konvencionalnom arteriografijom. [16,17] Razvijeno je nekoliko šema uz pomoć kojih se procenjuje stepen stenozе karotidnih arterija. Poređenjem najveće brzine protoka krvi kroz unutrašnju karotidnu arteriju (ACI) i najveće brzine protoka kroz zajedničku karotidnu arteriju (ACC) dobija se najbolji angiografski prikaz stepena stenozе.

Ultrasonografski se najčešće definišu dve kategorije stepena stenozе karotidnih arterija: prva; stenoza od 50% do 69% koja označava prelomnu tačku od koje brzine protoka krvi ubrzano rastu iznad normale; druga predstavlja stepen stenozе od 70% do 99% i označava teži stepen stenozе, do same okluzije lumena. Stepен stenozе od 50% do 69% je udružen sa sonografski vidljivim aterosklerotskim plakom i maksimalnom brzinom protka krvi od 125 do 230 cm/s. [18] Dodatni

kriterijumi uključuju odnos brzina krvi između ACI i ACC od 2 do 4, kao i end-dijastolni pritisak u ACI od 40 do 100 cm/s. Stenoza veća od 70% je udružena sa brzinama većim od 230 cm/s. Međutim, preklapanje brzina protoka krvi i različita procena stepena stenozе, iziskuju upotrebu drugih dijagnostičkih metoda, radi precizne procene. Procena stepena stenozе karotidnih arterija je otežana u slučaju izrazite elongacije krvnih sudova, visoko pozicionirne karotidne račve, gojaznosti ili ekstenzivne kalcifikacije zida krvnog suda. Veće brzine protoka krvi se mogu detektovati u pacijenata ženskog pola, u slučaju kontralateralne okluzije karotidne arterije [19] i prisustva stenta u karotidnoj arteriji. [20]

Ultrasonografski je nekada teško izdiferencirati subokluziju od okluzije karotidne arterije, iako je ovo razlikovanje od ključnog kliničkog značaja pa se u ovim slučajevima može aplikovati sonografsko kontrastno sredstvo. [21] Pored tehničkih faktora, iskustvo i različita tumačenje izvođača u značajnoj meri utiče na preciznost i kvalitet ultrasonografskog pregleda. Takođe, ultrazvučno se može odrediti morfologija aterosklerotskog plaka što utiče na donošenje odluka o intervenciji. [22]

### **MR angiografija**

MR angiografija obezbeđuje snimke krvnih sudova vrata u visokoj rezoluciji. Pored artefakta i drugih ograničenja, MRA predstavlja neinvazivnu metodu koja prikazuje precizne anatomske odnose luka aorte, supraortičnih i intrakranijalnih grana [23] i može se koristiti u postavljanju plana revaskularizacije. U poređenju sa konvencionalnom arteriografijom, senzitivnost metode je 97% - 100%, a specifičnosti 82% - 96%. [24-26] Jedna od mana MRA je precenjivanje stepena stenozе i nemogućnost razlikovanja subokluzije od okluzije krvnog suda. Kontraindikovana je u pacijenata sa klaustrofobijom, ekstremno gojaznih i ukoliko imaju implantiran pacemaker ili defibrilator. Kao i ultrasonografija, MRA omogućava morfološko ispitivanje aterosklerotskog plaka. [27]

### **CT angiografija**

CT angiografija obezbeđuje snimanje luka aorte, cervikalnih i intrakranijalnih krvnih sudova u visokoj rezoluciji. [28,29] Za razliku od ultrasonografije i MR angiografije, CTA omogućava rekonstrukciju tortuoznih krvnih sudova, kao i direktno snimanje arterijskog lumena i procenu stepena stenozе. CT angiografija se pokazala kao povoljnija metoda u odnosu na klasičnu arteriografiju kada je u pitanju evaluacija pacijenata koji imaju ekstrakerebralnu karotidnu bolest. Senzitivnost metode je 100%, a specifičnost 63%. Negativna prediktivna vrednost CTA pri proceni stepena stenozе karotidna arterije < 70% je 100%. [30] Potreba za relativnom velikom količinom kontrastnog sredstva ograničava upotrebu CTA u pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom. Otežano interpretacija rezultata se javlja u slučaju prisustva masivnih kalcifikata arterijskog zida, metalnih zubnih implanta ili hirurških klipseva u predelu vrata. Kao i tokom MSCT-a i MRA, razlikovanje subokluzije do okluzije krvnog suda može biti problematično. Takođe, gojaznost, slaba saradnja pacijenta i operatora, kao i pokreti tokom snimanja u velikoj meri utiču na preciznost metode.

## **Klasična arteriografija**

Uvođenjem u dijagnostičku praksu CTA i MRA, klasična arteriografija gubi primat pri dijagnostici karotidne bolesti iako je ranije predstavljala zlatni standard. Takođe, ono što razlikuje klasičnu arteriografiju od neinvazivnih metoda je njena cena i udružene komplikacije. Jedna od komplikacija od koje se najviše strahuje je MU, koja se javlja u manje od 1% pacijenata, čak i kad pregled sprovode iskusni dijagnostičari. [31-33] U redovnoj kliničkoj praksi, klasična arteriografija nije neophodna pri evaluaciji najvećeg broja pacijenata sa karotidnom bolešću, ali se koristi pri endovaskularnoj revaskularizaciji. Takođe, metoda je pogodna u ekstremno gojaznih pacijenata ili kada se dobijeni rezultati neinvazivnih metoda razlikuju ili ove metode nisu dostupne.

## **Izbor dijagnostičke metode u pacijenata sa karotidnom bolešću**

Zbog svoje dostupnosti i relativno male cene, duplex ultrasonografija se koristi pri skriningu pacijenata sa srednjim rizikom od bolesti. Ukoliko se ovom metodom ne detektuje značajna karotidna bolest u simptomatskim bolesnika, ili kada su rezultati neodređeni, neophodna su dalja ispitivanja (MRA ili CTA), koja su u stanju da vizualizuju proksimalnije i distalne segmente arterija, kao i anatomske varijacije krvnih sudova. Obrnuto, pacijenti pod visokim rizikom mogu se primarno dijagnostikovati MSCT-om i MRA, pre svega zbog bolje vizualizacije intratorakalnih i drugih segmenta arterija koji su inače nedostupni ultrasonografskom ispitivanju. Štaviše, ultrasonografija može preceniti stepen stenoze u pacijenata sa kontralateralnom okluzijom ACI. Takođe, tokom selekcije asimptomatskih pacijenata za karotidnu revaskularizaciju, preporučuje se potvrda ultrazvučnih rezultata, nekom drugom dijagnostičkom metodom (CTA, MRA, klasična arteriografija). Pacijenti koji nisu pogodni za MRA, zbog prisutva pacemaker-a ili drugih implanta, preporučuje se CTA, dok se MRA preporučuje u slučaju postojanja ekstenzivnih intravaskularnih kalcifikata.

## **Preporuke za duplex-ultrasonografiju za procenu asimptomatskih pacijenata**

### **Stepen preporuke I**

1. U asimptomatskih pacijenata u kojih se zna ili sumnja na postojanje karotidne stenozе, preporučena je duplex-ultrasonografija kao početni dijagnostički test za otkrivanje hemodinamske značajnosti. (Nivo dokaza C)

### **Stepen preporuke IIa**

1. Duplex-ultrasonografija je preporučena u asimptomatskih pacijenata sa sistolnim šumom nad karotidnom arterijom. (Nivo dokaza C)

2. U pacijenata sa stenozom karotidne arterije >50% preporučene su godišnje Duplex-ultrasonografske kontrole radi procene da li je došlo do napredovanja ili regresije bolesti, kao i odgovor na terapijske mere. U slučaju uspostavljanja stabilnosti, mogući su duži intervali ili prestanak praćenja. (Nivo dokaza C)

### **Stepen preporuke IIb**

1. U asimptomatskih pacijenata sa perifernom arterijskom, koronarnom i aneurizmatском bolesti, potrebno je uraditi Duplex-ultrasonografski pregled čak i u pacijenata sa odsustvom šuma nad karotidnom arterijom. (Nivo dokaza C)

2. Asimptomatskim pacijentima za koje ne postoje podaci postojanja aterosklerotske bolesti a imaju dva ili više faktora rizika: hipertenziju, hiperlipoproteinemiju, pušenje, pozitivnu porodičnu anamnezu aterosklerotske bolesti u rođaka prvog stepena mlađih od 60 godina i porodičnu anamnezu ishemijskog MU trebalo bi uraditi Duplex-ultrasonografski pregled. (Nivo dokaza C)

### **Stepen preporuke III: bez koristi**

1. Rutinska karotidna Duplex-ultrasonografija nije preporučena u asimptomatskih pacijenata koji nemaju kliničke manifestacije ili faktore rizika za aterosklerotsku bolest. (Nivo dokaza C)

2. Rutinska karotidna Duplex-ultrasonografija nije preporučena u pacijenata sa neurološkim ili psihijatrijskim oboljenjima koja nisu povezana sa fokalnom moždanom ishemijom: tumori mozga, familijarna ili degenerativna oboljenja mozga ili motornih neurona, infektivna ili zapaljenska stanja koja zahvataju mozak, psihijatrijski poremećaji ili epilepsija. (Nivo dokaza C)

Iako postoje dokazi iz randomizovanih studija da asimptomatski pacijenti sa hemodinamski značajnom stenozom karotidne arterije imaju korist od terapijskih procedura, ni jedan skrining program sa ciljem identifikacije bolesnika sa asimptomatskom karotidnom bolesti, nije pokazao smanjenje rizika od MU. Zbog toga ne postoji konsenzus koji bi pacijenti trebali biti podvrgnuti skrining testovima za detekciju stenozе karotidne arterije. Čujan sistolni šum nad karotidnim arterijama češće predstavlja znak sistemske ateroskleroze nego hemodinamski značajne



karotidne stenoze. [34] U do sad najvećoj skrining studiji asimptomatskih pacijenata je pokazano da je prevalenca karotidne stenoze >35% u pacijenata bez šuma bila 6.6%, a u pacijenata sa karotidnom stenozom >75% je bila 1,2%. [35] Ipak, senzitivnost otkrivanja karotidnog šuma i pozitivna prediktivna vrednost hemodinamski značajne stenoze je relativno niska, i u asimptomatskih pacijenata sa visokim rizikom bi trebalo uraditi ultrazvučno ispitivanje bez obzira na postojanje šuma nad karotidnom arterijom. [36]

Preporuke AHA/ASA vodiča za primarnu prevenciju MU su protivne skriningu opšte populacije za dijagnozu asimptomatske karotidne stenoze zbog nedostatka ekonomičnosti, potencijalnog negativnog uticaja na lažno pozitivne i lažno negativne rezultate u opštoj populaciji, kao i male apsolutne koristi od intervencije. [37] Takođe, preporuke American Society of Neuroimaging su protiv skrininga opšte populacije, ali uz preporuku skrining osoba starijih od 65 godina koje imaju više od tri faktora rizika za kardiovaskularne bolesti. [37] Po vodiču ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN (Clinical Expert Consensus Panel on Carotid Stenting), preporučen je skrining pacijenata sa šumom nad karotidnom arterijom koji su potencijalni kandidati za karotidnu i/ili miokardnu revaskularizaciju. [38]

## **Dijagnostičke preporuke za pacijente sa simptomatskom karotidnom bolesti**

### **Stepen preporuke I**

1. Pacijentima sa neurološkim ishemijskim smetnjama tipa tranzitornih retinalnih ili hemisfernih neuroloških simptoma se preporučuju neinvazivne dijagnostičke tehnike. (Nivo dokaza C)
2. U pacijenata sa fokalnim neurološkim simptomima se preporučuje Duplex-ultrasonografski pregled. (Nivo dokaza C)
3. MRA ili CTA je preporučena u pacijenata sa akutnim fokalnim neurološkim simptomima u kojih se ultrazvučni pregled ne može uraditi ili je nekonkluzivan. (Nivo dokaza C)
4. Ukoliko oboljenje ekstrakranijalnih i/ili intrakranijalnih krvnih sudova nije dovoljno značajno da bi bilo uzrok ishemijske bolesti mozga, preporučen je ultrazvuk srca zbog moguće kardioembolizacije. (Nivo dokaza C)

### **Stepen preporuke IIa**

1. Ukoliko nije otkriven ekstrakranijalni uzrok nastanka ishemijskih neuroloških simptoma, preporučuje se CTA, MRA ili konvencionalna arteriografija za dijagnostikovanje intrakranijalnog uzroka simptoma. (Nivo dokaza C)

2. Ako je nalaz neinvazivnih dijagnostičkih metoda nekonkluzivan, preporučuju se dodatne dijagnostičke metode. Ukoliko je pacijent kandidat za revaskularizaciju, MRA i CTA su korisne metode u slučaju da je ultrazvučni pregled sumnjiv ili neodređen. (Nivo dokaza C)
3. Ukoliko se u pacijenta planira intervencija na karotidnoj arteriji zbog visokostepene stenoze dijagnostikovane ultrazvučnim pregledom, MRA, CTA ili konvencionlna arteriografija se mogu koristiti kao dopunske metode za procenu stepena stenoze, kao i za otkrivanja intrakranijalnih ili intratorakalnih lezija koje su nedostupne ultrazvučnom pregledu. (Nivo dokaza C)
4. U slučaju da su neinvanzivne dijagnostičke procedure kontraindikovane, neizvodljive ili kada su dobijeni rezultati nekonkluzivni, u pacijenta sa retinalnim ili fokalnim neurološkim simptomima, indikovana je konvencionalna arteriografija. (Nivo dokaza C)
5. MRA bez kontrastnog sredstva je preporučena u pacijenata sa simptomatskom karotidnom bolešću i bubrežnom insuficijencijom ili izraženim kalcifikacijama na ciljnom krvnom sudu. (Nivo dokaza C)
6. CTA je preporučena u pacijenata sa suspektom značajnom karotidnom bolešću, ukoliko MRA nije pogodna zbog klaustrofobije, prisustva pacemaker-a ili različitih metalnih implantata. (Nivo dokaza C)

### **Stepen preporuke IIb**

1. U pacijenata sa nespecifičnim neurološkim simptomima koji mogu biti posledica ishemije preporučen je Duplex-ultrasonografski pregled. (Nivo dokaza C)
2. Ukoliko se ultrazvučno, MRA-om ili CT-om u pacijenata sa fokalnim i retinalnim neurološkim simptomima dijagnostikuje okluzija karotidne arterije, može se razmotriti pregled konvencionalnom arteriografijom radi procene da li je moguće uraditi neku od revaskularizacionih procedura. (Nivo dokaza C)
3. Konvecionalna selektivna arteriografija je indikovana u pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom, kako bi se smanjilo izlaganje kontrastnim sredstvom. (Nivo dokaza C)

U najvećem broju slučajeva, ultrazvučni, MRA i CTA pregled karotidnih arterija je dovoljan za izbor odgovarajuće terapijske metode: medikamentne, hirurške ili endovaskularne. Stepem stenoze se definiše prema NASCT kriterijumima angiografskog nalaza [39], ali se i definiše po ultrazvučnom nalazu [18], nalazu CTA i MRA, sa tim da MRA može preceniti stepen stenoze. Važno je imati na umu da dijametar stenoza karotidne arterije od 75% označava redukciju u poprečnom preseku preseku >90%. U slučaju različitih rezultata neinvazivnih dijagnostičkih procedura, radi donošenja konačne dijagnoze može se uraditi konvecionalna arteriografija. Ipak, ove tehnike ne zamenjuju ultrazvučni pregled karotidnih arterija kao inicijalnu dijagnostičku metodu u pacijenta sa simptomatskom ili asimptomatskom karotidnom bolešću, bilo da se ona koristi kao jedina metoda ili kao dodatna metoda za procenu stepena stenoze.

### **Indikacije za ultrazvučno ispitivanja karotidnih arterija:**

- Šum nad karotidnim arterijama
- Praćenje već poznate stenoze (>20%) u asimptomatskih pacijenata
- U pacijenta sa više faktora rizika za aterosklerotsku bolest
- Procenjivanje rizika za MU u pacijenata sa koronarnom i perifernom arterijskom bolešću
- Fokalni neurološki događaji ili Amaurosis fugax
- Arteritisi koji zahvataju ekstrakranijalne karotidne arterije
- Drop attack ili sinkopa
- Trauma vrata
- Prisustvo pulsirajućih tumefakcija na vratu
- U pacijenata sa MU koji su indikovani za karotidnu revaskularizaciju
- Praćenje pacijenata posle karotidne revaskularizacione procedure (prvi ultrazvuk 30 dana posle intervencije)

Svaka od navedenih neinvazivnih metoda ima svoje prednosti i nedostatke. Imajući u vidu da se kvalitet invazivnih metoda razlikuje od ustanove do ustanove, ne može se sa sigurnošću reći koja je od ovih metoda superiornija u odnosu na ostale. Generalno, poređenje nalaza dobijenih različitim neinvazivnim tehnikama, trebalo bi da bude deo programa za praćenje kvaliteta dijagnostičnih metoda.

Precizno određivanje stepena stenoze u pacijenta sa karotidnom bolešću je neophodno pri donošenju odluka za hiruršku ili endovaskularnu proceduru. Snimanje aortnog luka, proksimalnog dela cervikalnih arterija kao i delova arterija distalno od mesta stenoze je neophodno pre svake endovaskularne procedure, radi procene mogućnosti njenog izvođenja. Za razliku od endovaskularnih intervencija, mnogo manje anatomskih informacija je neophodno pre hirurške procedure zbog direktnog pristupa karotidnoj bifurkaciji.

## **IV. Medikamentna terapija karotidne bolesti**

### **Preporuke za lečenje hipertenzije (HTA) u pacijenata sa aterosklerotskom bolesti karotidne arterije**

#### **Stepen preporuke I**

1. Antihipertenzivna terapija je preporučena u pacijenata sa HTA i asimptomatskom karotidnom bolesti, uz održavanje krvnog pritiska ispod 140/90 mmHg. [40-43] (Nivo dokaza A)

2. U pacijenata sa DM i asimptomatskom karotidnom bolešću koji imaju HTA, preporučena je antihipertenzivna terapija uz održavanje krvnog pritiska ispod 130/80 mmHg. (Nivo dokaza B)

#### **Stepen preporuke II**

1. Antihipertenzivna terapija je indikovana u pacijenata sa HTA i simptomatskom karotidnom bolesti, ali još nije ustanovljena povezanost rizika pogoršanja moždane ishemije sa lečenjem HTA (< 140/90 mmHg). (Nivo dokaza C)

HTA povećava rizik od MU, uz snažnu povezanost odnosa krvnog pritiska i MU. [44,45] Sa svakim povećanje za 10 mmHg, rizik od MU raste 30% do 45%. [46] S druge strane, antihipertenzivna terapija smanjuje rizik od MU što je i pokazano u meta-analizi koja je obuhvatila više od 40 studija i >188 000 pacijenata; sniženje krvnog pritiska za 10 mm Hg smanjivalo je rizik od MU za 33%. [47] Takođe, antihipertenzivna terapija smanjuje rizik od ponovnog MU za 24%. [41] Uzimajući u obzir ove činjenice, antihipertenzivna terapija je preporučena u svih pacijenata koji su imali ishemijski MU ili tranzitorni ishemički atak (TIA). [111]

Više epidemioloških studija; ARIC studija [48], Cardiovascular Health studija [49], Framingham Heart studija [50] i MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) [51] su pronašle vezu između HTA i rizika za razvoj karotidne aterosklerotske bolesti. U SHEP studiji (Systolic Hypertension in the Elderly Program) je pronađeno da je sistolni krvni pritisak  $\geq 160$  mm Hg jedan od najvažnijih nezavisnih prediktora karotidne stenozе. [52] Takođe, u PROGRESS studiji (Preventing Strokes by Lowering Blood Pressure in Patients With Cerebral Ischemia) [42] je pokazano da tretman ACE inhibitorima i diureticima značajno smanjuje rizik od ponovnog MU. U simptomatskih bolesnika sa značajnom stenozom karotidne arterije nije poznato da li je antihipertenzivna terapija korisna ili dovodi do dodatne ishemije zbog smanjenja moždane perfuzije.

## **Preporuke za lečenje hiperlipidemija u pacijenata sa aterosklerotskom bolesti karotidne arterije**

### **Stepen preporuke I**

1. Terapija statinima je preporučena u svih pacijenata sa karotidnom aterosklerotskom bolesti sa ciljem smanjenja lipoproteini male gustine (LDL holesterola) ispod 2.60 mmol/l. [40,53,54] (Nivo dokaza B)

### **Stepen preporuke IIa**

1. Terapija statinima je preporučena u svih pacijenata sa karotidnom aterosklerotskom bolesti, a koji su imali MU uz preporuku za smanjenje LDL holesterola  $\leq 1.80$  mmol/l. [53] (Nivo dokaza B)

2. U slučaju da se sa statinskim terapijom (uključujući i veće doze i jače statine) ne postignu željene vrednosti LDL holesterola, u terapiju se mogu uvesti razna pomoćna sredstva. (Nivo dokaza B)

3. U pacijenata kojima je statinska terapija kontraindikovana ili je ne podnose, preporučena su pomoćna sredstva kao što su inhibitori žučne kiseline ili niacin. [55-57] (Nivo dokaza B)

U analizi 45 prospektivnih studija koja su uključivale 450000 ispitanika nije pronađena povezanost dislipidemija i MU. [58] Sa druge strane, u Women's Health studiji je pokazana jaka povezanost ukupnog i LDL holesterola sa povećanim rizikom od MU u osoba ženskog pola starijih od 45 godina. [59] Takođe, epidemiološke studije pokazuju čvrstu povezanost holesterola i ateroskleroze karotidne arterije određenu merenjem debljine intimo-medijalnog kompleksa (IMK). [60,61] U Framingham Heart studiji je pokazano da je relativni rizik karotidne stenozе  $>25\%$  oko 1.1 za svaku porast ukupnog holesterola za 10-mg/dL. [50]. Ipak, terapija statinima značajno smanjuje rizik od MU u pacijenata sa aterosklerozom [62], što je i prikazano u nekoliko meta-analiza. [63,64]. Statinska terapija smanjuje apsolutni rizik od MU tokom 5 godina za 2,2% i relativni rizik od svih MU za 16%. [30]. Iako postoje višestruki uzroci MU, a samo nekoliko ograničenih studija su istraživali efekte statinske terapije na MU u pacijenata sa karotidnom bolesti, preporuke dostupnih podataka govore u prilog dobrog efekta statinske terapije.

## **Preporuke za lečenje diabetes melitusa (DM) u pacijenata sa aterosklerotskom bolesti karotidne arterije**

### **Stepen preporuke IIa**

1. Dijetetski režim ishrane, fizička aktivnost i antidijabetska terapija je korisna u pacijenata sa DM i aterosklerotskom bolesti karotidne arterije. Dobit, u smislu prevencije MU intenzivnom

terapijom antidijabetskom terapijom i održavanjem hemoglobina A1c nije ustanovljen. [65,66]. (Nivo dokaza A)

2. Upotreba statinske terapije u dozi dovoljnoj da smanji LDL holesterol  $\leq 1.80$  mmol/l je opravdano u bolesnika sa DM i karotidnom aterosklerotskom bolesti u cilju prevencije ishemijskog MU i ostalih ishemijskih kardiovaskularnih događaja. [67]. (Nivo dokaza B)

Rizik od ishemijskog MU u pacijenata sa DM je povećan 2-5 puta [68,69,70] u poređenju sa pacijentima koji ne boluju od šećerne bolesti. Slično je objavljeno i u različitim studijama; rezultati IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study) studije [71] su pokazali znatno brže napredovanje IMK u pacijenata sa DM, dok je u EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) studiji [72] pored istog nalaza kao u prethodnoj [71], pronađeno da je napredovanje aterosklerotskih lezija na karotidnim arterijama bilo sporije u pacijenata koji su lečeni invanzivnom insulinskom terapijom nego u pacijenata lečenih konvencionalno. Sa druge strane, rezultati United Kingdom Prospective Diabetes studije [73], su pokazali da intenzivna anti-diabetska terapija nije uticala na smanjenje rizika od MU u pacijenata sa tipom 2 DM.

## **Preporuke za upotrebu antitrombocitne terapije u pacijenata sa karotidnom bolešću u kojih se ne planira revaskularizacija**

### **Stepen preporuke I**

1. Antitrombocitna terapija aspirinom u dozi od 75 do 325 mg dnevno je preporučena u pacijenata sa karotidnom aterosklerotskom bolešću kao prevencija IM i drugih ishemijskih kardiovaskularnih događaja ali dobit ove terapije u prevenciji MU nije dokazan u asimptomatskih pacijenata [37,54,74] (Nivo dokaza A)

2. U pacijenata sa karotidnom aterosklerotskom bolešću koji su imali MU ili TIA, preporučena je kombinovana terapija: aspirinom sa dipiridamolom produženog dejstva, a zatim antitrombocitna terapija samo sa aspirinom (75-350 mg), odnosno terapija samo klopidogrelom (75 mg dnevno). Ovakav vid terapije se preporučuje pre nego kombinovana terapija aspirinom i klopidogrelom [54, 75-77] (Nivo dokaza B).

3. U pacijenata sa karotidnom aterosklerotskom bolešću antitrombocitna terapija je preporučena pre nego oralna antikoagulantna (OAK) terapija u asimptomatskih (Nivo dokaza C) ili simptomatskih pacijenata [78,79] (Nivo dokaza B)

### **Stepen preporuke IIa**

1. U pacijenata sa aterosklerotskom bolešću karotidnih arterija koji imaju indikaciju za upotrebu antikoagulantne terapije, kao što su atrijalna fibrilacija ili ugrađen mehanički srčani zalistak, indikovana je se upotreba antagonista vitamina K (sa preporukom da INR bude između 2.0 i 3.0), u cilju prevencije tromboembolijskih ishemijskih događaja [80] (Nivo dokaza C)

2. Ukoliko je u pacijenta kontraindikovana upotreba aspirina zbog drugih faktora osim krvarenja ili alergije, preporučuje se klopidogrel u dnevnoj dozi od 75 mg ili tiklopidin (250 mg dva puta dnevno). (Nivo dokaza C)

### **Stepen preporuke III:bez koristi**

1. Upotreba parenteralnih antikoagulanasa kao što su nefrakcionisani heparin ili heparin male molekularne mase se ne preporučuje u pacijenata sa karotidnom bolešću koji su razvili tranzitornu moždanu ishemiju ili akutni ishemijski MU [81,82] (Nivo dokaza: B).

2. Upotreba klopidogrela u kombinaciji sa aspirinom se ne preporučuje u periodu od 3 meseca posle MU ili TIA. [77] (Nivo dokaza: B).

Iako u pacijenata sa TIA ili ranijim MU antitrombocitni lekovi značajno redukuju rizik od MU u poređenju sa placebom [74], ne postoje dokazi o efikasnosti antitrombocitnih lekova u prevenciji MU u pacijenata sa asimptomatskom karotidnom bolešću. U ACBS (Asymptomatic cervical bruit study) studiji [83] je poređena upotreba gastrozistentnog aspirina u dnevnoj dozi od 325 mg sa placebom, u asimptomatskih pacijenata sa ultrazvučno dijagnostikovanom karotidnom stenozom >50%. Tokom dvogodišnjeg praćenja, godišnja stopa smrtnosti uzrokovana ishemijskim ili drugim događajima je bila 12.3% u placebo grupi i 11% u grupi pacijenata tretiranih aspirinom (p=0.61). Ipak, u nekoliko velikih studija [84-86] je prikazano da je godišnja stopa MU bila oko 2% u grupi pacijenata tretiranih samo aspirinom. Ni jedna do sada objavljena studija nije pokazala superiornost drugih antitrombocitnih lekova u odnosu na aspirin u pacijenata sa asimptomatskom aterosklerotskom karotidnom bolešću. Takođe, nekoliko randomizovanih studija je poredilo upotrebu aspirina sa KAE u simptomatskih pacijenata. Rezultati NASCET studije su pokazali da je 24% pacijenata sa stenozom karotidne arterije >70% imalo MU u periodu praćenja od 18 meseci, odnosno 22% pacijenata sa stepenom stenozе od 50-69% posle 5 godina upotrebe antitrombocitnih lekova (uglavnom asiprina), a bez hirurške revaskularizacije. [39] U WARSS (Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study) studiji je poređena upotrebu aspirina sa varfarinom u prevenciji MU, u pacijenata sa nedavnim MU [78]. U podgrupi pacijenata sa visokostepenom stenozom ili okluzijom velikih arterijskih krvnih sudova nije pokazan benefit od upotreba varfarina u odnosu na aspirin tokom dvogodišnjeg praćenja. Međutim, pacijenti sa visokostepenom karotidnom stenozom koji su indikovani za hirurško lečenje su isključeni iz studije, što ograničava primenu rezultata studije.

Redukcija rizika od MU primenom kombinacije klopidogrela i aspirina u poređenju sa monoterapijom jednog od ova dva leka, nije pokazana u MATCH (Management of Atherothrombosis With Clopidogrel in High-Risk Patients) i CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) studijama [77, 87]. Međutim, u pacijenata sa ranijim MU ili TIA, kombinacija aspirina (25 mg, dva puta dnevno), sa dipiridamolom produženog oslobađanja od 200 mg, se pokazala kao bolja u odnosu na upotrebu samo aspirina u jednoj dozi od 50 mg. [88]

Jedan od potencijalnih razloga slabog efekta aspirina i klopidogrela u prevenciji MU je pojava rezistencije na ove lekove, odnosno nesposobnost aktivne supstancije da na adekvatan način

inhibira funkciju trombocita. Međutim, nije definisano koji od testova funkcije trombocita treba primenjivati, kako bi se odredila rezistencija na aspirin i klopidogrel. U studiji u kojoj je uključeno 129 pacijenata sa dijagnozom MU, TIA ili karotidne bolesti, rezistencija na aspirin ili klopidogrel je primećena u čak 37% slučajeva. Rezistencija na aspirin je bila češća u pacijenata koji su uzimali dnevnu dozu od 81 mg, nego u pacijenata sa dnevnom dozom od 325 mg. Veća stopa rezistencije je primećena u pacijenata koji su uzimali gastrorezistenti oblik leka [89]. Međutim, nije dokazano da je pojava rezistencije na aspirin i klopidogrel povezana sa povećanim rizikom od MU, ni da li testiranje ili terapija rezistencije pozitivno utiče na ishod lečenja.

## **Preporuke za prestanak pušenja**

### **Stepen preporuke I**

1. Pacijentima sa aterosklerotskom bolesti karotidne arterije se savetuje da prestanu sa pušenjem uz ponudu programa za odvikavanje od pušenja u cilju smanjenja rizika od aterosklerotske bolesti i MU. [90-92]. (Nivo dokaza B)

Pušenje povećava relativni rizik od MU za 25-50%. [91-95]. Sa druge strane prestanak pušenja vodi bržem smanjenju rizika od pojave MU. Velike epidemiološke studije su pokazale značajnu povezanost pušenja sa IMK i stepena stenozе karotidne arterije. [96-98]. Rezultati ARIC studije su pokazali da je u bivših i sadašnjih pušača došlo do 50% odnosno 25% progresije IMK u poređenju sa nepušačima tokom trogodišnjeg praćenja. [99]. Rezultati Framingham Heart studije [50] su pokazale korelaciju između količine popušanih cigareta i stepena stenozе karotidne arterije. Takođe, slični rezultati su objavljeni u Cardiovascular Health studiji; stepen stenozе karotidne arterije je bio veći u sadašnjih nego u bivših pušača, uz značajnu povezanost stepena stenozе i količine cigareta i godina pušačkog staža. [100] Ovo govori u prilog činjenici da je dejstvo pušenja reverzibilno i treba da bude podsticaj pušačima da prekinu sa ovom lošom navikom.



## V. Preporuke za revaskularizaciju mozga

### Stepen preporuke I

1. Operativno lečenje karotidne stenozе je apsolutno indikovano u simptomatskih pacijenata sa stenozom >70% dijagnostikovane neinvazivnim metodama [5,101] (Nivo dokaza A) i u pacijenata sa stenozom >50% dijagnostikovanu konvencionalnom arteriografijom (Nivo dokaza B) [5, 101, 102] sa niskim operativnim rizikom i sa tim da je predviđena stopa mortaliteta i perioperativnog MU <6%.
2. Karotidna angioplastika (KAS) predstavlja alternativu KAE za simptomatske pacijente sa srednjim ili niskim rizikom od komplikacija endovaskularnog lečenja i indikovana je u pacijenata sa karotidnom stenozom >70% dijagnostikovanu neinvazivnom metodom ili sa stenozom >50% dijagnostikovanom konvencionalnom arteriografijom sa tim da je predviđena stopa mortaliteta i periproceduralnog MU <6%. [103] (Nivo dokaza B)
3. U asimptomatskih pacijenata prilikom donošenja odluke o karotidnoj revaskularizaciji u razmatranje treba uzeti: pacijentov komorbiditet, očekivani životni vek i druge individualne faktore kao i sam izbor pacijenta uz razmatranje odnosa rizika i dobiti od intervencije. (Nivo dokaza C)

### Stepen preporuke IIa

1. KAE je indikovana u asimptomatskih pacijenata sa karotidnom stenozom >70% ukoliko je rizik od perioperativnog MU, IM ili smrti nizak. [84,85,102,104] (Nivo dokaza A)
2. KAE je indikovana u starijih pacijenata (> 80 god), posebno ukoliko je arterijska pato-anatomska konfiguracija nepovoljna za endovaskularnu intervenciju. [103,105,106] (Nivo dokaza B)
3. KAS je indikovano u slučaju oštećenja kontralateralnog laringealnog nerva, prethodne radikalne disekcije vrata, cervikalne iradijacije, nakon prethodne endarterektomije (restenoza), ili kod visoko položene karotidne bifurkacije. [107-110] (Nivo dokaza B)
4. Ukoliko nema kontraindikacija, KAE bi trebalo učiniti dve nedelje posle TIA ili MU. [111] (Nivo dokaza B)

### Stepen preporuke IIb

1. U pacijenata sa asimptomatskom karotidnom stenozom >60% dijagnostikovanu angiografijom ili >70% dijagnostikovanu ultrazvučno, može se uraditi profilaktički KAS, ali efikasnost u poređenju sa medikamentnom terapijom nije dokazana. [103] (Nivo dokaza B)

2. U visoko rizičnih, asimptomatskih/simptomatskih pacijenata, efikasnost karotidne revaskularizacije hirurškom ili endovaskularnom metodom u poređenju sa samo medikamentnom terapijom nije dokazana. [38, 104,112, 107-110, 113] (Nivo dokaza B)

### **Stepen preporuke III: štetno**

1. Osim u posebnim okolnostima, karotidna revaskularizacija hirurškom ili endovaskularnom metodom nije indicirana ukoliko je karotidna stenoza < 50%. [38,39,84,107,114] (Nivo dokaza A)

2. U slučaju kompletne hronične okluzije ACI, karotidna revaskularizacija nije preporučena. (Nivo dokaza C)

3. KAS se ne preporučuje u pacijenata sa ekstenzivnim aterosklerotskim promenama aorte i supraaortnih grana, kalcifikata i tortuoziteta, ukoliko se ne izvodi u centrima sa velikim brojem procedura i malom stopom postproceduralnog moždanog udara i smrti. [C].

4. Karotidna revaskularizacija nije indicirana u pacijenata sa teškim invaliditetom koji je uzrokovan MU. (Nivo dokaza C)

### **Karotidna endarterektomija u simptomatskih pacijenata**

NASCET [39] predstavlja jednu od najznačajnijih studija u kojoj je pokazan veliki značaj KAE. U rezultatima ove studije objavljene 1991 godine, testirana je hipoteza da li će pacijenti sa simptomatskom karotidnom bolešću i stenozom ipsilateralne karotidne arterije od 30-99% imati manji rizik od razvoja MU posle karotidne EAT ili medikamentne terapije. Randomizacija je rađena samo na osnovu stepena stenozе karotidne arterije, sa tim da je stenoza od 30-69% kategorisana kao stenoza niskog stepena. Međutim, ova studija je prekinuta za pacijente sa karotidnom stenozom od 70-99% nakon 18 meseci praćenja, jer je dobit od KAE bio očigledan; u 328 pacijenata tretiranih hirurški, kumulativni rizik od MU posle 2 godine, uključujući perioperativne događaje je bio 9%. Sa druge strane u 328 pacijenata lečenih medikamentno, kumulativni rizik od MU posle 2 godine je bio 26%. Takođe u pacijenata stenozom ipsilateralne karotidne arterije od 50-69% pokazana je velika dobit od KAE; u pacijenata tretiranih hirurški, stopa operativnog mortaliteta ili MU je bila 6.7% posle 30 dana i 15.7% nakon 5 godina za razliku od 22% posle 5 godina u pacijenata lečenih medikamentno.

U ECST (European Carotid Surgery Trial) studiji [115] koja je sprovedena u isto vreme kao i NASCET, randomizovano je 2518 pacijenata tokom 10 godina, sa srednjim vremenom praćenja od 3 godine. U ovoj studiji pacijenti su podeljeni u 3 kategorije u zavisnosti od stepena stenozе karotidne arterije: blaga (10%-29%), srednja (30%-69%) i visoko stepena stenoza (70-99%). Rezultati ove studije su pokazali da pacijenti sa stenozom karotidne arterije od 70%-99% imaju značajnu dobit od KAE, ali u pacijenata sa stenozom manjeg stepena nije pokazan benefit. Ipak,

poređenjem angiografskih nalaza ECST studije sa metodama korišćenim u NASCET studiji, nije prikazana razlika u ishodu pacijenata sa stenozom karotidne arterije 50%-69 % lečenih hirurški ili medikamentnom terapijom. [116] Međutim u obe studije je prikazana dobit od KAE u simptomatskih pacijenata sa većom stenozom, kako u muškaraca, tako i u žena. [117]

Slično kao i NASCET, VASC (Veterans Affairs Cooperative Study) studija [118] u kojoj je poređen ishod lečenja u simptomatskih pacijenata hirurškim lečenjem uz medikamentnu terapiju ili samo sa medikamentnom terapijom je prekinuta posle randomizacije 189 pacijenata. Posle srednjeg vremena praćenja od 11.9 meseci u pacijenata lečenih hirurški, stopa mortaliteta, MU ili TIA je bila 7.7% , naspram 19.4% u grupi lečenih medikamentno.

Zbirni rezultati ove tri studije (NASCET, VASC i ECST) koji su uključili preko 3000 pacijenata su pokazali da je tridesetodnevni rizik od MU ili smrti 7.1% u pacijenata kojima je urađena KAE.[115] Sa izuzetkom pacijenata sa hroničnom okluzijom ili subokluzijom karotidne arterije, prikazana je velika korist u pacijenata sa stenozom > 50% po tehnikama merenja korišćenim u NASCET [39] i VASC [118] studijama, što predstavlja ekvivalent stenozе od 65% po metodama ECST. U kombinaciji ishoda fatalnog ili onemogućavanjeg ipsilateralnom ishemijskog ili perioperativnog MU ili smrti prikazana je korist od operacije u bolesnika sa stenozom karotidne arterije 80% do 99%.

### **Karotidna endarterektomija u asimptomatskih pacijenata**

U prvoj velikoj studiji (The Veterans Affairs Cooperative Study Group) je testirana hipotezu da li se smanjuje pojava ishemijskih neuroloških događaja u asimptomatskih pacijenata tretiranih KAE uz upotrebu aspirina i modifikacijom faktora rizika, naspram samo medikamentne terapije.[85] Rezultati ove studije u kojoj su randomizirana 444 pacijenata (211 hirurški/ 233 medikamento) u periodu od 54 meseca su pokazali da je posle 30 dana, stopa mortaliteta bila 1,9% u pacijenata indikovanih za hirurško lečenje, a stopa učestalosti MU 2.4%. Ipak, u vremenu praćenja od 5 godina, u hirurški lečenih pacijenata ukupna stopa neželjenih događaja je bila 10% u poređenju sa 20 % lečenih medikamentno. Slični rezultati su objavljeni i u ACAS studiji [84], koja je prekinuta posle randomizacije 1662 asimptomatskih pacijenta. Prednost KAE u pacijenata sa stenozom karotidne arterije >60% (po NASCET kriterijumima) je postala očigledna u odnosu na terapiju aspirinom uz korekciju faktora rizika. Posle perioda praćenja od 2,7 godina, projektovana 5-godišnja stopa ipsilateralnog MU, perioperativnog MU i smrti bila je 5,1% u pacijenata lečenih hirurških, i 11% lečenih medikamentno. Takođe, 30-o dnevna stopa perioperativnog MU i smrt u hirurških pacijenata je bila 2,3%, sa tim da su neki pacijenti u ovoj grupi imali MU tokom kontrastne angiografije i nisu operisani.[38, 119-122]

U ACST [123] studiji je randomizovano je 3120 asimptomatskih pacijenata sa hemodinamski značajnom karotidnom stenozom. U periodu od 30 dana, rizik od MU ili smrti uključujući perioperativni period, je bio 3.1%. Petogodišnja stopa, uključujući perioperativne događaje, je bila 6,4% u pacijenata koji su odmah operisani u odnosu na 11,7% koji su na početku lečeni medikamentno. Važno je naglasiti da izbor asimptomatskih pacijenata za karotidnu revaskularizaciju treba da uključi pažljivo razmatranje životnog standarda, starosti, pola i komorbiditeta. Korist od operacije sada može biti manja od očekivane na osnovu ranijih

randomiziranih pokušaja, a citiranu stopu komplikacija od 3% treba tumačiti u kontekstu dosadašnjih napredaka u medikamentnoj terapiji. Čak i kada se podaci iz ACAS i ACST kombinuju da se poveća statistička moć procene koristi, ostaje nejasno da li žene imaju koristi od KAE onoliko koliko imaju muškaraci. [124]

## **Faktori koji utiču na ishod karotidne endarterektomije**

### **Intraluminalni šant**

Nije opisana značajna razlika u pogledu pojave ipsilateralnog MU u pacijenata kod kojih je indikacija za intraluminalni šant postavljena primenom istovremeno i elektroencefalografije i procenom karotidnog pritiska u poređenju sa pacijentima kod kojih je primenjena samo intraoperativna procena pritiska. [125] Nakon opsežne analize ECST studije [126] u 1729 pacijenata, nije registrovana statistička povezanost između postoperativnog rizika i upotrebe šanta, patch-a, intraoperativnog EEG monitoringa ili odabira tipa anestetika.

### **Stepen preporuke IIa**

**1. Nema pouzdanih dokaza za rutinsku upotrebu intraluminalnog šanta tokom KAE (Nivo dokaza A)**

### **Patch angioplastika vs primarno zatvaranje arterije**

“Cochrane” meta analiza sedam studija [127-133], u kojima su pacijenti prema načinu zatvaranja karotidne arterije randomizovani na grupe sa direktnom suturom, venskim ili sintetskim patch-em, analizirala je 1127 pacijenata sa 1307 operacija. Karotidna patch plastika je bila povezana sa redukcijom rizika MU bilo koje vrste, ipsilateralnog MU ili smrti tokom neposrednog postoperativnog perioda i dugogodišnjeg praćenja. Patch plastika je, takođe, povezana sa manjim rizikom perioperativne arterijske okluzije i redukcijom stope restenoze tokom dugogodišnjeg praćenja pacijenata u pet studija. Jedna skorašnja kontrolisana randomizovana studija [134], poredila je 216 pacijenata sa direktnom suturom i 206 pacijenata sa poliuretan patch plastikom je potvrdila značajnu redukciju stope restenoza u grupi kod koje je primenjen patch, dok u pogledu perioperativnih komplikacija razlika nije registrovana.

### **Stepen preporuke I**

**1. Karotidna patch plastika kod tradicionalne, longitudinalne EAT smanjuje rizik od postoperativne okluzije i restenoze kao i kombinovani rizik MU/smrti. (Nivo dokaza A)**

## **Tip endarterektomije**

Poredeći konvencionalnu i everzionu tehniku EAT, pet studija [135-138] je analiziralo 2465 pacijenata odnosno 2589 tretiranih arterija. Nije opisana statistički značajna razlika u stopi postoperativnog MU i/ili smrti i MU tokom postoperativnog praćenja, mada postoji tendencija boljih rezultata primenom everziona tehnike, što se objašnjava kraćim vremenom klemovanja karotidne arterije kao i boljom vizualizacijom distalnog dela plaka.

## **Dugoročni rezultati**

Publikovani su rezultati pojedinih kliničkih studija u kojima everziona KAE pokazuje bolje rane, a naročito udaljene rezultate. Everziona tehnika je povezana sa značajno manjom stopom restenoza >50% tokom praćenja. (2.5% vs 5.2%). [139-143] "Cochrane" analiza zaključuje da je everziona EAT povezana sa manjim rizikom od postoperativne okluzije i restenoze ACI. [144]

## **Tip endarterektomije**

### **Stepen preporuke I**

1. Everziona tehnika pruža omogućuje značajno kraće vreme klemovanje karotidne arterije tokom EAT. (Nivo dokaza B)

### **Stepen preporuke IIa**

1. Everziona tehnika je povezana sa značajno manjom stopom restenoza >50% tokom praćenja. (Nivo dokaza B)

### **Stepen preporuke IIb**

1. Izbor tipa EAT trebalo bi da bude zasnovan na sposobnosti i iskustvu svakog individualnog centra i hirurga. [A]

## **Izbor pacijenata i iskustvo operatora**

Rezultati nekoliko studija su prikazali da klinike u kojima se uradi manje od 100 KAE godišnje imaju lošije rezultate u odnosu na centre sa većim brojem operacija. [145,146] Takođe, kriterijumi za izbor pacijenata u kojih se planira karotidna EAT može da utiče na rezultate. U asimptomatskih pacijenata, koji su brojniji u odnosu na simptomatske, pokazani su najbolji perioperativni rezultati.

## **Demografski i klinički faktori**

Uticaj starosne dobi na sam rizik od hirurškog lečenja karotidne bolesti je nejasan, ali ne predstavlja kontraindikaciju za elektivnu KAE u starijih pacijenata. Uzimajući u obzir starosnu dob, nekoliko studija je pokazalo sličnu stopu komplikacija i mortaliteta u mlađih i starijih pacijenata.[147,148] Takođe, u NASCET studiji [39] je pokazan veliki benefit u pacijenata starijih od 80 godina koji su lečeni hirurški u odnosu na one koji su lečeni medikamentno. Ipak u ACST studiji [123], nije pokazana dobit od KAE u pacijenata starijih od 80 godina. Rezultati SPACE (Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy) studije [149] su pokazali kombinovanu stopu od MU i smrti u simptomatskih pacijenata podvrgnutih KAE koji su mlađi od 75 godina, dok je u starijih od 75 godina stopa od MU i smrti bila niža nego u ranijim studijama.[39,115] Iako nekoliko studija ukazuje na veći rizik od komplikacija u starijih pacijenata lečenih hirurški [150,151], sa druge strane pacijenti stariji od 75 godina sa nekoliko faktora rizika imaju sličan rizik od perioperativnog MU ili smrti kao i pacijenti mlađe starosne dobi.[152]

Uzimajući u obzir polne razlike, osobe ženskog pola imaju veći operativni rizik nego muškarci; (10.4% naspram 5.8% u ECST studiji). [101,153-155] Takođe, rezultati ACAS and NASCET studija su pokazali da pacijenti ženskog pola imaju veću stopu hirurških i neuroloških komplikacija i manju dobit od hirurškog lečenja uz češću pojavu restenoza karotidnih arterija. [38,39]

## **Rizici povezani sa karotidnom endarterektomijom**

Rizici povezani sa KAE uključuju neurološke i ne neurološke komplikacije, uključujući hipertenziju, krvarenje, hipotenziju, akutnu arterijsku okluziju, MU, IM, venske tromboembolije, povrede kranijalnih nerava, infekciju, restenozu i smrt. [156] Rizik od MU ili smrti je povezan sa preoperativnim karakteristikama pacijenta; simptomatski pacijenti imaju veći rizik od asimptomatskih, kao i oni sa fokalnim naspram pacijenata sa retinalnim simptomima. Takođe, pacijenti podvrgnuti urgentnoj KAE imaju veći rizik od onih koji se elektivno operišu. U grupu pacijenata sa visokim rizikom spadaju i pacijenti sa kontralateralnom okluzijom karotidne arterije i pacijenti sa restenozom. U NASCET studiji [157] je prikazana tridesetodnevna stopa MU i smrti u 14.3% pacijenata sa kontralateralnom okluzijom, a MU ili smrt u 19.9% pacijenata koji su operisani zbog restenoze karotidne arterije.[158] U sklopu preoperativne pripreme važnu ulogu ima neurološka procena prilikom izbora pacijenata za KAE sa ciljem smanjenja rizika od perioperativnog MU. Ovo je potvrđeno u rezultatima CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial) studije [103] sa stopom perioperativnog MU od 1.4% u asimptomatskih i 3.2% simptomatskih pacijenata. Takođe u ICSS (International Carotid Stenting Study) studiji [119] je prikazana stopa perioperativnog MU od 3.3% u simptomatskih pacijenata.

Pored neuroloških komplikacija kao što je MU, u pacijenata sa hiperperfuzijonim sindromom može doći do intracerebralnog krvarenja i uprkos kontroli krvnog pritiska. Ovaj sindrom se javlja u manje od 1% pacijenata čak i kada je krvni pritisak je stabilan pre operacije i dobro regulisan tokom operacije. [159,160] Povrede kranijalnih nerava prilikom KAE se javljaju u oko 7%

pacijenata i često su povezane sa dužim trajanjem procedura (>2h), ali trajno oštećenje ostaje u samo 1% pacijenata. [116,126,161]

U pogledu kardiovaskularnih komplikacija, hemodinamske nestabilnosti se javljaju u oko 20% sa hipertenzijom u 20%, hipotenzijom u oko 5% i perioperativnim IM u oko 1% slučajeva, sa tim da korišćenje cervikalnog bloka i lokalne anestezije znatno smanjuje stopu ovih komplikacija.[162] Rizik od koronarnih događaja je povezan sa starosti pacijenta, NYHA (NewYork Heart Association) klasama III i IV, značajnom stenozom glavnog koronarnog stabla ili višesudovnom koronarnom bolešću, koronarnom hirurgijom, IM u prethodnih mesec dana, niskom ejeccionom frakcijom ( $\leq 30\%$ ) i lošom plućnom i bubrežnom funkcijom. [163-165].

Rezultati NASCET studije [39] su pokazali da je najveći broj komplikacija bio kardiovaskularnog porekla (8.1%), dok se perioperativni IM javio u oko 0.3% pacijenata. Infekcije rana su retke,  $\leq 1\%$  a pojava hematoma ( $\leq 5\%$ ) je povezana je sa preoperativnim uzimanjem antitrombocitne terapije i trajanjem operacije. U pacijenata sa lošom plućnom funkcijom, produžena mehanička ventilacija i pneumonija predstavljaju najčešće komplikacije, dok bubrežna insuficijencija posebno u slučaju potrebne dijalize predstavlja nezavisan faktor rizika za pojavu plućnih i kardijalnih komplikacija. [166]

### **Karotidna endarterektomija u pacijenata sa nepogodnim anatomskim konfiguracijama**

Visoko postavljena karotidna bifurkacija i lezije na karotidnim arterijama koje su iznad projekcije drugog vratnog pršljena su problematične zbog moguće povrede kranijalnih nerava. Takođe, pacijenti sa lezijama ispod projekcije klavikule, sa stanjima posle radikalnih operacija vrata i posle zračenja spadaju u grupu visoko rizičnih pacijenata zbog otežane preparacije arterija i većeg rizika od infekcije i povrede krvnog suda. Ipak, u nekoliko serija [167] je pokazano da se KAE može efikasno uraditi posle zračne terapije vratnog regiona, ali sa visokim procentom restenoza (od 18%-80%) u periodu od 3 godine. [168,169] Paraliza kontralateralnog laringealnog nerva predstavlja relativnu kontraindikaciju za karotidnu EAT jer obostrana paraliza može dovesti do kompromitacije vazdušnog puta. [126]

## **VI. Perioperativne preporuke za pacijente u kojih se planira karotidna endarterektomija**

### **Stepen preporuke I**

1. Aspirin u dozi od 75-325 mg dnevno bi trebalo ordinirati pre, tokom i nakon KAE. [171,172]. (Nivo dokaza A)
2. Tokom prvog meseca posle KAE preporučuje se aspirin (75-325 mg dnevno) i klopidogrel (75 mg dnevno) u cilju profilakse ishemijskih kardiovaskularnih događaja.[76,78,87]. (Nivo dokaza B)
3. U cilju kontrole arterijskog krvnog pritiska preporučena je upotreba antihipertenzivnih lekova pre i posle KAE. (Nivo dokaza C)
4. Kod pacijenata koji primaju warfarin preporučuje se prekid 5 ili 6 dana pre operacije sa normalizacijom vrednosti INR-a u vreme operacije, uz primenu niskomolekularnog heparina kao terapije za premošćenje. (Nivo dokaza C)

### **Stepen preporuke IIa**

1. Upotreba statina se savetuje što ranije pre planirane KAE, a najmanje 45 dana, bez obzira na vrednosti serumskih lipida. (Nivo dokaza B)
2. Nalaz neurološkog pregleda bi trebalo dokumentovati 24 sata pre i posle KAE. (Nivo dokaza C)
3. U cilju praćenja prohodnosti i isključenja razvoja novih ili kontralateralnih lezija posle KAE preporučuje se ultrazvučni pregled karotidnih arterija posle jednog i šest meseci posle operacije a nakon toga jednom godišnje. Ukoliko je nalaz stabilizovan tokom ovog vremena, period između pregleda se može produžiti ili prekinuti ukoliko pacijent više nije kandidat za intervenciju. (Nivo dokaza C)

Kao što navode rezultati "Cochrane" pregleda, antitrombocitni lekovi smanjuju stopu MU u pacijenata kojima predstoji KAE.[172] U ACE (Acetylsalicylic Acid and Carotid Endarterectomy) studiji [171] je pokazano da je rizik od MU, IM i smrti u vremenu od 3 meseca znatno niži u pacijenata koji su uzimali niže doze aspirina (od 75 do 325 mg dnevno) nego u onih koji su uzimali 650 mg ili 1300 mg. Ulogu klopidogrela u kombinaciji sa acetyl-salicilnom kiselinom u redukciji cerebralne embolizacije u pacijenata kojima predstoji karotidna EAT, analizirali su Payne i saradnici.[173] Stepem embolizacije, dijagnostikovano transkranijalnim doplerom, u prva tri sata nakon operacije, bio je značajno niži u pacijenata kojima je ordiniran klopidogrel (2.2%) u poređenju sa pacijentima sa placebom (18.5%), što predstavlja desetostruku redukciju relativnog rizika. Sa druge strane, pacijentima kojima je ordiniran klopidogrel, vreme od uspostavljanja cerebralne cirkulacije do rekonstrukcije kože (indirektan znak vremena hemostaze) bilo je značajno duže, premda nisu registrovani hematomi i nije bilo potrebe za transfuzijom krvi.



“Bridging”, odnosno premošćavanje antikoagulantne terapije administracijom nisko-molekularnog heparina, u pacijenata na hroničnoj OAK terapiji, trebalo bi razmotriti u većine pacijenata, kojima se trenutno prekida upotreba warfarina. U pacijenata koji primaju warfarin sa ciljnim vrednostima INR-a 2.0-3.0 ili 2.5-3.5, prekid upotrebe warfarina 5 ili 6 dana pre operacije trebalo bi da normalizuje vrednosti INR-a u vreme operacije [174].

Velika studija, pod okriljem “Johns Hopkins Medical” Institucije, ispitala je efekat preoperativne administracije statina kod pacijenata kojima predstoji EAT, za ukupni period od 10 godina.[175] EAT je učinjena kod 1566 pacijenata. Upotreba statina povezana je sa redukcijom stope perioperativnog MU (1.2% vs 4.5%;  $p < 0.01$ ), smrtnog ishoda i trajanja hospitalizacije (prosečno 2 dana). Stopa perioperativnog MU ostajala je niža tokom celog perioda postoperativnog praćenja, nevezano za broj godina proteklih od operacije.

Durazzo i saradnici [176] su randomizovali pacijente kojima predstoji KAE ili druga velika vaskularna operacija na grupu pacijenata sa administracijom 20 mg atorvastatina i placebo grupu. Terapija je primenjivana 45 dana, nevezano za vrednosti serumskog holesterola. Vaskularna operacija učinjena je prosečno 30-og dana od početka randomizacije i pacijenti su prospektivno praćeni 6 meseci. Pacijenti koji su uzimali statine su imali tri puta manji kombinovani rizik od kardiovaskularnih događaja, uključujući akutni IM, ishemični MU, nestabilnu anginu pektoris ili smrtni ishod zbog kardijalnih razloga. (8% prema 26%,  $p < 0.031$ ). U drugoj prospektivnoj ne-randomizovanoj kliničkoj studiji, sprovedenoj od strane Schouten-a i saradnika, [177] statini su ordinirani pacijentima 40 dana pre elektivne vaskularne procedure, a postoperativni nastavak administracije je nastavljen čim su pacijenti bili sposobni za oralnu primenu. Upotreba statina je bila povezana sa značajno nižom stopom perioperativne smrti i IM (8.8% v 14.7%;  $p < 0.01$ ). Imajući u vidu da upotreba statina ima efekat na bolje rezultate u postoperativnom periodu svojim pleiotropskim efektima i mehanizmima regulisanja lipidnih frakcija, bilo bi razumno pacijentima savetovati da koriste statine što ranije pre planirane operacije.[178]

## **Stenting karotidnih arterija**

Odluka za karotidni stenting (KAS) trebalo bi da bude rezultat multidisciplinarnog pristupa, tj. vaskularnog konzilijuma.[179] Pacijentima bi trebalo predočiti sve moguće komplikacije i trebalo bi im ordinirati dvojni antitrombocitnu terapiju.[179] Pored KAE koja predstavlja pouzdan i efektivan tretman simptomatske i asimptomatske stenoze karotidnih arterija, tokom poslednje decenije endovaskularni tretman sa stentiranjem pojavio se kao alteranativa. Iako su 30-dnevni morbiditet i mortalitet važni pokazatelji za utvrđivanje koristi intervencije u grupama pacijenata sa znanom stopom komplikacija, rezultati KEA i KAS često preklapaju. Korišćenjem cerebralne protekcije, komplikacije karotidnog stentinga mogu biti niže nego u pacijenata sa povišenim operativnim rizikom za KAE. Ipak, kao što je pokazano u studiji u koju je uključeno 226111 pacijenata tretiranih KAE, stopa mortaliteta je bila 0.44% a rizik od MU 0.95%, dok je u asimptomatskih pacijenata kojima je rađen KAS stopa MU dve puta veća nego u pacijenata lečenih hirurški. [180] Takođe, u pacijenata starijih od 80 godina rizik od MU je 1% posle KAE i 3% posle KAS. Iz tog razloga, sproveden je veći broj randomizovanih kliničkih studija (CAVATAS, SAPPHIRE, EVA-3S, SPACE, ICSS i druge) koje su poredile rezultate KEA i

KAS. Publikovani su i rezultati meta analiza, kao i rezultati dugoročnog praćenja pacijenata uključenih u ove studije.

### **Komplikacije stentinga karotidnih arterija**

Potencijalne komplikacije karotidnog stentinga uključuju neurološki deficit, povrede krvnog suda na mestu pristupa, krvne sudove kroz koje se prolazi sa žicama kao i arterije koja se tretira. Takođe, opšte medicinske komplikacije uključuju kardiovaskularne komplikacije, restenoze tretiranog krvnog suda i smrt. Hipotenzija koja se javlja odmah nakon angioplastike karotidnih arterija se opisuje u 19-51% pacijenata, ali je obično prolaznog karaktera i retko simptomatska.[181,182] Može trajati duže od 24 časa kod 3-4% pacijenata. Bradikardija je takođe uobičajena, sa stopom incidence 2.3-37% u pacijenata sa profilaktičkom primenom atropina [181,183] i u 23-62% pacijenata bez profilaktičke upotrebe atropina. [179,181,184] Starija životna dob, simptomatske lezije, prisustvo ulceracija i kalcifikacija i lezija karotidnog bulbosa smatraju se prediktorima bradikardije tokom angioplastike. Rizik od IM je oko 1%, ali u ARCHeR studiji je prijavljena stopa oko 2.4%, dok je po podacima CAPTURE registra ova stopa oko 0.9%. [104,185-189]

Komplikacije punkcionog mesta se javljaju u oko 3% pacijenata i podrazumevaju krvarenje na mestu punkcije i arterijsku okluziju. Rizik od arterijske disekcije, tromboze i perforacije ciljnog krvnog suda je ispod 1%, dok se stenoza ili okluzija spoljašnje karotidne arterije javlja u 5-10% pacijenata i obično je benignog toka i ne zahteva dalji tretman.[104,110,185-190] Druge komplikacije (dezorijentacija, renalna disfunkcija) su uopštene za endovaskularne procedure i javljaju se u manje od 1% slučajeva. Rizik od restenoze posle KAS je 3-5% i može biti smanjen izbegavanjem višestrukim ili maksimalnim naduvavanjem dilatacionog balona, posebno u slučaju teško kalcifikovanih arterija. [153,191-193]

U pogledu neuroloških komplikacija, incidenca TIA je javlja u 1-2% pacijenata. U ARCHeR studiji, ukupna incidenca MU je bila 5.5%; 1.5% sa teškim MU i 4% sa manjim neurološkim komplikacijama.[110,194-197] Intrakranijalna hemoragija i hiperperfuzioni sindrom su povezani sa hipertenzijom i antikoagulantnom terapijom i javljaju se u < 1% pacijenata. Komplikacije sa aparaturom koja se koristi za stenting kao što su malformacija i migracija stenta su retke i javljaju se u manje od 1%. [198-200]

Cerebralna protekcija podrazumeva: (a) proksimalnu okluziju (endovaskularna klema ili obrt toka krvi), (b) distalnu okluziju balonom, (c) primenu filtera i nije opisana prednost jedne tehnike u odnosu na drugu.[201] Pravilnim plasmanom cerebralne protekcije se značajno smanjuje rizik od neurološkog deficita ali ipak postoje komplikacije: nemogućnost postavljanja zbog velikog profila i ishemija ukoliko je filter pun emboligenog sadržaja. Veličina filtera je takođe bitna: ukoliko je manjeg dijametra može doći do prolaska embolusa, a u slučaju da je veći može dovesti do oštećenja endotela i izazvati vazospazam. Iako je cerebralna protekcija projektovana za smanjenje rizika od embolizacije, nekoliko studija je objavilo rezultate karotidnog stentinga sa i bez protekcije. Pokazano je da je upotreba protekcije izuzetno korisana ukoliko je koristi operater sa iskustvom. Sa druge strane, u slučaju operatera koji nemaju veliko iskustvo, upotreba filtera je bila povezana sa lošijim ishodom intervencije.

## **VII. Preporuke za pacijente u kojih se planira karotidni stenting**

### **Stepen preporuke I**

1. Preporučuje se upotreba dvostruke antiagregacione terapije pre i minimum 30 dana nakon intervencije i to: aspirin (81 do 325 mg dnevno) i klopidogrel (75 mg dnevno). U pacijenata sa intolerancijom na klopidogrel, preporučuje se upotreba tiklopidina (250 mg, dva puta dnevno). (Nivo dokaza C)
2. Preporučuje se upotreba antihipertenzivne terapije pre i posle intervencije. (Nivo dokaza C)
3. Klinički nalazi neurološkog ispitivanja trebaju biti dokumentovani pre i nakon intervencije (Nivo dokaza C)

### **Stepen preporuke IIa**

1. Upotreba cerebralne protekcije radi smanjenja rizika od MU može biti korisna tokom endovaskularne procedure, kada je rizik od vaskularne povrede nizak. (Nivo dokaza C).
2. Nakon revaskularizacije, ultrasonografija se preporučuje posle mesec dana, 6 meseci i nakon toga jednom godišnje, kako bi se odredila prohodnost i isključilo razvijanje novih ili kontralateralnih lezija. Interval praćenje se može produžiti ako se potvrdi stabilnost lezija tokom dužeg perioda. (Nivo dokaza C).

Tretman pacijenata indikovanih za endovaskularnu procedure se može grubo podeliti u 4 faze. Prva faza obuhvata preproceduralnu evaluaciju, odnosno detaljan neurološki pregled i identifikaciju svih komorbiteta koji učitu na endovaskularnu proceduru, kao što je periferna arterijska bolest koja ograničava postavljanje i prolazak katetera, zatim bubrežna insuficijencija i kontraindikacije za primenu antiagregacione terapije.

Druga faza predstavlja samu intervenciju, koja uključuje svesnu sedaciju i analgeziju, zajedno sa monitoringom i potpornom negom. Tokom intervencije je neophodna adekvatna antikogulantna terapija u vidu nefrakcionog heparina u visokim dozama (100 ij/kg), uz vrednosti ACT-a između 250 i 300 sekundi.

Treće faza predstavlja neposredni postproceduralni period, koja obuhvata intrahospitalni monitoring, regulaciju arterijskog pritiska, prevenciju krvarenja i komplikacija punkcionog mesta, kao i neurološku reevaluaciju.

Četvrta faza obuhvata dugogodišnje postproceduralne praćenje u cilju održavanja nerološkog zdravlja, kao i sekundarnu prevenciju komplikacije sistemske ateroskleroze.

KAS je udružen sa brojnim periproceduralnim komplikacijama, uključujući hipotenziju i vazovagalnu i vazodepresivnu reaktivaciju. Iz ovih razloga se vrši kontinuirani EKG monitoring i praćenje arterijskog pritiska. Nekoliko farmakoloških agenasa se koristi kako bi se korigovale hemodinamske promene tokom intervencije. Intravenski, Atropin u dozi od 0.5 do 1 mg se može davati u vidu profilakse, kako bi se izbegla bradikardija. Pojava hipotenzije nije redak fenomen, i

korisno je obezbediti adekvatnu hidrataciju, uz regulisanje anitipertenzivne terapije neposredno pre intervencije. U slučaju perzistentne hipotenzije, korisna je intravenska upotreba fenilefrina (1 do 10 mcg/kg/min) ili dopamina (5 do 15 mcg/kg/min). Hipertenzivna reakcija je moguća pre, tokom, i neposredno nakon intervencije, i neophodno je održavanje sistolnog arterijskog pritiska ispod 180 mmHg, kako bi se izbegla intrakranijalna hemoragija ili pojava hiperperfizionog sindroma.

Neophodno je pratiti neurološki status pacijenta, naročito nivo svesti, govor i motorne funkcije tokom intervencije i izbegavanje preterane sedacije pacijenta. U slučaju razvoja neurološkog deficita, dalji tretman je kompleksan i zavisi od uzroka i faze procedure u kojoj je došlo do njegove pojave. Ukoliko se deficit javi u ranoj fazi procedure, tokom punkcije i plasiranja katetera, sama intervencija se može odložiti. U slučaju razvoja deficita u kasnijim fazama, najbolje je proceduru što pre završiti i sprovesti detaljno kliničko i arteriografsko ispitivanje u potrazi za uzorkom koji se može korigovati. Odluku treba doneti u zavisnosti od neurološkog statusa i mogućnosti alternativnih tretmana. Neposredno nakon intervencije, neophodno je praćenje neurološkog statusa i hemodinamskih parametara. Detaljno neurološko ispitivanje mora biti dokumentovano unutar 24h od intervencije. Pacijenti koji su stabilni mogu biti otpušteni prvog postproceduralnog dana uz terapiju aspirinom (81 do 325 mg na dan) i klopidogrelom (75 mg dnevno) naredne 4 nedelje. Neophodno je nastaviti ili započeti medikamentnu terapiju u cilju regulacije nivoa glukoze u krvi, kao i regulaciju hipertenzije i hiperlipidemije uz apsolutni prekid pušenja. Kod neurološki očuvanih pacijenta kod kojih je došlo do pojave hipotenzije, savetuje se dalja intrahospitalna observacija. Savetuje se oralna upotreba efedrina (25 do 50 mg, 3 do 4 puta dnevno) u slučaju perzistentne hipotenzije. Dugoročno postproceduralno praćenje uključuje antiagregacionu terapiju kao i redovno neinvazivno praćenje prohodnosti stenta i pojave stenozе na drugim segmentima arterija uz kontrolu faktora rizika sa aterosklerotske bolesti.

## **Uporedi rezultati KAE i KAS**

### **Nerandomizovane studije**

CaRESS (Carotid Revascularization Using Endarterectomy or Stenting Systems) je studija u kojoj su poređeni rezultati KAS i KAE u pacijenata sa simptomatskom stenozom >50% i asimptomatskom stenozom >75%. [202,203] Završna tačka studije je bila kombinovana incidenca smrti i MU unutar 30 dana od intervencije. Iako nisu randomizovani, pacijenti su raspoređeni za KAE odnosno KAS na osnovu preporuka ordinirajućeg lekara. Ukupno 397 pacijenata je uključeno za KAE ili KAS u odnosu 2:1; 87% pacijenata za KEA i 84% za KAS su označeni kao hirurški visoko rizični. Nije dokazana statistički značajna razlika u poređenim grupama posle 30 i 365 dana nakon intervencije. Osnovni nedostatak ove studije je nedostatak randomizacije, iako rezultati mogu sugerisati slične ishode posle KEA i KAS nakon godinu dana posle procedure.

### **Randomizovane studije**

SAPPHIRE (Stenting and Angioplasty with protection in patients at High Risk for Endarterectomy) studija koja je publikovana 2004 godine i jedina među navedenim studijama

koja je pokazala da KAS nije inferioran u odnosu na hirurško lečenje karotidne bolesti. U studiju je uključeno 334 pacijenta (većinom asimptomatski, 71%), sa stenozom karotidne arterije i visokim operativnim rizikom (koronarna bolest i starost >80 godina). Danas većina autora smatra da činjenica da su uključeni samo visoko rizični pacijenti i uglavnom asimptomatični značajnu pristrasnost u studijskom dizajnu i time dovodi u pitanje validnost donesenih zaključaka.[204]

EVA-3S (Endarterectomy Versus Angioplasty in Symptomatic Severe carotis Stenosis) studija uključila je 527 pacijenata sa visokostepenom simptomatskom stenozom u 30 centara u Francuskoj. Učestalost neuroloških komplikacija u grupi randomizovanoj za KAS bila je više nego dva puta veća nego u KAE grupi (9,6% prema 3,9%) zbog čega je studija prekinuta, iako je planirano uključivanje oko 4000 pacijenta. Ovo značajno utiče na statističku snagu studije, a time i na validnost zaključaka. [205]

U SPACE (Stent-supported percutaneous Angioplasty of the Carotid artery versus Endarterectomy) studiji uključeno je 1200 simptomatskih pacijenta u 35 centara u Švajcarskoj, Austriji i Nemačkoj. Rezultati su publikovani 2006.[205] Kao i kod EVA-3S, rezultali su favorizovali hirurško lečenje kao metodu izbora. Ova studija je, takođe statistički slaba za donošenje definitivnih zaključaka, jer je kao i prethodne prekinuta ranije, ali zbog nedostatka finansijskih sredstava. Iako je embolijska protekcija preporučena, ona je upotrebljena samo kod manjeg broja pacijenata. [205]

U ICSS (International Carotid Stenting Study) studiju je randomizovano 1713 simptomatskih pacijenata (855 za KAS i 858 za KAE). U periodu od randomizacije i praćenja od 120 dana bilo je 4% MU sa invaliditetom ili smrtnosti u KAS grupi, prema 3,2% u KAE grupi. Incidencija MU, smrtnosti ili IM bila je 8,5% u KAS grupi, u poređenju sa 5,2% u KAE grupi ( $p=0.006$ ). Studija je pokazala da KAE treba da ostane tretman izbora za pacijente bez povišenog hirurškog rizika. [205,206]

CREST (Carotid Revascularisation Endarterectomy vs. Stenting Trial) [103] studija, poslednja među studijama su poredile KAS i KAE, publikovana je Jula 2010. U studiju je uključeno 2502 simptomatska i asimptomatska pacijenta koji su randomizovani u KAS grupu (1262 pacijenta) i KAE grupu (1240 pacijenata). Ono što karakteriše CREST studiju su najbolji do sada publikovani rezultati među randomizovanim kontrolisanim studijama za endovaskularni i hirurški tretman karotidne bolesti. Autori smatraju da je ovo posledica rigorozne sertifikacije istraživača u studiji kao i napretka endovaskularne tehnologije. Primarni neželjeni događaj koji je praćen i analiziran bio je skup koji čine bilo koji MU, IM ili smrt tokom periproceduralnog perioda, kao i ipsilateralni MU tokom 4 godine nakon randomizacije. KAS je u 96,1% slučajeva urađen uz embolijsku protekciju. [103] Tokom postproceduralnog perioda (30 dana od procedure) incidencija primarnog neželjenog događaja bila je 5,2% u KAS grupi i 4,5% u KAE grupi, bez statistički značajne razlike ( $p=0,38$ ), iako se učestalost pojedinačnih događaja razlikovala između grupa. Nakon postproceduralnog perioda, tokom praćenja do 30 meseci od procedure, nema značajne razlike između grupa u ipsilateralnom MU (CAS 2,0%, CEA 2,4%,  $p=0,85$ ). Procenjena incidencija primarnog neželjenog događaja nakon 4 godine se ne razlikuje između grupa (CAS 7,2%, CEA 6,8%).[103]

Analiza sekundarnih ciljeva nije pokazala modifikaciju efekta tretmana kada su u pitanju simptomatski status i pol. Pokazana je veća efikasnost KAS u osoba mlađih od 70 godina, dok je

KAE efikasnija u starijih pacijenata. Povećani rizik od KAS u starijih pacijenata verovatno je povezan sa izraženijom aterosklerozom luka aorte, većom vulnerabilnošću plaka, tortuozičnošću i izraženim kalcifikatima na krvnim sudovima. Kada se posmatra samo grupa asimptomatskih pacijenata, incidenca MU i smrti nakon KAS bila je 2,5%, a nakon KAE 1,4%, što je niže nego u prethodno publikovanim studijama. Incidencija MU tokom procedure veća je u KAS grupi, dok je incidencija IM veća u KAE grupi. Autori navode i određena ograničenja studije. Jedno od njih je svakako sertifikacija, koja za posledicu ima da se rezultati najverovatnije mogu primeniti samo na slično kvalifikovane operatore, dok upotreba samo jedne vrste stenting sistema limitira primenu rezultata na druge sisteme. Takođe studija nije uključivala granu medikamentne terapije, što sprečava generalizaciju rezultata.

## **VIII. Preporuke za tretman pacijenata sa restenozom karotidne arterije posle karotidne EAT ili stentinga**

### **Stepen preporuke IIa**

1. U simptomatskih pacijenata sa restenozom karotidne arterije koja je posledica intimalne hiperplazije ili ateroskleroze preporučeno je KAS ili operativno lečenje u smislu ponovne KAE ili interpozicije grafta (Nivo dokaza C)
2. U pacijenata kod kojih se ultrazvučno, CT ili MR angiografijom dijagnostikuje brzo napredovanje restenoze koja prethodi da će dovesti do okluzije krvnog suda preporučena je ponovna KAE ili KAS. (Nivo dokaza C)

### **Stepen preporuke IIb**

1. U asimptomatskih pacijenata sa restenozom karotidne arterije koja je posledica intimalne hiperplazije ili ateroskleroze u obzir dolazi KAS ili operativno lečenje u smislu ponovne KAE ili interpozicije grafta. (Nivo dokaza C)

### **Stepen preporuke III: štetno**

1. KAS ili ponovnu KAE ne bi trebalo raditi u asimptomatskih pacijenata sa restenozom karotidne arterije koja je manja od 70% i stabilna je tokom dužeg vremena. (Nivo dokaza C)

## **Klinička i anatomska trajnost karotidne endarterektomije i karotidnog stentinga**

U velikim randomizovanim studijama stopa ipsilateralnog MU 30 dana posle intervencije je oko 1-2% godišnje u simptomatskih pacijenata (ECST, NASCET) i oko 0.5%-0.8% godišnje u asimptomatskih pacijenata (ACAS, ACST). Rezultati EVA-3S studije [207] su pokazali da je godišnja stopa ipsilateralnog MU posle 30 dana niža od 1% i za KAE i KAS. Takođe u SPACE studiji [105], uz isključenje događaja tokom intervencije prikazana godišnja stopa ipsilateralnog MU je oko 1% za obe procedure.

Sam mehanizam restenoze posle KAE je povezan sa vremenom koje je prošlo od operacije. Rane restenoze (do dve godine) su najčešće posledica intimalne hiperplazije, dok restenoze nastale posle ovog intervala su najčešće posledica progresije aterosklerotske bolesti. Incidenca restenoze posle KAE iznosi 5-7% i predstavlja trimodalni fenomen.

Prvi, koji ne predstavlja stvarnu restenozu već nekompletnu ili nedovoljnu KAE obično dijagnostikovano prvim postoperativnim ultrazvukom. Imajući u vidu da se kvalitet KAE poboljšao tokom vremena, ovaj fenomen se javlja u manje od 1% slučajeva. Drugi fenomen se javlja u periodu od 18 meseci (najčešće 6 meseci) posle operacije i izazvan je intimalnom hiperplazijom i najčešće dovodi do manjeg procenta restenoze i retko zahteva ponovnu intervenciju. Treća forma restenoze se javlja posle 5 godina od operacije i nastaje kao posledica razvoja aterosklerotske bolesti na mestu endarterektomije, kao i u distalnom i proksimalnom delu krvnog suda.

Iako postoje mnoge studije koje su poredile udaljene rezultate KAE i KAS, rezultate je teško porediti uzimajući u obzir da je u nekim endovaskularnim serijama rađena dilatacija karotidne arterije sa ili bez stenta. U CAVATAS studiji [208] stent je korišćen u samo 22% pacijenata a posle jednogodišnjeg praćenja ultrazvučno, restenoza (70%-90%) je pronađena u 4% endarterektomisanih pacijenata i 14% endovaskularno lečenih pacijenata ( $p < 0.001$ ). Ipak u SAPPHIRE studiji sve karotidne arterije su stentirane a posle jednogodišnjeg praćenja u 4.2% (4/96) hirurških pacijenata je pronađena restenoza  $>70\%$  naspram 0.8% (1/122) endovaskularnih ( $p = 0.17$ ). Nešto veća incidenca restenoza ( $\geq 70\%$ ) u endovaskularno lečenih pacijenata je pronađena u SPACE studiji; 10.7% naspram 4.6% pacijenata koji su lečeni KAE ( $p = 0.0009$ ) posle jedne godine.

U pacijenata sa restenozom posle KAE, KAS predstavlja alternativnu ponovnoj endarterektomiji u asimptomatskih pacijenata sa restenozom  $>80\%$  i simptomatskih  $>50\%$ . Ipak, u pacijenata sa kontralateralnom okluzijom, povećan je rizik povezan sa KAS, zbog nemogućnosti korišćenja šanta i nepostojanja kolateralnog krvotoka koji bi obezbedio dovoljan protok prilikom postavljanja cerebralne protekcije.

## **IX. Preporuke za evaluaciju karotidnih arterija pre kardiohirurške operacije**

### **Stepen preporuke IIa**

1. CDS skrining karotidnih arterija je preporučen pre elektivne kardiohirurške operacije u pacijenata starijih od 65 godina, kod onih sa "left main" koronarnom i perifernom arterijskom bolešću, pušača, kao i onih koji su preležali MU ili TIA, ili imaju šum nad karotidnim arterijama. (Nivo dokaza C).
2. Karotidna revaskularizacija u vidu KAE ili KAS sa embolijskom protekcijom pre ili zajedno sa kardiohirurškom intervencijom, se preporučuje u pacijenata sa stenozom karotidnih arterija

>80%, koji su u poslednjih 6 meseci imali simptome cerebralne cirkulacije (retinalni ili hemisferični simptomi cerebralne ishemije). (Nivo dokaza C).

### **Stepen preporuke IIb**

1. U pacijenata sa asimptomatskom karotidnom stenozom (čak i visoko stepena stenoza), bezbednost i efikasnost karotidne revaskularizacije pre ili zajedno sa revaskularizacijom miokarda nije potvrđena. (Nivo dokaza C).

### **Redukcija neurološkog rizika u pacijenata sa karotidnom bolešću koji su indikovani za aorto-koronarnu bypass**

Pacijenti koji se planiraju za aorto-koronarni bypass (ACB) sa simptomatskom ili asimptomatskom stenozom karotidnih arterija se nalaze u grupi pacijenata sa povećanim rizikom od MU u poređenju sa pacijentima bez karotidne bolesti, ali ne postoje dokazi koji sugerišu benefit takve intervencije u pacijenata sa asimptomatskom karotidnom stenozom. [209] U jednom broju studija, simultana ACB i KAE je povezana sa manjim rizikom od IM, MU i smrti, nego etapna hirurgija. Međutim, ova strategija nije potvrđena u prospektivnim studijama. Druge studije sugerišu da je simultana operacija udružena sa povećanim rizikom od MU i smrti, u poređenju sa samostalnim ACB. [210,211]

KAS se nameća kao logična alternativa, ali ovaj vid intervencije zahteva postproceduralnu antitrombocitnu terapiju, koja povećava rizik od krvarenja tokom hirurške revaskularizacije miokarda. Sa druge strane, odlaganje antitrombocitne terapije povećeva rizik od tromboze stenta i MU. Drugi vid strategije podrazumeva KAS neposredno pre ACB i intravensku upotrebu heparina između dve procedure. Međutim, ovaj pristup i strategija revaskularizacije nisu evaluisani na najbolji način. [210-216] U nerandomizovanu kohortnu studiju Timaran i sar. [217] su uključili 27084 pacijenata u kojih je urađena hirurška revaskularizacija miokarda i karotidna revaskularizacija (KAS ili KAE). Manji broj neželjnih događaja, kao i niža postoperativna incidence MU su primećeni u grupi pacijenata kod kojih je urađena KAS sa ACB, nego u grupi pacijenata sa simultanom ACB i KAE, iako je intrahospitalni mortalitet u obe grupe pacijenata bio sličan (5.2% naspram 5.4%). Pacijenti koji su podvrgnuti simultanoj operaciji karotidnih arterija i revaskularizaciji miokarda su imali 62% veći rizik od postoperativnog MU, nego pacijenti u kojih je urađen KAS i ACB. Međutim, da li je karotidna angioplastika bezbednija i efikasnija od karotidne endarterektomije u grupi pacijenata indikovanih za ACB, ostaje da se pokaže u randomizovanim prospektivnim studijama.



## **Neaterosklerotsko oboljenje karotidnih arterija**

Za razliku od aterosklerotskog, neaterosklerotsko oboljenje karotidnih arterija je relativno retko. Najznačajnija obolejnja koja spadaju u ovu grupu se fibromuskularna displazija (FMD) i disekcija karotidnih arterija.

## **Fibromuskularna displazija**

### **X. Preporuke za lečenje pacijenata sa FMD ekstrakranijalnog dela karotidnih arterija**

#### **Stepen preporuke IIa**

1. Godišnja neinvazivna dijagnostika karotidnih arterija se preporučuje za pacijente sa FMD, kako bi se procenile promene u proširenosti i težini oboljenja. Pregledni se mogu vršiti ređe, ukoliko dođe do stabilnosti. (Nivo dokaza C)
2. Upotreba antiagregacione terapije može biti korisna kod pacijenata sa FMD u prevenciji tromboembolizma, ali izbor doze i oblik leka nije poznat. (Nivo dokaza C).
3. Karotidna angioplastika sa ili bez plasiranja stenta je razumna u simptomatskih pacijenata čiji su simptomi povezani sa FMD ipsilateralne karotidne arterije, ali podaci koji se odnose na ove metode nisu dostupni. (Nivo dokaza C).

#### **Stepen preporuke III: bez benefita**

1. Revaskularizacija se ne preporučuje u asimptomatskih pacijenata sa FMD karotidnih arterija, bez obzira na težinu stenozе. (Nivo dokaza C).

FMD je neaterosklerotsko, neinflamatorno oboljenje krvnih sudova, koje karakterišu ili fokalne stenozе krvnog suda ili multiple konstrikcije kao posledica zadebljanja sloja arterijskog zida. Identifikovan je veliki broj histopatoloških subtipova [218] ali je najčešća fibroplazija medije krvnog suda, koja izaziva multiple fokalne stenozе krvnog suda. Iako može da zahvati bilo koji deo cervikalnih arteija, najčešće je lokalizovana na ACI. Incidenca FMD je niska; najčešće se javlja kod žena srednjeg životnog doba, koje mogu biti sa ili bez simptoma. Kliničke manifestacije zavise od lokalizacije i proširenosti promena i opisane su: MU, TIA, disekcija i aneurizme karotidnih arterija, Hornerov sindrom, pareze kranijalnih nerava i subarahoidalno krvarenje. [218-221] Tretman FMD karotidnih arterija zavisi od toga da li pacijenti imaju cerebralnu simptomatologiju. Antiagregaciona terapija i povremeno praćenje proširenosti i napredovanja promena se generalno preporučuje čak i kod asimptomatskih lezija. Hirurška ili endovaskularna revaskularizacija se pokazala kao efikasna u uklanjanju tegoba.

## **Disekcija karotidnih arterija**

### **XI. Preporuke za tretman pacijenata sa disekcijom karotidnih arterija**

#### **Stepen preporuke I**

1. Kontrastna CTA, MRA i klasična arteriografija se koriste metode za dijagnozu disekcije cervikalnih krvnih sudova. (Nivo dokaza C).

#### **Stepen preporuke IIa**

2. Antitrombocitna terapija sa antikoagulantom terapijom (heparin, ili heparin male molekulske težine, ili varfarin) ili antiagregacionom terapijom (aspirin, klopidogrel ili kombinacija dipiridamola produženog oslobađanja sa aspirinom) u trajanju od najmanje 3 do 6 meseci se preporučuje kod svih pacijenata sa disekcijom karotidnih krvnih sudova, koja je udružena sa MU ili TIA. (Nivo dokaza B). [222-225]

#### **Stepen preporuke IIb**

1. Karotidna angioplastika i plasiranje stenta se preporučuje kada se simptomi ne povlače na antitrombocitnu terapiju, nakon akutne disekcije karotidnih arterija (Nivo dokaza C).

2. Bezbednost i efikasnost farmakoterapije, u vidu beta-blokatora, ACE inhibitora, Ca-antagonista u održavanju krvnog pritiska u referentnim vrednostima, kako bi se smanjio njegov uticaj na arterijski zid, nije dobro utvrđena. (Nivo dokaza C)

Disekcije karotidnih i vertebralnih arterija su retka stanja, ali mogu biti uzrok dramatičnih neuroloških simptoma na bazi cerebralne ishemije. Minimalna trauma kao što je hiperfleksija odnosno hiperekstenzija vrata, kašalj, duvanje nosa mogu dovesti do pojave disekcije. [226] Na godišnjem nivou, spontana disekcija karotidnih arterija se javlja u 2.5 do 3 slučaja od 100.000 i sa 2% učestvuje u pojavi ishemijskog MU. U mlađih pacijenata disekcija karotidnih arterija može biti uzrok MU u 10% do čak 15% slučajeva. [226] Tipična klinička prezentacija disekcije cervikalnih arterija je bol u vratu ili glavobolja, udružen sa Hornerovim sindromom. Nakon ovih upozoravajućih simptoma, ishemijski atak se javlja u 50 do 95% slučajeva disekcije karotidnih arterija. Dijagnostika disekcija cervikalnih arterija obuhvata klinički pregled i neinvazivno ispitivanje endokranijuma, a zatim i ispitivanje cervikalnih arterije, CDS-om odnosno MRA i CTA pregled u slučajevima kada je mesto disekcije iznad ramusa mandibule. Tretmen ovih lezija je najčešće konzervativan, i uključuje antikoagulantnu terapiju heparinom, a zatim i varfarinom sa dobrom prognozom. [227-229] Nakon incijalne antikoagulante terapije tokom akutne faze, antiagregaciona terapija se može primenjivati posle stabilizacije simptoma, iako ne postoje jasne odrednice kada je pravo vreme za prelazak sa jednog na drugi modalitet lečenja, odnosno koji od antitrombocitnih lekova je superiorniji od drugih. Hirurško i endovaskularno lečenje je rezervisano za pacijente sa perzistentnim ili ponovnim simptomima, refraktornim na antikoagulantnu terapiju. Hirurško lečenje podrazumeva reparaciju karotidne arterije i resekciju sa intepozicijom grafta. [230-231] Angioplastika sa implantacijom stenta je efikasna u malom broju slučajeva, i udružena je sa komplikacijama. [232-240]

Literatura:

1. Robinson RW, Demirel M, LeBeau RJ. Natural history of cerebral thrombosis: 9–19 years follow-up. *J Chronic Dis* 1968;21:221
2. Bogousslavsky J, Van MG, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1, 000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988; 19:1083–1092.
3. Foulkes MA, Wolf PA, Price TR. et al. The Stroke Data Bank: design, methods, and baseline characteristics. *Stroke* 1988;19:547–554.
4. Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, et al. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 2000;342:1693–1700.
5. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, Rankin RN, Clagett GP, Hachinski VC, Sackett DL, Thorpe KE, Meldrum HE, Spence JD. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *NEJM* 1998;339:1415–1425.
6. The European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. *Lancet* 1995;345:209-212.
7. Moore WS, Barnett HJ, Beebe HG, et al. Guidelines for carotid endarterectomy. A multidisciplinary consensus statement from the ad hoc committee. *Stroke* 1995;26:188–201
8. Setacci C, Cremonesi A. SPACE and EVA-3s Trials: The need of standards for carotid stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33:48-49
9. Prevalence of disabilities and associated health conditions among adults– United States, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2001;50:120–5.
10. Atanacković-Marković Z, Bjegović V. i sar.: Opterećenje bolestima i povredama u Srbiji, Sažetak. Beograd, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2003
11. Babić S, Faktori rizika i incidenca aterosklerotske bolesti kod pacijenata mladih od 50 godina. Magistarska teza, Beograd 2009.
12. Howard G, Baker WH, Chambless LE, et al. Asymptomatic Carotid  $\square$  Atherosclerosis Study Investigators. An approach for the use of Doppler ultrasound as a screening tool for hemodynamically significant stenosis (despite heterogeneity of Doppler performance): a multicenter experience. *Stroke.* 1996;27:1951–7.
13. Kuntz KM, Polak JF, Whittemore AD, et al. Duplex ultrasound criteria for the identification of carotid stenosis should be laboratory specific. *Stroke.* 1997;28:597– 602.
14. Alexandrov AV. Ultrasound and angiography in the selection of patients for carotid endarterectomy. *CurrCardiol Rep.* 2003;5:141–7.
15. Mattos MA, Hodgson KJ, Faught WE, et al. Carotid endarterectomy without angiography: is color-flow duplex scanning sufficient? *Surgery.* 1994;116:776 – 82
16. Utter GH, Hollingworth W, Hallam DK, et al. Sixteen-slice CT angiography in patients with suspected blunt carotid and vertebral artery injuries. *J Am Coll Surg.* 2006;203:838–48.
17. Nederkoorn PJ, van der Graaf Y, Hunink MG. Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review. *Stroke.* 2003;34:1324 –32.
18. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, et al. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis–Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology.*

- 2003;229:340–6.
19. Comerota AJ, Salles-Cunha SX, Daoud Y, et al. Gender differences in blood velocities across carotid stenoses. *J Vasc Surg.* 2004;40:939–44.
  20. Chi YW, White CJ, Woods TC, et al. Ultrasound velocity criteria for carotid in-stent restenosis. *Catheter CardiovascInterv.* 2007;69:349–54.
  21. Sitzer M, Rose G, Furst G, et al. Characteristics and clinical value of an intravenous echo-enhancement agent in evaluation of high-grade internal carotid stenosis. *J Neuroimaging.* 1997;7Suppl 1:S22–5.
  22. Biasi GM, Froio A, Diethrich EB, et al. Carotid plaque echolucency increases the risk of stroke in carotid stenting: the Imaging in Carotid Angioplasty and Risk of Stroke (ICAROS) study. *Circulation.* 2004; 110:756 – 62.
  23. Long A, Lepoutre A, Corbillon E, et al. Critical review of non- or minimally invasive methods (duplex ultrasonography, MR- and CT-angiography) for evaluating stenosis of the proximal internal carotid artery. *Eur J VascEndovasc Surg.* 2002;24:43–52.
  24. Wutke R, Lang W, Fellner C, et al. High-resolution, contrast-enhanced magnetic resonance angiography with elliptical centric k-space ordering of supra-aortic arteries compared with selective X-ray angiography. *Stroke.* 2002;33:1522–9.
  25. Alvarez-Linera J, Benito-Leon J, Escribano J, et al. Prospective evaluation of carotid artery stenosis: elliptic centric contrast-enhanced MR angiography and spiral CT angiography compared with digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24:1012–9.
  26. Yucel EK, Anderson CM, Edelman RR, et al. AHA scientific statement: magnetic resonance angiography: update on applications for extracranial arteries. *Circulation.* 1999;100:2284–301.
  27. Yuan C, Mitsumori LM, Ferguson MS, et al. In vivo accuracy of multispectral magnetic resonance imaging for identifying lipid-rich necrotic cores and intraplaque hemorrhage in advanced human carotid plaques. *Circulation.* 2001;104:2051–6.
  28. Belsky M, Gaitini D, Goldsher D, et al. Color-coded duplex ultrasound compared to CT angiography for detection and quantification of carotid artery stenosis. *Eur J Ultrasound.* 2000;12:49 – 60.
  29. Gronholdt ML. B-mode ultrasound and spiral CT for the assessment of carotid atherosclerosis. *Neuroimaging Clin N Am.* 2002;12:421–35.
  30. Josephson SA, Bryant SO, Mak HK, et al. Evaluation of carotid stenosis using CT angiography in the initial evaluation of stroke and TIA. *Neurology.* 2004;63:457–60.
  31. Eisenberg RL, Bank WO, Hedgcock MW. Neurologic complications of angiography in patients with critical stenosis of the carotid artery. *Neurology.* 1980;30:892–5.
  32. Earnest F, Forbes G, Sandok BA, et al. Complications of cerebral angiography: prospective assessment of risk. *AJR Am J Roentgenol.* 1984;142:247–53.
  33. Leonardi M, Cenni P, Simonetti L et al:Retrospective study of complications arising during cerebral and spinal diagnostic angiography from 1998 to 2003.*IntNeuroradiol.*2005;11:213-21.
  34. Pickett CA, Jackson JL, Hemann BA, et al. Carotid bruits as a prognostic indicator of cardiovascular death and myocardial infarction: a meta-analysis. *Lancet.* 2008;371:1587–94.
  35. Zhu CZ, Norris JW. Role of carotid stenosis in ischemic stroke. *Stroke.* 1990;21:1131– 4.
  36. Ratchford EV, Jin Z, Tullio MR, et al. Carotid bruit for detection of hemodynamically significant carotid stenosis: the Northern Manhattan Study. *Neurol Res.* 2009;31:748–52.
  37. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/ American Stroke Association Stroke Council:

- cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke*. 2006;37:1583–633.
38. Bates ER, Babb JD, Casey DE Jr, et al. ACCF/SCAI/SVMB/ SIR/ASITN 2007 clinical expert consensus document on carotid stenting: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents (ACCF/SCAI/SVMB/ SIR/ASITN Clinical Expert Consensus Document Committee on Carotid Stenting). *J Am CollCardiol*. 2007;49:126–70.
  39. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Investigators. Clinical alert: benefit of carotid endarterectomy for patients with high-grade stenosis of the internal carotid artery. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Stroke and Trauma Division. *Stroke*. 1991;22:816–7.
  40. 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. *Stroke*. 2006; 37:577– 617.
  41. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke*. 2003;34:2741– 8.
  42. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033– 41.
  43. Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, et al. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke*. 2004;35:776 – 85.
  44. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335:765–74.
  45. Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, et al. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease: the United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group. *BMJ*. 1996;313:147.
  46. Meta-analysis of hypertension treatment trials. *Lancet*. 1990;335: 1092– 4.
  47. Neal B, MacMahon S, Chapman N, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2000;356:1955–64.
  48. Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, et al. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol*. 1991;134:250–6.
  49. Howard G, Manolio TA, Burke GL, et al, The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) and Cardiovascular Health Study (CHS) Investigators. Does the association of risk factors and atherosclerosis change with age? An analysis of the combined ARIC and CHS cohorts. *Stroke*.
  50. Wilson PW, Hoeg JM, D'Agostino RB, et al. Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1997;337:516 –22. 1997;28:1693–701.
  51. Psaty BM, Arnold AM, Olson J, et al. Association between levels of blood pressure and measures of subclinical disease multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Hypertens*.

- 2006;19:1110–7.
52. Sutton-Tyrrell K, Alcorn HG, Wolfson SK Jr, et al. Predictors of carotid stenosis in older adults with and without isolated systolic hypertension. *Stroke*. 1993;24:355–61.
  53. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A III, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355: 549–59.
  54. Adams RJ, Albers G, Alberts J et al. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke*. 2008;39:1647–52.
  55. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143–421.
  56. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation*. 2002;106: 2747–57.
  57. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med*. 2001;345:1583–92.
  58. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration. *Lancet*. 1995;346:1647–53.
  59. Kurth T, Everett BM, Buring JE, et al. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women. *Neurology*. 2007;68:556–62.
  60. Sacco RL, Roberts JK, Boden-Albala B, et al. Race-ethnicity and determinants of carotid atherosclerosis in a multiethnic population. The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. 1997;28:929–35.
  61. Sharrett AR, Patsch W, Sorlie PD, et al. Associations of lipoprotein cholesterols, apolipoproteins A-I and B, and triglycerides with carotid atherosclerosis and coronary heart disease. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *ArteriosclerThromb*. 1994;14:1098–104.
  62. Briel M, Studer M, Glass TR, et al. Effects of statins on stroke prevention in patients with and without coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2004;117:596–606.
  63. Amarenco P, Labreuche J, Lavallee P, et al. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke*. 2004;35:2902–9.
  64. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366: 1267–78.
  65. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545–59.
  66. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560–72.
  67. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685–96.
  68. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med*. 1991;151:1141–7.
  69. Karapanayiotides T, Piechowski-Jozwiak B, van Melle G, et al. Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus. *Neurology*. 2004;62:1558–62.

70. Smith NL, Barzilay JI, Shaffer D, et al. Fasting and 2-hour postchallenge serum glucose measures and risk of incident cardiovascular events in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2002;162: 209–16.
71. Haffner SM, Agostino RD Jr, Saad MF, et al. Carotid artery atherosclerosis in type-2 diabetic and nondiabetic subjects with and without symptomatic coronary artery disease (The Insulin Resistance Atherosclerosis Study). *Am J Cardiol.* 2000;85:1395–400.
72. Nathan DM, Lachin J, Cleary P, et al. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2003;348:2294–303.
73. Laakso M. Benefits of strict glucose and blood pressure control in type 2 diabetes: lessons from the UK Prospective Diabetes Study. *Circulation.* 1999;99:461–2.
74. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324: 71– 86.
75. Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, et al. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med.* 1995;332:286–91.
76. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet.* 1996;348:1329–39.
77. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364:331–7.
78. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2001;345:1444–51.
79. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, et al. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2007;6:115–24.
80. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 1994;154:1449–57.
81. Woessner R, Grauer M, Bianchi O, et al. Treatment with anticoagulants in cerebral events (TRACE). *ThrombHaemost.* 2004;91:690–3.
82. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1998;279:1265–72.
83. Cote R, Battista RN, Abrahamowicz M, et al. The Asymptomatic Cervical Bruit Study Group. Lack of effect of aspirin in asymptomatic patients with carotid bruits and substantial carotid narrowing. *Ann Intern Med.* 1995;123:649–55.
84. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA.* 1995;273:1421– 8.
85. Hobson RW, Weiss DG, Fields WS, et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: the Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med.* 1993;328:221–7.
86. Goldstein LB, Adams R, Becker K, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation.* 2001;103: 163– 82.
87. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med.* 2006;354:1706–17.
88. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and

- acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci.* 1996;143:1–13.
89. Alberts MJ, Bergman DL, Molner E, et al. Antiplatelet effect of aspirin in patients with cerebrovascular disease. *Stroke.* 2004;35:175–8.
  90. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, et al. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA.* 1988;259:1025–9.
  91. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ.* 1989;298:789–94.
  92. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA.* 1993;269:232–6.
  93. Robbins AS, Manson JE, Lee IM, et al. Cigarette smoking and stroke in a cohort of U.S. male physicians. *Ann Intern Med.* 1994;120:458–62.
  94. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, et al. Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA.* 1995;274:155–60.
  95. Rohr J, Kittner S, Feaser B, et al. Traditional risk factors and ischemic stroke in young adults: the Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Arch Neurol.* 1996;53:603–7.
  96. Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O'Leary DH, et al. Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study. *Neurology.* 1994;44:1046–50.
  97. Dobs AS, Nieto FJ, Szklo M, et al. Risk factors for popliteal and carotid wall thicknesses in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol.* 1999;150:1055–67.
  98. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Thickening of the carotid wall: a marker for atherosclerosis in the elderly? *Stroke.* 1996;27:224–31.
  99. Howard G, Wagenknecht LE, Cai J, et al. Cigarette smoking and other risk factors for silent cerebral infarction in the general population. *Stroke.* 1998;29:913–7.
  100. Tell GS, Rutan GH, Kronmal RA, et al. Correlates of blood pressure in community-dwelling older adults: the Cardiovascular Health Study: Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Hypertension.* 1994;23:59–67.
  101. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet.* 1998;351:1379–87.
  102. Rothwell PM, Slattery J, Warlow CP. A systematic review of the risks of stroke and death due to endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Stroke.* 1996;27:260–5.
  103. Brott TG, Hobson RW, Howard G, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2010;363:11–23.
  104. Gray WA, Hopkins LN, Yadav S, et al. Protected carotid stenting in high-surgical-risk patients: the ARChER results. *J Vasc Surg.* 2006;44: 258–68.
  105. Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, et al. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol.* 2008;7:893–902.
  106. Chiam PT, Roubin GS, Panagopoulos G, et al. One-year clinical outcomes, midterm survival, and predictors of mortality after carotid stenting in elderly patients. *Circulation.* 2009;119:2343–8.
  107. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, et al. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;358: 1572–9.
  108. 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.
  109. Yadav JS, Sneed D, Ouriel K, et al. Durability of carotid stenting for the prevention of stroke: 3-



- year follow-up of the SAPHIRE trial and the US Carotid Feasibility. *Circulation*. 2005;112:416. Abstract.
110. Gray WA, Yadav JS, Verta P, et al. The CAPTURE registry: results of carotid stenting with embolic protection in the post approval setting. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;69:341–8.
  111. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet*. 2004;363:915–24.
  112. Roubin GS, New G, Iyer SS, et al. Immediate and late clinical outcomes of carotid artery stenting in patients with symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis: a 5-year prospective analysis. *Circulation*. 2001;103:532–7.
  113. White CJ, Iyer SS, Hopkins LN, et al. Carotid stenting with distal protection in high surgical risk patients: the BEACH trial 30 day results. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;67:503–12.
  114. Barnett HJ. Carotid endarterectomy. *Lancet*. 2004;363:1486–7.
  115. Rothwell PM, Warlow CP, on behalf of the European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Low risk of ischemic stroke in patients with reduced internal carotid artery lumen diameter distal to severe symptomatic carotid stenosis: cerebral protection due to low poststenotic flow? *Stroke*. 2000;31:622–30.
  116. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet*. 2003;361:107–16.
  117. Goldstein LB, Hasselblad V, Matchar DB, et al. Comparison and meta-analysis of randomized trials of endarterectomy for symptomatic carotid artery stenosis. *Neurology*. 1995;45:1965–70.
  118. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, et al. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. *JAMA*. 1991;266:3289–94.
  119. The Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study Group. Study design for randomized prospective trial of carotid endarterectomy for asymptomatic atherosclerosis. *Stroke*. 1989;20:844–9.
  120. Moore WS, Vescera CL, Robertson JT, et al. Selection process for surgeons in the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *Stroke*. 1991;22:1353–7.
  121. Clinical advisory: carotid endarterectomy for patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. *Stroke*. 1994;25:2523–4.
  122. Moore WS, Young B, Baker WH, et al. The ACAS Investigators. Surgical results: a justification of the surgeon selection process for the ACAS trial. *J Vasc Surg*. 1996;23:323–8.
  123. Halliday AW, Thomas D, Mansfield A. Steering Committee. The Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST). Rationale and design. *Eur J Vasc Surg*. 1994;8:703–10.
  124. Rothwell PM, Goldstein LB. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: asymptomatic carotid surgery trial. *Stroke*. 2004;35: 2425–7.
  125. Bond R, Rerkasem K, Rothwell PM. Routine or selective carotid artery shunting for carotid endarterectomy (and different methods of monitoring in selective shunting). [Systematic Review] *Cochrane Stroke Group Cochrane Database of Systematic Reviews*. 1, 2006.
  126. Bond R, Warlow CP, Naylor AR, Rothwell PM. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Variation in surgical and anaesthetic technique and associations with operative risk in the European carotid surgery trial: implications for trials of ancillary techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;23:117-126.
  127. AbuRahma AF, Khan JH, Robinson PA et al. Prospective randomized trial of carotid endarterectomy with primary closure and patch angioplasty with saphenous vein, jugular vein,

- and polytetrafluoroethylene: perioperative (30 day) results. *J Vasc Surg* 1996;24:998-1007.
128. De Vleeschauwer P, Wirthle W, Holler L, Krause E, Horsch S. Is venous patch grafting after carotid endarterectomy able to reduce the rate of restenosis? Prospective randomized pilot study with stratification. *Acta Chirurgica Belgica* 1987;87:242-246.
  129. Eikelboom BC, Ackerstaff RGA, Hoeneveld H, et al. Benefits of carotid patching: a randomized study. *J Vasc Surg* 1988;7:240-247.
  130. Katz D, Snyder SO, Gandhi RH et al. Long-term follow up for recurrent stenosis: a prospective randomized study of expanded polytetrafluoroethylene patch angioplasty versus primary closure after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 1994;19:198-205.
  131. Lord RSA, Raj TB, Sary DL, et al. Comparison of saphenous vein patch, polytetrafluoroethylene patch, and direct arteriotomy closure after carotid endarterectomy. Part I: Perioperative results. *J Vasc Surg* 1989;9:521-529.
  132. Myers SI, Valentine RJ, Chervu A, et al. Saphenous vein patch versus primary closure for carotid endarterectomy: Long term assesment of a randomized prospective study. *J Vasc Surg* 1994;19:15-22.
  133. Ranaboldo CJ, Barros D'Sa ABB for the Joint Vascular Research Group. Randomized controlled trial of patch angioplasty for carotid endarterectomy. *Br J Surg* 1993;80:1528-1530.
  134. Mannheim D, Weller B, Vahadim E, Karmeli R. Carotid endarterectomy with a polyurethane patch versus primary closure: a prospective randomized study. *J Vasc Surg* 2005;41:403-408.
  135. Ballotta E, Da Giau G, Saladini M et al. Carotid endarterectomy with patch closure versus carotid eversion endarterectomy and reimplantation: a prospective randomized study. *Surgery* 1999;125:271-279.
  136. Ballotta E, Renon L, Da Giau G, et al. A prospective randomized study on bilateral carotid endarterectomy: patching versus eversion. Clinical outcome and restenosis. *Ann Surg* 2000;232:119-125.
  137. Balzer K. Eversion versus conventional carotid endarterectomy. In: Horsch S, Ktenidis K editor(s). Perioperative monitoring in carotid surgery. Darmstadt Steinkopff Springer, 1998:159-165.
  138. Cao P, Giordano G, De Rango Pand collaborators of the EVEREST Study Group. A randomized study on eversion versus standard carotid endarterectomy: study design and preliminary results: the EVEREST trial. *J Vasc Surg* 1998;27:595-605.
  139. Radak Dj, Popović A, Radičević S, Nešković A, Bojić M. : Immediate reoperation for perioperative stroke after 2250 endarterectomies: Difference between intraoperative and early postoperative stroke, *J. Vasc. Surg*, 1999; 30(2): 245-251.
  140. Radak Dj, Radević B, Sternić N, et al. Single centre expirience on eversion versus standard carotid endarterectomy – a prospective non-randomized study, *Cardiovascular Surgery*, 2000, 8(6), 422-427.
  141. Radak Dj, Ilijevski N, Nenezić D et al. Temporal trends in eversion carotid endarterectomy for carotid endarterectomy carotid atherosclerosis : Single-Center Experience with 5. 0034 Patients. *Vascular*, Vol 15, No 4. pp 1-7, 2007.
  142. Maksimović M, Hristina D, Vlajinac, Dj. Radak et al. Association of socioeconomic status measured by education and risk factors for carotid atherosclerosis : Cross-sectional Study. *Croat Med J*. 2008; 49: 824-831.

143. Radak Dj, Davidovic L, Vukobratov V, et al. Carotid artery aneurysms: Serbian multicentric study, *Ann. Vasc. Surg.* . 2007; 21(1): 23-29.
144. Cao, PG, De Rango, P, Zannetti, S, et al. Eversion versus conventional carotid endarterectomy for preventing stroke. [Systematic Review] *Cochrane Stroke Group Cochrane Database of Systematic Reviews*. 1, 2006.
145. Nazarian SM, Yenokyan G, Thompson RE, et al. Statistical modeling of the volume-outcome effect for carotid endarterectomy for 10 years of a statewide database. *J Vasc Surg.* 2008;48:343–50.
146. Deen HG. Surgeon volume and carotid endarterectomy. *J Am Coll Surg.* 2003;196:826–7.
147. Dorafshar AH, Reil TD, Moore WS, et al. Cost analysis of carotid endarterectomy: is age a factor? *Ann Vasc Surg.* 2004;18:729–35.
148. Kadkhodayan Y, Moran CJ, Derdeyn CP, et al. Carotid angioplasty and stent placement for restenosis after endarterectomy. *Neuroradiology.* 2007;49:357–64.
149. Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, et al. 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.
150. Kazmers A, Perkins AJ, Huber TS, et al. Carotid surgery in octogenarians in Veterans Affairs medical centers. *J Surg Res.* 1999;81:87–90
151. Wennberg DE, Lucas FL, Birkmeyer JD, et al. Variation in carotid endarterectomy mortality in the Medicare population: trial hospitals, volume, and patient characteristics. *JAMA.* 1998;279:1278–81.
152. Debing E, Van den Brande P. Carotid endarterectomy in the elderly: are the patient characteristics, the early outcome, and the predictors the same as those in younger patients? *Surg Neurol.* 2007;67:467–71.
153. Hellings WE, Pasterkamp G, Verhoeven BA, et al. Gender-associated differences in plaque phenotype of patients undergoing carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2007;45:289–96.
154. Debing E, Von Kemp K, Van den Brande P. Gender differences in cardiovascular risk factors in a carotid endarterectomy population. *Int Angiol.* 2006;25:18–25.
155. Alamowitch S, Eliasziw M, Barnett HJ. The risk and benefit of endarterectomy in women with symptomatic internal carotid artery disease. *Stroke.* 2005;36:27–31.
156. Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW, et al. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: surgical results in 1415 patients. *Stroke.* 1999;30:1751–8.
157. Mattos MA, Sumner DS, Bohannon WT, et al. Carotid endarterectomy in women: challenging the results from ACAS and NASCET. *Ann Surg.* 2001;234:438 – 45.
158. Killeen SD, Andrews EJ, Redmond HP, et al. Provider volume and outcomes for abdominal aortic aneurysm repair, carotid endarterectomy, and lower extremity revascularization procedures. *J Vasc Surg.* 2007; 45:615–26.
159. Gupta AK, Purkayastha S, Unnikrishnan M, et al. Hyperperfusion syndrome after supraaortic vessel interventions and bypass surgery. *J Neuroradiol.* 2005;32:352–8.
160. vanMook WN, Rennenberg RJ, Schurink GW, et al. Cerebral hyperperfusion syndrome. *Lancet Neurol.* 2005;4:877–88.
161. Maroulis J, Karkanavatos A, Papakostas K, et al. Cranial nerve dysfunction following carotid endarterectomy. *Int Angiol.* 2000;19:237–41.
162. Sternbach Y, Illig KA, Zhang R, et al. Hemodynamic benefits of regional anesthesia for carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2002;35: 333–9.

163. Cywinski JB, Koch CG, Krajewski LP, et al. Increased risk associated with combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass graft surgery: a propensity-matched comparison with isolated coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2006;20:796 – 802.
164. Stoner MC, Abbott WM, Wong DR, et al. Defining the high-risk patient for carotid endarterectomy: an analysis of the prospective National Surgical Quality Improvement Program database. *J Vasc Surg.* 2006; 43:285–95.
165. Debing E, Van den Brande P. Does the type, number or combinations of traditional cardiovascular risk factors affect early outcome after carotid endarterectomy? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006;31:622–6.
166. Sidawy AN, Aidinian G, Johnson ON III, et al. Effect of chronic renal insufficiency on outcomes of carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2008;48:1423–30.
167. Kashyap VS, Moore WS, Quinones-Baldrich WJ. Carotid artery repair for radiation-associated atherosclerosis is a safe and durable procedure. *J Vasc Surg.* 1999;29:90–6.
168. Harrod-Kim P, Kadkhodayan Y, Derdeyn CP, et al. Outcomes of carotid angioplasty and stenting for radiation-associated stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26:1781– 8.
169. Favre JP, Nourissat A, Duprey A, et al. Endovascular treatment for carotid artery stenosis after neck irradiation. *J Vasc Surg.* 2008;48: 852– 8.
170. The Canadian Cooperative Study Group. A randomized trial of aspirin and sulfipyrazone in threatened stroke. *N Engl J Med.* 1978;299:53–9.
171. Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB, et al. ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. *Lancet.* 1999;353:2179–84.
172. Engelter S, Lyrer P. Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art. No. : CD001458. DOI: 10. 1002/14651858. CD001458.
173. Payne DA, Jones CI, Hayes PD, et al. Beneficial effects of clopidogrel combined with aspirin in reducing cerebral emboli in patients undergoing carotid endarterectomy. *Circulation.* 2004;109:1476-1481.
174. Palareti G, Legnani C. Warfarin withdrawal. Pharmacokinetic-pharmacodynamic considerations. *Clin Pharmacokinet.* 1996;30:300-313.
175. McGirt MJ, Perler BA, Brooke BS, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors reduce the risk of perioperative stroke and mortality after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2005;42:829-836.
176. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT et al. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg* 2004;39:967-976.
177. Schouten O, Kertai MD, Bax JJ, et al. Safety of perioperative statin use in high-risk patients undergoing major vascular surgery. *Am J Cardiol* 2005;95:658-660.
178. Perler B. The effect of statin medications on perioperative and long term outcomes following carotid endarterectomy or stenting. *Semin Vasc Surg* 2007;20:252-258.
179. Chaturvedi S, Yadav JS. The role of antiplatelet therapy in carotid stenting for ischemic stroke prevention. *Stroke* 2006;37:1572-1577.
180. McPhee JT, Hill JS, Ciocca RG, et al. Carotid endarterectomy was performed with lower stroke and death rates than carotid artery stenting in the United States in 2003 and 2004. *J Vasc Surg.*

2007;46:1112–8.

181. Cayne NS, Faries PL, Trocciola SM, Saltzberg SS, Dayal RD, Clair D, Rockman CB, Jacobowitz GR, Maldonado T, Adelman MA, Lamperello P, Riles TS, Kent KC. Carotid angioplasty and stent-induced bradycardia and hypotension: Impact of prophylactic atropine administration and prior carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2005;41:956-961.
182. Pappadà G, Beghi E, Marina R, Agostoni E, Cesana C, Legnani F, Parolin M, Petri D, Sganzerla EP. Hemodynamic instability after extracranial carotid stenting. *Acta Neurochir (Wien)* 2006;148:639-645.2
183. Lin PH, Zhou W, Koungias P, El Sayed HF, Barshes NR, Huynh TT. Factors associated with hypotension and bradycardia after carotid angioplasty and stenting. *J Vasc Surg* 2007;46:846-854.
184. Mlekusch W, Schillinger M, Sabeti S, Nachtmann T, Lang W, Ahmadi R, Minar E. Hypotension and bradycardia after elective carotid stenting: frequency and risk factors. *J Endovasc Ther* 2003;10:851-861.
185. Illig KA, Zhang R, Tanski W, et al. Is the rationale for carotid angioplasty and stenting in patients excluded from NASCET/ACAS or eligible for ARChER justified? *J Vasc Surg*. 2003;37:575–81.
186. 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.
187. Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;CD000515.
188. Back MR. Commentary. Protected carotid stenting in high-surgical-risk patients: the ARChER results. *PerspectVascSurgEndovascTher*. 2006;18:349–51.
189. Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for vertebral artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;CD000516.
190. Gray WA. Endovascular treatment of extra-cranial carotid artery bifurcation disease. *Minerva Cardioangiol*. 2005;53:69–77.
191. Protack CD, Bakken AM, Saad WA, et al. Radiation arteritis: a contraindication to carotid stenting? *J Vasc Surg*. 2007;45:110–7.
192. Kitta Y, Obata JE, Takano H, et al. Echolucent carotid plaques predict in-stent restenosis after bare metal stenting in native coronary arteries. *Atherosclerosis*. 2008;197:177–82.
193. Geary GG. The vascular therapist. *Heart Lung Circ*. 2007;16:193–9.
194. Maleux G, Demaerel P, Verbeken E, et al. Cerebral ischemia after filter-protected carotid artery stenting is common and cannot be predicted by the presence of substantial amount of debris captured by the filter device. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27:1830–3.
195. Ohki T, Veith FJ. Critical analysis of distal protection devices. *SeminVasc Surg*. 2003;16:317–25.
196. Grube E, Colombo A, Hauptmann E, et al. Initial multicenter experience with a novel distal protection filter during carotid artery stent implantation. *Catheter CardiovascInterv*. 2003;58:139–46.
197. Sievert H, Rabe K. Role of distal protection during carotid stenting. *J IntervCardiol*. 2002;15:499–504.
198. Kwon BJ, Han MH, Kang HS, et al. Protection filter-related events in extracranial carotid artery

- stenting: a single-center experience. *J Endovasc Ther.* 2006;13:711–22.
199. Cardaioli P, Giordan M, Panfili M, et al. Complication with an embolic protection device during carotid angioplasty. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2004;62:234 – 6.
  200. Tedesco MM, Lee JT, Dalman RL, et al. Postprocedural microembolic events following carotid surgery and carotid angioplasty and stenting. *J Vasc Surg.* 2007;46:244–50.
  201. Iyer V, de Donato G, Deloose K, Peeters P, Castriota F, Cremonesi A, Setacci C, Bosiers M. The type of embolic protection does not influence the outcome in carotid artery stenting. *J Vasc Surg* 2007;46:251-256.
  202. Carotid revascularization using endarterectomy or stenting systems (CARESS): phase I clinical trial. *J Endovasc Ther.* 2003;10:1021–30.
  203. Carotid Revascularization Using Endarterectomy or Stenting Systems (CaRESS) phase I clinical trial: 1-year results. *J Vasc Surg.* 2005;42: 213–9.
  204. SAPPHERE Investigators (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy). Protected Carotid-Artery Stenting versus Endarterectomy in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2004;351:1493-1501.
  205. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med.* 2006;355:1660 –71.
  206. International Carotid Stenting Study investigators. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375(9719): 985-997.
  207. Mas JL, Trinquart L, Leys D, et al. Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol.* 2008;7:885–92.
  208. CAVATAS investigators. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomized trial. *Lancet* 2001;357:1729-37.
  209. Naylor AR, Cuffe RL, Rothwell PM, et al. A systematic review of outcomes following staged and synchronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003;25:380–9.
  210. Kresowik TF, Bratzler DW, Kresowik RA et al. Multistate improvement in process and outcomes of carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2004;39: 372– 80.
  211. Dubinsky RM, Lai SM. Mortality from combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass surgery in the US. *Neurology.* 2007;68: 195–7.
  212. Brener B, Hermans H, Eisenbud D, et al. The management of patients requiring coronary bypass and carotid endarterectomy. In: Moore WS, editor. *Surgery for Cerebrovascular Disease.* 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1996:278–9.
  213. Ricotta JJ, Wall LP, Blackstone E. The influence of concurrent carotid endarterectomy on coronary bypass: a case-controlled study. *J Vasc Surg.* 2005;41:397– 401.
  214. Byrne J, Darling RC III, Roddy SP, et al. Combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass grafting in patients with asymptomatic high-grade stenoses: an analysis of 758 procedures. *J Vasc Surg.* 2006;44:67–72.
  215. Kougias P, Kappa JR, Sewell DH, et al. Simultaneous carotid endarterectomy and coronary artery bypass grafting: results in specific patient groups. *Ann Vasc Surg.* 2007;21:408 –14.
  216. Van der Heyden J, Suttorp MJ, Bal ET, et al. Staged carotid angioplasty and stenting followed by cardiac surgery in patients with severe asymptomatic carotid artery stenosis: early and long-

- term results. *Circulation*. 2007;116:2036 – 42.
217. Timaran CH, Rosero EB, Smith ST, et al. Trends and outcomes of concurrent carotid revascularization and coronary bypass. *J Vasc Surg*. 2008;48:355– 60.
  218. Slovut DP, Olin JW. Fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med*. 2004;350: 1862–71.
  219. Olin JW. Recognizing and managing fibromuscular dysplasia. *Cleve Clin J Med*. 2007;74:273–82.
  220. Zhou W, Bush RL, Lin PL, et al. Fibromuscular dysplasia of the carotid artery. *J Am Coll Surg*. 2005;200:807.
  221. Dayes LA, Gardiner N. The neurological implications of fibromuscular dysplasia. *Mt Sinai J Med*. 2005;72:418–20.
  222. Metso TM, Metso AJ, Helenius J, et al. Prognosis and safety of anticoagulation in intracranial artery dissections in adults. *Stroke*. 2007;38: 1837– 42.
  223. Engelter ST, Brandt T, Debette S, et al, for the Cervical Artery Dissection in Ischemic Stroke Patients (CADISP) Study Group. Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. *Stroke*. 2007;38:2605–11.
  224. Menon R, Kerry S, Norris JW, Markus HS. Treatment of cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *J NeurolNeurosurg Psychiatry*. 2008;79:1122–7.
  225. Georgiadis D, Arnold M, von Buedingen HC, et al. Aspirin vs anticoagulation in carotid artery dissection: a study of 298 patients. *Neurology*. 2009;72:1810 –5.
  226. Dziewas R, Konrad C, Drager B, et al. Cervical artery dissection— clinical features, risk factors, therapy and outcome in 126 patients. *J Neurol*. 2003;250:1179 – 84.
  227. Cohen JE, Gomori JM, Umansky F. Endovascular management of symptomatic vertebral artery dissection achieved using stent angioplasty and emboli protection device. *Neurol Res*. 2003;25:418–22.
  228. Shah Q, Messe SR. Cervicocranial arterial dissection. *Curr Treat Options Neurol*. 2007;9:55–62.
  229. Turowski B, Hanggi D, Siebler M. Intracranial bilateral vertebral artery dissection during anticoagulation after cerebral venous and sinus thrombosis (CSVT). *Acta Neurochir (Wien)*. 2007;149:793–7.
  230. Muller BT, Luther B, Hort W, et al. Surgical treatment of 50 carotid dissections: indications and results. *J Vasc Surg*. 2000;31:980–8.
  231. Chiche L, Bahnini A, Koskas F, et al. Occlusive fibromuscular disease of arteries supplying the brain: results of surgical treatment. *Ann Vasc Surg*. 1997;11:496–504.
  232. Edgell RC, Abou-Chebl A, Yadav JS. Endovascular management of spontaneous carotid artery dissection. *J Vasc Surg*. 2005;42:854–60.
  233. Sbarigia E, Battocchio C, Panico MA, et al. Endovascular management of acute carotid artery dissection with a waxing and waning neurological deficit. *J Endovasc Ther*. 2003;10:45–8.
  234. Malek AM, Higashida RT, Phatouros CC, et al. Endovascular management of extracranial carotid artery dissection achieved using stent angioplasty. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21:1280–92.
  235. Hong MK, Satler LF, Gallino R, et al. Intravascular stenting as a definitive treatment of spontaneous carotid artery dissection. *Am J Cardiol*. 1997;79:538.
  236. Liu AY, Paulsen RD, Marcellus ML, et al. Long-term outcomes after carotid stent placement treatment of carotid artery dissection. *Neurosurgery*. 1999;45:1368–73.
  237. Anzuini A, Briguori C, Roubin GS, et al. Emergency stenting to treat neurological complications occurring after carotid endarterectomy. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:2074–9.

238. Bejjani GK, Monsein LH, Laird JR, et al. Treatment of symptomatic cervical carotid dissections with endovascular stents. *Neurosurgery*. 1999;44:755–60.
239. Albuquerque FC, Han PP, Spetzler RF, et al. Carotid dissection: technical factors affecting endovascular therapy. *Can J Neurol Sci*. 2002;29:54–60.
240. Kadkhodayan Y, Jeck DT, Moran CJ, et al. Angioplasty and stenting in carotid dissection with or without associated pseudoaneurysm. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26:2328–35.

U izradi vodiča su pomogli: Prof dr Jovo Kolar, Mr sci med dr Sandra Radak, Doc Dr Slobodan Cvetković, Prof dr Dragan Sagić, Mr sci med dr Slobodan Tanasković, Doc dr Ilijas Činara, Mr sci med dr Dario Jocić, Ass. Dr Nikola Ilić, Mr sci med dr Predrag Gajin, Dr Vuk Sotirović, Dr Igor Končar, Mr sci med dr Predrag Matic, Dr sci med dr Anka Mitrašinović, Doc dr Dr Miroslav Marković, Doc dr Vladan Popović, Mr sci med dr Igor Banzić, Doc dr Petar Popov, Doc dr Goran Vučurević na čemu im se srdačno zahvaljujemo.