

Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе

Министарство здравља Републике Србије

**НАЦИОНАЛНИ ВОДИЧ
ДОБРЕ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ
ЗА ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ И ЛЕЧЕЊЕ
ОБОЉЕЊА КАРОТИДНИХ АРТЕРИЈА**

Национални водич добре клиничке праксе за дијагностиковање и лечење обољења каротидних артерија

Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе

Министарство здравља Републике Србије

Агенција за акредитацију здравствених установа Србије

Издавач: Агенција за акредитацију здравствених установа Србије

Уредник: Проф. др Горан Милашиновић, председник Републичке стручне комисије за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе

Лектор: Марија Радовић

Техничка припрема и штампа: Агенција Формат Београд

Тираж: 1000 комада

Радна група за израду водича

Руководилац:

Проф. др Борђе Радак, дописни члан САНУ

Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње“ Београд, Медицински факултет Београд

Секретар:

Др сц. мед. др Срђан Бабић

Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње“ Београд

Чланови радне групе:

Проф. др Лазар Давидовић

Институт за кардиоваскуларне болести КЦС Београд, Клиника за васкуларну и ендоваскуларну хирургију, Медицински факултет Београд

Доц. др Ненад Илијевски

Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње“ Београд, Медицински факултет Београд

Проф. др Живан Максимовић

Институт за кардиоваскуларне болести КЦС Београд, Клиника за васкуларну и ендоваскуларну хирургију, Медицински факултет Београд

Доц. др Драгослав Ненезић

Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње“, Београд, Медицински факултет Београд

Доц. др Душан Костић

Институт за кардиоваскуларне болести КЦС Београд, Клиника за васкуларну и ендоваскуларну хирургију, Медицински факултет Београд

Доц. др Предраг Стевановић

Клинички центар „Др Драгиша Мишовић“ Београд, Медицински факултет Београд

Др Татјана Воскресенски

Специјална болница за психијатријске болести „Др Славољуб Бакаловић“, Вршац

У изради водича су помогли: Проф. др Јово Колар, Мр сц. мед. др Сандра Радак, Доц. др Слободан Цветковић, Проф. др Драган Сагић, Мр сц. мед. др Слободан Танасковић, Доц. др Илијас Чинара, Мр сц. мед. др Дарио Јоцић, Асс. др Никола Илић, Мр сц. мед. др Предраг Гајин, Др Вук Сотировић, Др Игор Кончар, Мр сц. мед. др Предраг Матић, Др сц. мед. др Анка Митрашиновић, Доц. др Мирослав Марковић, Доц. др Владан Поповић, Мр сц. мед. др Игор Банзић, Доц. др Петар Попов, Доц. др Горан Вучуревић на чему им се срдечно захваљујемо.

Рецензенти:

Проф. др Јово Колар

Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње“

Доц. др Петар Оташевић

Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње“

Асс. др мед. сц. Драган Ј. Милић

Клинички Центар Ниш, Клиника за васкуларну хирургију, члан Републичке стручне комисије за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе

КЛАСИФИКАЦИЈА ПРЕПОРУКА

Свака препорука дата у водичу степенована је римским бројевима (I, IIa, IIb, III) у зависности од тога који ниво доказа је послужио за класификацију.

Ниво доказа

A Докази из мета-анализа мултицентричних, добро дизајнираних контролисаних студија. Рандомизирани студије са ниским лажно позитивним и ниским лажно негативним грешкама (висока поузданост студија).

B Докази из најмање једне, добро дизајниране експерименталне студије. Рандомизирани студије са високо лажно позитивним и/или негативним грешкама (ниска поузданост студије). Евиденција добијена на основу бар једног теста покушаја и грешке.

Ц Консензус експерата

Степен препоруке

I– Постоје докази да је одређена процедура или терапија употребљива или корисна.

II– Стања где су мишљења и докази супротстављени.

IIa– Процена ставова/доказа је у корист употребљивости.

IIb– Има веома мало документоване евиденције о овој препоруци.

III– Постоје докази и опште мишљење да дата препорука није применљива, а у неким случајевима би могла бити и штетна.

√ Препорука заснована на клиничком искуству групе која је сачинила водич

Садржај

I. Увод

II. Епидемиологија

III. Дијагностика

Препоруке за дуплекс-ултрасонографију за процену асимптоматских пацијената

Дијагностичке препоруке за пацијенте са симптоматском каротидном болести

IV. Медикаментна терапија каротидне болести

Препоруке за лечење хипертензије

Препоруке за лечење хиперлипидемија

Препоруке за лечење diabetes mellitus-a

Препоруке за употребу антиромбоцитне терапије у пацијената са каротидном болешћу
у којих се не планира реваскуларизација

Препоруке за престанак пушења

V. Препоруке за реваскуларизацију мозга

VI. Периоперативне препоруке за пацијенте у којих се планира каротидна
ендарктеректомија

VII. Препоруке за пацијенте у којих се планира ендоваскуларна процедура на каротидним
артеријама са имлантацијом стента

VIII. Препоруке за третман пацијената са рестенозом каротидне артерије

IX. Препоруке за евалуацију каротидних артерија пре кардиохируршке операције

X. Препоруке за лечење пацијената са фибромускуларном дисплазијом екстракранијалног
дела каротидних артерија

XI. Препоруке за третман пацијената са дисекцијом каротидних артерија

Литература

I. Увод

Каротидна болест се најчешће манифестује као атеросклеротична стеноза каротидне артерије, која може довести до исхемичког можданог удара са смртношћу од 10%–30% [1]. Пацијенти који су преживели мождани удар (МУ) су под високим годишњим ризиком од поновних исхемичних догађаја [2–4]. Пораст броја пацијената старије животне доби доприноси већој учесталости онеспособљавајућих неуролошких дефицита, а скоро 80% ових неуролошких дефицита могу настати без упозорења [2–4]. Ефикасност каротидне ендартеректомије (КАЕ) у пацијената са стенозом каротидне бифуркације показала је своје место у превенцији МУ [5–8].

II. Епидемиологија

МУ представља трећи узрок смртност у развијеним земљама, одмах после болести срца и малигних болести, и представља важан узрок дуготрајне инвалидности. [9] Популационе студије МУ су углавном регионалне, тако да резултати не могу бити генерализовани због различитих географских варијација. Подаци у Србији показују да је од укупног броја смртних исхода у 2003. години МУ био први узрок смрти код жена (12,44% мушкараца и чак 18,38% жена), а 2002. године први узрок смрти у хоспиталним условима. [10] Такође, у првој декади двадесетог века је примећен значајан тренд пораста броја пацијената са каротидном болешћу, поготово међу пацијентима који су млађи од 50 година, што се може описати значајном присутношћу фактора ризика међу популацијом у Србији. [11]

III. Дијагностика

Дуплекс ултрасонографија каротидних артерија

Дуплекс ултрасонографија представља методу којом се може вршити преглед магистралних крвних судова врата уз мерење брзина протока крви кроз њих. Дуплекс сонографија комбинује димензијални приказ крвног суда са анализом протока крви применом Доплеровог принципа. Сама метода не мери директно дијаметар крвног суда, већ брзина проток крви кроз крвни суд служи као индикатор степена стенозе. Ултрасонографско испитивање каротидних артерија представља неинвазивну, поуздану, прецизну и релативно јефтину методу. [12–15] Сензитивност и специфичност методе при детекцији стенозе каротидних артерија >70% је 85%–90%, у поређењу са конвенционалном артериографијом. [16, 17] Развијено је неколико схема уз помоћ којих се процењује степен стенозе каротидних артерија. Поређењем највеће брзине протока крви кроз унутрашњу каротидну артерију (АСИ) и највеће брзине протока кроз заједничку каротидну артерију (АСС) добија се најбољи ангиографски приказ степена стенозе.

Ултрасонографски се најчешће дефинишу две категорије степена стенозе каротидних артерија: прва; стеноза од 50% до 69% која означава преломну тачку од које брзине протока крви убрзано расту изнад нормале; друга представља степен стенозе од 70% до

99% и означава тежи степен стенозе, до саме оклузије лумена. Степен стенозе од 50% до 69% је удружен са сонографски видљивим атеросклеротским плаком и максималном брзином протока крви од 125 цм/с до 230 цм/с. [18] Додатни критеријуми укључују однос брзина крви између *АСИ* и *АСС* од 2 до 4, као и енд-дијастолни притисак у *АСИ* од 40 цм/с до 100 цм/с. Стеноза већа од 70% је удружена са брзинама већим од 230 цм/с. Међутим, преклапање брзина протока крви и различита процена степена стенозе, изискују употребу других дијагностичких метода, ради прецизне процене. Процена степена стенозе каротидних артерија је отежана у случају изразите елонгације крвних судова, високо позиционирне каротидне рачве, гојазности или екстензивне калцификације зида крвног суда. Веће брзине протока крви се могу детектовати у пацијената женског пола, у случају контралатералне оклузије каротидне артерије [19] и присуства стента у каротидној артерији. [20]

Ултрасонографски је некада тешко издиференцирати субоклузију од оклузије каротидне артерије, иако је ово разликовање од круцијалног клиничког значаја па се у овим случајевима може апликовати сонографско контрастно средство. [21] Поред техничких фактора, искуство и различита тумачење извођача у значајној мери утичу на прецизност и квалитет ултрасонографског прегледа. Такође, ултразвучно се може одредити морфологија атеросклеротског плака што утиче на доношење одлука о интервенцији. [22]

МР ангиографија

МР ангиографија обезбеђује снимке крвних судова врата у високој резолуцији. Поред артефакта и других ограничења, МРА представља неинвазивну методу која приказује прецизне анатомске односе лука аорте, супраортичних и интракранијалних грана [23] и може се користити у постављању плана реваскуларизације. У поређењу са конвенционалном ангиографијом, сензитивност методе је 97%–100%, а специфичности 82%–96%. [24–26] Једна од мана МРА је прецењивање степена стенозе и немогућност разликовања субоклузије од оклузије крвног суда. Контраиндикована је у пацијената са клаустофобијом, екстремо гојазних и уколико имају имплантиран пејсмејкер или дефибрилатор. Као и ултрасонографија, МРА омогућава морфолошко испитивање атеросклеротског плака. [27]

КТ ангиографија

КТ ангиографија обезбеђује снимање лука аорте, цервикалних и интракранијалних крвних судова у високој резолуцији. [28, 29] За разлику од ултрасонографије и МР ангиографије, КТА омогућава реконструкцију тортуозних крвних судова, као и директно снимање артеријског лумена и процену степена стенозе. КТ ангиографија се показала као повољнија метода у односу на класичну ангиографију када је у питању евалуација пацијената који имају екстрацеребралну каротидну болест. Сензитивност методе је 100%, а специфичност 63%. Негативна предиктивна вредност КТА при процени степена стенозе каротидне артерије < 70% је 100%. [30] Потреба за релативном великом количином

контрастног средства, ограничава употребу КТА у пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом. Отежано интерпретација резултата јавља се у случају присуства масивних калцификата артеријског зида, металних зубних импланта или хируршких клипсева у пределу врата. Као и током КТА и МРА, разликовање субоклузије до оклузије крвног суда може бити проблематично. Такође, гојазност, слаба сарадња пацијента и оператора, као и покрети током снимања у великој мери утичу на прецизност методе.

Класична артериографија

Увођењем у дијагностичку праксу КТА и МРА, класична артериографија губи примат при дијагностици каротидне болести иако је раније представљала златни стандард. Такође, оно што разликује класичну артериографију од неинвазивних метода је њена цена и удружене компликације. Једна од компликација од које се највише страхује је МУ, која се јавља код мање од 1% пацијената, чак и кад преглед спроводе искусни дијагностичари. [31–33] У редовној клиничкој пракси, класична артериографија није неопходна при евалуацији највећег броја пацијената са каротидном болешћу, али се користи при ендоваскуларној реваскуларизацији. Такође, метода је погодна код екстремно гојазних пацијената или када се добијени резултати неинвазивних метода разликују или ове методе нису доступне.

Избор дијагностичке методе у пацијената са каротидном болешћу

Због своје доступности и релативно мале цене, дуплекс ултрасонографија се користи при скринингу пацијената са средњим ризиком од болести. Уколико се овом методом не детектује значајна каротидна болест код симптоматских болесника, или када су резултати неодређени, неопходна су даља испитивања (МРА или КТА), која су у стању да визуализују проксималније и дисталне сегменте артерија, као и анатомске варијације крвних судова. Обрнуто, пацијенти под високим ризиком могу се примарно дијагностиковати КТА-ом и МРА, пре свега због боље визуализације интраторакалних и других сегмента артерија који су иначе недоступни ултрасонографском испитивању. Штавише, ултрасонографија може преценити степен стенозе у пацијената са контралатералном оклузијом АСІ. Такође, током селекције асимптоматских пацијената за каротидну реваскуларизацију, препоручује се потврда ултразвучних резултата, неком другом дијагностичком методом (КТА, МРА, класична артериографија). Пацијенти који нису погодни за МРА, због присуства пејсмејкера или других импланта, препоручује се КТА, док се МРА препоручује у случају постојања екстензивних интраваскуларних калцификата.

Препоруке за дуплекс-ултрасонографију за процену асимптоматских пацијената

Степен препоруке I

1. Код асимптоматских пацијената у којих се зна или сумња на постојање каротидне стенозе, препоручена је дуплекс-ултрасонографија као почетни дијагностички тест за откривање хемодинамске значајности. (Ниво доказа Ц)

Степен препоруке IIa

1. Дуплекс-ултрасонографија је препоручена у асимптоматских пацијената са систолним шумом над каротидном артеријом. (Ниво доказа Ц)

2. У пацијената са стенозом каротидне артерије >50% препоручене су годишње дуплекс-ултрасонографске контроле ради процене да ли је дошло до напредовања или регресије болести, као и одговор на терапијске мере. У случају успостављања стабилности, могући су дужи интервали или престанак праћења. (Ниво доказа Ц)

Степен препоруке IIb

1. У асимптоматских пацијената са периферном артеријском, коронарном и анеуризматском болести, потребно је урадити дуплекс-ултрасонографски преглед чак и код пацијената са одсуством шума над каротидном артеријом. (Ниво доказа Ц)

2. Асимптоматским пацијентима за које не постоје подаци постојања атеросклеротске болести, а имају два или више фактора ризика: хипертензију, хиперлипотеинемiju, пушење, позитивну породичну анамнезу атеросклеротске болести у рођака првог степена млађих од 60 година и породичну анамнезу исхемијског МУ, требало би урадити дуплекс-ултрасонографски преглед. (Ниво доказа Ц)

Степен препоруке III: без користи

1. Рутинска каротидна дуплекс-ултрасонографија није препоручена у асимптоматских пацијената који немају клиничке манифестације или факторе ризика за атеросклеротску болест. (Ниво доказа Ц)

2. Рутинска каротидна дуплекс-ултрасонографија није препоручена у пацијената са неуролошким или психијатријским обољењима која нису повезана са фокалном možданом исхемијом: тумори мозга, фамилијарна или дегенеративна обољења мозга или моторних неурона, инфективна или запаљенска стања која захватају мозак, психијатријски поремећаји или епилепсија. (Ниво доказа Ц)

Иако постоје докази из рандомизованих студија да асимптоматски пацијенти са хемодинамски значајном стенозом каротидне артерије имају корист од терапијских процедура, ниједан скрининг програм са циљем идентификације болесника са асимптоматском каротидном болести није показао смањење ризика од МУ. Због тога не постоји консензус по коме би пацијенти требали бити подвргнути скрининг тестовима за детекцију стенозе каротидне артерије. Чујан систолни шум над каротидним артеријама

чешће представља знак системске атеросклерозе него хемодинамски значајне каротидне стенозе. [34] У до сад највећој скрининг студији асимптоматских пацијената показано је да је преваленца каротидне стенозе >35% код пацијената без шума била 6,6%, а код пацијената са каротидном стенозом >75% је била 1,2%. [35] Ипак, сензитивност откривања каротидног шума и позитивна предиктивна вредност хемодинамски значајне стенозе је релативно ниска, и у асимптоматских пацијената са високим ризиком би требало урадити ултразвучно испитивање без обзира на постојање шума над каротидном артеријом. [36]

Препоруке АНА/АSА (American Heart Association/ American Stroke Association) водича за примарну превенцију МУ су противне скринингу опште популације за дијагнозу асимптоматске каротидне стенозе због недостатка економичности, потенцијалног негативног утицаја на лажно позитивне и лажно негативне резултате у општој популацији, као и мале апсолутне користи од интервенције. [37] Такође, препоруке American Society of Neuroimaging су против скрининга опште популације, али уз препоруку скрининг особа старијих од 65 година које имају више од три фактора ризика за кардиоваскуларне болести. [37] По водичу ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN (Clinical Expert Consensus Panel on Carotid Stenting), препоручен је скрининг пацијената са шумом над каротидном артеријом који су потенцијални кандидати за каротидну и/или миокардну реваскуларизацију. [38]

Дијагностичке препоруке за пацијенте са симптоматском каротидном болешћу

Степен препоруке I

1. Пацијентима са неуролошким исхемијским сметњама типа транзиторних ретиналних или хемисферних неуролошких симптома се препоручују неинвазивне дијагностичке технике. (Ниво доказа Ц)
2. У пацијената са фокалним неуролошким симптомима се препоручује дуплекс-ултрасонографски преглед. (Ниво доказа Ц)
3. МРА или КТА је препоручена у пацијената са акутним фокалним неуролошким симптомима код којих се ултразвучни преглед не може урадити или је неконклузиван. (Ниво доказа Ц)
4. Уколико обољење екстракранијалних и/или интракранијалних крвних судова није довољно значајно да би било узрок исхемијске болести мозга, препоручен је ултразвук срца због могуће кардиоемболизације. (Ниво доказа Ц)

Степен препоруке Па

1. Уколико није откривен екстракранијални узрок настанка исхемијских неуролошких симптома, препоручује се КТА, МРА или конвенционална артериографија за дијагностиковања интракранијалног узрока симптома. (Ниво доказа Ц)
2. Ако је налаз неинвазивних дијагностичких метода неконклузиван, препоручују се додатне дијагностичке методе. Уколико је пацијент кандидат за реваскуларизацију, МРА и КТА су корисне методе у случају да је ултразвучни преглед сумњив или неодређен. (Ниво доказа Ц)
3. Уколико се у пацијента планира интервенција на каротидној артерији због високостепене стенозе дијагностиковане ултразвучним прегледом, МРА, КТА или конвенционална артериографија се могу користити као допунске методе за процену степена стенозе, као и за откривања интракранијалних или интратроракалних лезија које су недоступне ултразвучном прегледу. (Ниво доказа Ц)
4. У случају да су неинвазивне дијагностичке процедуре контраиндиковане, неизводљиве или када су добијени резултати неконклузивни, у пацијента са ретиналним или фокалним неуролошким симптомима, индикована је конвенционална артериографија. (Ниво доказа Ц)
5. МРА без контрастног средства је препоручена у пацијената са симптоматском каротидном болешћу и бубрежном инсуфицијенцијом или израженим калцификацијама на циљном крвном суду. (Ниво доказа Ц)
6. КТА је препоручена у пацијената са суспектном значајном каротидном болешћу, уколико МРА није погодна због клаустрофобије, присуства пејсмејкера или различитих металних имплантата. (Ниво доказа Ц)

Степен препоруке Пб

1. У пацијената са неспецифичним неуролошким симптомима који могу бити последица исхемије препоручен је дуплекс-ултрасонографски преглед. (Ниво доказа Ц)
2. Уколико се ултразвучно, МРА-ом или КТА-ом у пацијената са фокалним и ретиналним неуролошким симптомима дијагностикује оклузија каротидне артерије, може се размотрити преглед конвенционалном артериографијом ради процене да ли је могуће урадити неку од реваскуларизационих процедура. (Ниво доказа Ц)
3. Конвенционална селективна артериографија је индикована у пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом, како би се смањило излагање контрастним средством. (Ниво доказа Ц)

У највећем броју случајева, ултразвучни, МРА и КТА преглед каротидних артерија је довољан за избор одговарајуће терапијске методе: медикаментне, хируршке или ендоваскуларне. Степен стенозе се дефинише према NASCT критеријумима

ангиографског налаза [39], али се и дефинише по ултразвучном налазу [18], налазу КТА и МРА, са тим да МРА може преценити степен стенозе. Важно је имати на уму да дијаметар стеноза каротидне артерије од 75% означава редукцију у попречном пресеку >90%. У случају различитих резултата неинвазивних дијагностичких процедура, ради доношења коначне дијагнозе може се урадити конвенционална ангиографија. Ипак, ове технике не замењују ултразвучни преглед каротидних артерија као иницијалну дијагностичку методу у пацијента са симптоматском или асимптоматском каротидном болешћу, било да се она користи као једина метода или као додатна метода за процену степена стенозе.

Индикације за ултразвучно испитивања каротидних артерија:

- Шум над каротидним артеријама
- Праћење већ познате стенозе (>20%) код асимптоматских пацијената
- Код пацијената са више фактора ризика за атеросклеротску болест
- Процењивање ризика за МУ у пацијената са коронарном и периферном артеријском болешћу
- Фокални неуролошки догађаји или Amaurosis fugax
- Артеритиси који захватају екстракранијалне каротидне артерије
- Drop attack или синкопа
- Траума врата
- Присуство пулсирајућих тумефакција на врату
- У пацијената са МУ који су индиковани за каротидну реваскуларизацију
- Праћење пацијената после каротидне реваскуларизационе процедуре (први ултразвук 30 дана после интервенције)

Свака од наведених неинвазивних метода има своје предности и недостатке. Имајући у виду да се квалитет инвазивних метода разликује од установе до установе, не може се са сигурношћу рећи која је од ових метода супериорнија у односу на остале. Генерално, поређење налаза добијених различитим неинвазивним техникама, требало би да буде део програма за праћење квалитета дијагностичких метода.

Прецизно одређивање степена стенозе у пацијента са каротидном болешћу је неопходно при доношењу одлука за хируршку или ендоваскуларну процедуру. Снимање аортног лука, проксималног дела цервикалних артерија као и делова артерија дистално од места стенозе, неопходно је пре сваке ендоваскуларне процедуре, ради процене могућности њеног извођења. За разлику од ендоваскуларних интервенција, много мање анатомских

информација је неопходно пре хируршке процедуре због директног приступа каротидној бифуркацији.

IV. Медикаментна терапија каротидне болести

Препоруке за лечење хипертензије (НТА) у пацијената са атеросклеротском болести каротидне артерије

Степен препоруке I

1. Антихипертензивна терапија је препоручена у пацијената са *НТА* и асимптоматском каротидном болести, уз одржавање крвног притиска испод 140/90 mmHg. [40–43] (Ниво доказа А)
2. У пацијената са шећерном болешћу и асимптоматском каротидном болешћу који имају НТА, препоручена је антихипертензивна терапија уз одржавање крвног притиска испод 130/80 mmHg. (Ниво доказа Б)

Степен препоруке II

1. Антихипертензивна терапија је индикована у пацијената са НТА и симптоматском каротидном болешћу, али још није установљена повезаност ризика погоршања моздане исхемије са лечењем НТА (< 140/90 mmHg). (Ниво доказа Ц)

Артеријска хипертензија повећава ризик од МУ, уз снажну повезаност односа крвног притиска и МУ. [44,45] Са сваким повећањем за 10 mmHg, ризик од МУ расте 30% до 45%. [46] С друге стране, антихипертензивна терапија смањује ризик од МУ што је и показано у мета-анализи која је обухватила више од 40 студија и >188 000 пацијената; снижење крвног притиска за 10 mmHg смањивало је ризик од МУ за 33%. [47] Такође, антихипертензивна терапија смањује ризик од поновног МУ за 24%. [41] Узимајући у обзир ове чињенице, антихипертензивна терапија је препоручена у свих пацијената који су имали исхемијски МУ или транзиторни исхемијски напад (ТИА). [111]

Више епидемиолошких студија; ARIC студија [48], Cardiovascular Health студија [49], Framingham Heart студија [50] и MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) [51] пронашле су везу између НТА и ризика за развој каротидне атеросклеротске болести. У SHEP студији (Systolic Hypertension in the Elderly Program) пронађено је да је систолни крвни притисак ≥ 160 mmHg један од најважнијих независних предиктора каротидне стенозе. [52] Такође, у PROGRESS студији (Preventing Strokes by Lowering Blood Pressure in Patients With Cerebral Ischemia) [42] показано је да третман АЦЕ инхибиторима и диуретицима значајно смањује ризик од поновног МУ. Код симптоматских болесника са значајном стенозом каротидне артерије није познато да ли је антихипертензивна терапија корисна или доводи до додатне исхемије због смањења моздане перфузије.

Препоруке за лечење хиперлипидемија у пацијената са атеросклеротском болешћу каротидне артерије

Степен препоруке I

1. Терапија статинима је препоручена свим пацијентима са каротидном атеросклеротском болешћу са циљем смањења липопротеини мале густине (*LDL* холестерола) испод 2,60 mmol/l. [40,53,54] (Ниво доказа Б)

Степен препоруке IIa

1. Терапија статинима је препоручена свим пацијентима са каротидном атеросклеротском болешћу, а који су имали МУ уз препоруку за смањење *LDL* холестерола ≤ 1.80 mmol/l. [53] (Ниво доказа Б)

2. У случају да се статинским терапијом (укључујући и веће дозе и јаче статине) не постигну жељене вредности *LDL* холестерола, у терапију се могу увести разна помоћна средства. (Ниво доказа Б)

3. У пацијената којима је статинска терапија контраиндикована или је не поднесе, препоручена су помоћна средства као што су инхибитори жучне киселине или ниацин. [55–57] (Ниво доказа Б)

У анализи 45 проспективних студија која су укључивале 450 000 испитаника није пронађена повезаност дислипидемија и МУ. [58] Са друге стране, у Women's Health студији је показана јака повезаност укупног и *LDL* холестерола са повећаним ризиком од МУ у особа женског пола старијих од 45 година. [59] Такође, епидемиолошке студије показују чврсту повезаност холестерола и атеросклерозе каротидне артерије одређену мерењем дебљине интимо-медијалног комплекса (ИМК). [60,61] У Framingham Heart студији је показано да је релативни ризик каротидне стенозе >25% око 1.1 за сваку пораст укупног холестерола за 10-mg/dL. [50]. Ипак, терапија статинима значајно смањује ризик од МУ у пацијената са атеросклерозом [62], што је и приказано у неколико мета-анализа. [63,64]. Статинска терапија смањује апсолутни ризик од МУ током 5 година за 2,2% и релативни ризик од свих МУ за 16%. [30]. Иако постоје вишеструки узроци МУ, а само неколико ограничених студија су истраживали ефекте статинске терапије на МУ у пацијената са каротидном болешћу, препоруке доступних података говоре у прилог доброг ефекта статинске терапије.

Препоруке за лечење *diabetes melitusa* (DM) у пацијената са атеросклеротском болести каротидне артерије

Степен препоруке IIa

1. Дијететски режим исхране, физичка активност и антидијабетска терапија је корисна у пацијената са DM и атеросклеротском болести каротидне артерије. Добит, у смислу

превенције МУ интензивном терапијом антидијабетском терапијом и одржавањем хемоглобина А1с није установљен. [65, 66]. (Ниво доказа А)

2. Употреба статинске терапије у дози довољној да смањи LDL холестерол ≤ 1.80 mmol/l је оправдано у болесника са DM и каротидном атеросклеротском болести у циљу превенције исхемијског МУ и осталих исхемијских кардиоваскуларних догађаја. [67]. (Ниво доказа Б)

Ризик од исхемијског МУ у пацијената са DM је повећан 2–5 пута [68,69,70] у поређењу са пацијентима који не болују од шећерне болести. Слично је објављено и у различитим студијама; резултати IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study) студије [71] су показали знатно брже напредовање ИМК у пацијената са DM, док је у EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) студији [72] поред истог налаза као у претходној [71], пронађено да је напредовање атеросклеротских лезија на каротидним артеријама било спорије у пацијената који су лечени инванзивном инсулинском терапијом него у пацијената лечених конвенционално. Са друге стране, резултати United Kingdom Prospective Diabetes studije [73] су показали да интензивна антидиабетска терапија није утицала на смањење ризика од МУ у пацијената са типом 2 DM.

Препоруке за употребу антиромбоцитне терапије код пацијената са каротидном болешћу у којих се не планира реваскуларизација

Степен препоруке I

1. Антиромбоцитна терапија аспирином у дози од 75 mg до 325 mg дневно је препоручена у пацијената са каротидном атеросклеротском болешћу као превенција ИМ и других исхемијских кардиоваскуларних догађаја, али добит ове терапије у превенцији МУ није доказан у асимптоматских пацијената [37, 54, 74] (Ниво доказа А)

2. У пацијената са каротидном атеросклеротском болешћу који су имали МУ или ТИА, препоручена је комбинована терапија: аспирином са дипиридамолом продуженог дејства, а затим антиромбоцитна терапија само са аспирином (75 mg–350 mg), односно терапија само клопидогрелом (75 mg дневно). Овакав вид терапије се препоручује пре него комбинована терапија аспирином и клопидогрелом [54, 75–77] (Ниво доказа Б).

3. У пацијената са каротидном атеросклеротском болешћу антиромбоцитна терапија је препоручена пре него орална антикоагулантна (ОАК) терапија у асимптоматских (Ниво доказа Ц) или симптоматских пацијената [78, 79] (Ниво доказа Б)

Степен препоруке IIa

1. У пацијената са атеросклеротском болешћу каротидних артерија који имају индикацију за употребу антикоагулантне терапије, као што су атријална фибрилација или уграђен механички срчани залистак, индикована је се употреба антагониста витамина К (са

препоруком да INR буде између 2.0 и 3.0), у циљу превенције тромбоемболијских исхемијских догађаја [80] (Ниво доказа Ц)

2. Уколико је у пацијента контраиндикована употреба аспирина због других фактора осим крварења или алергије, препоручује се клопидогрел у дневној дози од 75 mg или тиклопидин (250 mg два пута дневно). (Ниво доказа Ц)

Степен препоруке III: без користи

1. Употреба парентералних антикоагуланаса као што су нефракционисани хепарин или хепарин мале молекуларне масе не препоручује се у пацијената са каротидном болешћу који су развили транзиторну мождану исхемију или акутни исхемијски МУ [81, 82] (Ниво доказа: Б).

2. Употреба клопидогрела у комбинацији са аспирином се не препоручује у периоду од 3 месеца после МУ или ТИА. [77] (Ниво доказа: Б).

Иако у пацијената са ТИА или ранијим МУ антиромбоцитни лекови значајно редукују ризик од МУ у поређењу са плацебом [74], не постоје докази о ефикасности антиромбоцитних лекова у превенцији МУ код пацијената са асимптоматском каротидном болешћу. У ACBS (Asymptomatic cervical bruit study) студији [83] је поређена употреба гастрорезистентног аспирина у дневној дози од 325 mg са плацебом, у асимптоматских пацијената са ултразвучно дијагностикованом каротидном стенозом >50%. Током двогодишњег праћења, годишња стопа смртности узрокована исхемијским или другим догађајима је била 12.3% у плацебо групи и 11% у групи пацијената третираних аспирином ($p=0.61$). Ипак, у неколико великих студија [84–86] је приказано да је годишња стопа МУ била око 2% у групи пацијената третираних само аспирином. Ниједна до сада објављена студија није показала супериорност других антиромбоцитних лекова у односу на аспирин код пацијената са асимптоматском атеросклеротском каротидном болешћу. Такође, неколико рандомизованих студија је поредило употребу аспирина са КАЕ у симптоматских пацијената. Резултати NASCET студије су показали да је 24% пацијената са стенозом каротидне артерије >70% имало МУ у периоду праћења од 18 месеци, односно 22% пацијената са степеном стенозе од 50–69% после 5 година употребе антиромбоцитних лекова (углавном аспирин), а без хируршке реваскуларизације. [39] У WAPCC (Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study) студији је поређена употребу аспирина са варфарином у превенцији МУ, у пацијената са недавним МУ [78]. У подгрупи пацијената са високостепеном стенозом или оклузијом великих артеријских крвних судова није показан беневит од употреба варфарина у односу на аспирин током двогодишњег праћења. Међутим, пацијенти са високостепеном каротидном стенозом који су индиковани за хируршко лечење су искључени из студије, што ограничава примену резултата студије.

Редукција ризика од МУ применом комбинације клопидогрела и аспирина у поређењу са монотерапијом једног од ова два лека, није показана у MATCH (Management of Atherothrombosis With Clopidogrel in High-Risk Patients) и CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) студијама [77, 87]. Међутим, у пацијената са ранијим МУ или ТИА, комбинација аспирина

(25 mg, два пута дневно), са дипиридамолом продуженог ослобађања од 200 mg, се показала као боља у односу на употребу само аспирина у једној дози од 50 mg. [88]

Један од потенцијалних разлога слабог ефекта аспирина и клопидогрела у превенцији МУ је појава резистенције на ове лекове, односно неспособност активне супстанције да на адекватан начин инхибира функцију тромбоцита. Међутим, није дефинисано који од тестова функције тромбоцита треба примењивати, како би се одредила резистенција на аспирин и клопидогрел. У студији у којој је укључено 129 пацијената са дијагнозом МУ, ТИА или каротидне болести, резистенција на аспирин или клопидогрел је примећена у чак 37% случајева. Резистенција на аспирин је била чешћа у пацијената који су узимали дневну дозу од 81 mg, него у пацијената са дневном дозом од 325 mg. Већа стопа резистенције је примећена у пацијената који су узимали гастрорезистентни облик лека [89]. Међутим, није доказано да је појава резистенције на аспирин и клопидогрел повезана са повећаним ризиком од МУ, ни да ли тестирање или терапија резистенције позитивно утиче на исход лечења.

Препоруке за престанак пушења

Степен препоруке I

1. Пацијентима са атеросклеротском болешћу каротидне артерије се саветује да престану са пушењем уз понуду програма за одвикавање од пушења у циљу смањења ризика од атеросклеротске болести и МУ. [90–92]. (Ниво доказа Б)

Пушење повећава релативни ризик од МУ за 25%–50%. [91–95]. Са друге стране престанак пушења води бржем смањењу ризика од појаве МУ. Велике епидемиолошке студије су показале значајну повезаност пушења са ИМК и степена стенозе каротидне артерије. [96–98]. Резултати ARIC студије су показали да је у бивших и садашњих пушача дошло до 50% односно 25% прогресије ИМК у поређењу са непушачима током трогодишњег праћења. [99]. Резултати Framingham Heart студије [50] су показале корелацију између количине попушених цигарета и степена стенозе каротидне артерије. Такође, слични резултати су објављени у Cardiovascular Health студији; степен стенозе каротидне артерије је био већи у садашњих него у бивших пушача, уз значајну повезаност степена стенозе и количине цигарета и година пушачког стажа. [100] Ово говори у прилог чињеници да је дејство пушења реверзибилно и треба да буде подстицај пушачима да прекину са овом лошом навиком.

В. Препоруке за реваскуларизацију мозга

Степен препоруке I

1. Оперативно лечење каротидне стенозе је апсолутно индиковано у симптоматских пацијената са стенозом >70% дијагностиковане неинвазивним методама [5,101] (Ниво доказа А) и у пацијената са стенозом >50% дијагностиковану конвенционалном артериографијом (Ниво доказа Б) [5, 101, 102] са ниским оперативним ризиком и са тим да је предвиђена стопа морталитета и периоперативног МУ <6%.

2. Каротидна ангиопластика (КАС) представља алтернативу КАЕ за симптоматске пацијенте са средњим или ниским ризиком од компликација ендоваскуларног лечења и индикована је у пацијената са каротидном стенозом >70% дијагностиковану неинвазивном методом или са стенозом >50% дијагностикованом конвенционалном артериографијом са тим да је предвиђена стопа морталитета и перипроцедуралног МУ <6%. [103] (Ниво доказа Б)

3. Код асимптоматских пацијената приликом доношење одлуке о каротидној реваскуларизацији у разматрање треба узети: пацијентов коморбидитет, очекивани животни век и друге индивидуалне факторе као и сам избор пацијента уз разматрање односа ризика и добити од интервенције. (Ниво доказа Ц)

Степен препоруке IIa

1. КАЕ је индикована у асимптоматских пацијената са каротидном стенозом >70% уколико је ризик од периоперативног МУ, ИМ или смрти низак. [84, 85, 102, 104] (Ниво доказа А)

2. КАЕ је индикована у старијих пацијената (> 80 година), посебно уколико је артеријска пато-анатомска конфигурација неповољна за ендоваскуларну интервенцију. [103, 105, 106] (Ниво доказа Б)

3. КАС је индикован у случају оштећења контралатералног ларингеалног нерва, претходне радикалне дисекције врата, цервикалне ирадијације, након претходне ендартеректомије (рестеноза), или код високо положене каротидне бифуркације. [107–110] (Ниво доказа Б)

4. Уколико нема контраиндикација, КАЕ би требало учинити две недеље после ТИА или МУ. [111] (Ниво доказа Б)

Степен препоруке IIb

1. У пацијената са асимптоматском каротидном стенозом >60% дијагностиковану ангиографијом или >70% дијагностиковану ултразвучно, може се урадити профилактички КАС, али ефикасност у поређењу са медикаментном терапијом није доказана. [103] (Ниво доказа Б)

2. У високо ризичних, асимптоматских/симптоматских пацијената, ефикасност каротидне ревакуларизације хируршком или ендоваскуларном методом у поређењу са само медикаментном терапијом није доказана. [38, 104, 112, 107–110, 113] (Ниво доказа Б)

Степен препоруке III: штетно

1. Осим у посебним околностима, каротидна ревакуларизација хируршком или ендоваскуларном методом није индикована уколико је каротидна стеноза < 50%. [38, 39, 84, 107, 114] (Ниво доказа А)

2. У случају комплетне хроничне оклузије АСИ, каротидна ревакуларизација није препоручена. (Ниво доказа Ц)

3. КАС се не препоручује у пацијената са екстензивним атеросклеротским променама аорте и супрааортних грана, калцификата и тортуозитета, уколико се не изводи у центрима са великим бројем процедура и малом стопом постпроцедуралног можданог удара и смрти. [Ц].

4. Каротидна ревакуларизација није индикована у пацијената са тешким инвалидитетом који је узрокован МУ. (Ниво доказа Ц)

Каротидна ендартеректомија у симптоматских пацијената

NASCET [39] представља једну од најзначајнијих студија у којој је показан велики значај КАЕ. У резултатима ове студије објављене 1991. године, тестирана је хипотеза да ли ће пацијенти са симптоматском каротидном болешћу и стенозом ипсилатералне каротидне артерије од 30%–99% имати мањи ризик од развоја МУ после каротидне ЕАТ или медикаментне терапије. Рандомизација је рађена само на основу степена стенозе каротидне артерије, с тим да је стеноза од 30%–69% категорисана као стеноза ниског степена. Међутим, ова студија је прекинута за пацијенте са каротидном стенозом од 70%–99% након 18 месеци праћења, јер је добит од КАЕ био очигледан; у 328 пацијената третираних хируршки, кумулативни ризик од МУ после 2 године, укључујући периоперативне догађаје је био 9%. Са друге стране у 328 пацијената лечених медикаментно, кумулативни ризик од МУ после 2 године је био 26%. Такође, у пацијената стенозом ипсилатералне каротидне артерије од 50%–69% показана је велика добит од КАЕ; у пацијената третираних хируршки, стопа оперативног морталитета или МУ је била 6.7%, после 30 дана и 15.7%, након 5 година за разлику од 22% после 5 година у пацијената лечених медикаментно.

У ECST (European Carotid Surgery Trial) студији [115] која је спровођења у исто време као и NASCET, рандомизовано је 2518 пацијената током 10 година, са средњим временом праћења од 3 године. У овој студији пацијенти су подељени у 3 категорије у зависности

од степена стенозе каротидне артерије: блага (10%–29%), средња (30%–69%) и високо степена стеноза (70%–99%). Резултати ове студије су показали да пацијенти са стенозом каротидне артерије од 70%–99% имају значајну добит од КАЕ, али у пацијената са стенозом мањег степена није показан бенефит. Ипак, поређењем ангиографских налаза ECST студије са методама коришћеним у NASCET студији, није приказана разлика у исходу пацијената са стенозом каротидне артерије 50%–69% лечених хируршки или медикаментном терапијом. [116] Међутим, у обе студије је приказана добит од КАЕ у симптоматских пацијената са већом стенозом, како у мушкараца, тако и у жена. [117]

Слично као и NASCET, VASC (Veterans Affairs Cooperative Study) студија [118] у којој је поређен исход лечења у симптоматских пацијената хируршким лечењем уз медикаментну терапију или само са медикаментном терапијом је прекинута после рандомизације 189 пацијената. После средњег времена праћења од 11.9 месеци у пацијената лечених хируршки, стопа морталитета, МУ или ТИА је била 7.7% , наспрам 19.4% у групи лечених медикаментно.

Збирни резултати ове три студије (NASCET, VASC и ECST) који су укључили преко 3000 пацијената су показали да је тридесетодневни ризик од МУ или смрти 7.1% у пацијената којима је урађена КАЕ.[115] Са изузетком пацијената са хроничном оклузијом или субоклузијом каротидне артерије, приказана је велика корист у пацијената са стенозом > 50% по техникама мерења коришћеним у NASCET [39] и VASC [118] студијама, што представља еквивалент стенозе од 65% по методама ECST. У комбинацији исхода фаталног или онемогућавањег ипсилатералном исхемијског или периоперативног МУ или смрти приказана је корист од операције у болесника са стенозом каротидне артерије 80% до 99%.

Каротидна ендартеректомија у асимптоматских пацијената

У првој великој студији (The Veterans Affairs Cooperative Study Group) тестирана је хипотеза да ли се смањује појава исхемијских неуролошких догађаја у асимптоматских пацијената третираних КАЕ уз употребу аспирина и модификацијом фактора ризика, наспрам само медикаментне терапије.[85] Резултати ове студије у којој су рандомизирана 444 пацијената (211 хируршки/ 233 медикаментно) у периоду од 54 месеца показали су да је после 30 дана стопа морталитета била 1,9% у пацијената индикованих за хируршко лечење, а стопа учесталости МУ 2.4%. Ипак, у времену праћења од 5 година, укупна стопа нежељених догађаја код хируршки лечених пацијената је била 10%, у поређењу са 20 % лечених медикаментно. Слични резултати су објављени и у ACAS студији [84], која је прекинута после рандомизације 1662 асимптоматских пацијента. Предност КАЕ у пацијената са стенозом каротидне артерије >60% (по NASCET критеријумима) је постала очигледна у односу на терапију аспирином уз корекцију фактора ризика. После периода праћења од 2,7 године, пројектована петогодишња стопа ипсилатералног МУ, периоперативног МУ и смрти била је 5,1% у пацијената лечених хируршких, и 11% лечених медикаментно. Такође, тридесетодневна стопа периоперативног МУ и смрт у хируршких пацијената је била 2,3%, са тим да су неки пацијенти у овој групи имали МУ током контрастне ангиографије и нису оперисани.[38, 119–122]

У ACST [123] студији је рандомизовано је 3120 асимптоматских пацијената са хемодинамски значајном каротидном стенозом. У периоду од 30 дана, ризик од МУ или смрти укључујући периоперативни период био је 3.1%. Петогодишња стопа, укључујући периоперативне догађаје, била је 6,4% у пацијената који су одмах оперисани у односу на 11,7% који су на почетку лечени медикаментно. Важно је нагласити да избор асимптоматских пацијената за каротидну реваскуларизацију треба да укључи пажљиво разматрање животног стандарда, старости, пола и коморбидитета. Корист од операције сада може бити мања од очекиване на основу ранијих рандомизираних покушаја, а цитирану стопу компликација од 3% треба тумачити у контексту досадашњих напредака у медикаментној терапији. Чак и када се подаци из ACAS и ACST комбинују да се повећа статистичка моћ процене користи, остаје нејасно да ли жене имају користи од КАЕ онолико колико имају мушкараци. [124]

Фактори који утичу на исход каротидне ендартеректомије

Интралуминални шант

Није описана значајна разлика у погледу појаве ипсилатералног МУ у пацијената код којих је индикација за интралуминални шант постављена применом истовремено и електроенцефалографије и проценом каротидног притиска у поређењу са пацијентима код којих је примењена само интраоперативна процена притиска. [125] Након опсежне анализе ECST студије [126] у 1729 пацијената, није регистрована статистичка повезаност између постоперативног ризика и употребе шанта, печ-а, интраоперативног ЕЕГ мониторинга или одабира типа анестетика.

Степен препоруке Па

1. Нема поузданих доказа за рутинску употребу интралуминалног шанта током КАЕ (Ниво доказа А)

ПЕЧ ангиопластика vs. примарно затварање артерије

“Cochrane” мета анализа седам студија [127–133], у којима су пацијенти према начину затварања каротидне артерије рандомизовани на групе са директном сутуром, венским или синтетским печ-ем, анализирала је 1127 пацијената са 1307 операција. Каротидна печ пластика је била повезана са редукцијом ризика МУ било које врсте, ипсилатералног МУ или смрти током непосредног постоперативног периода и дугогодишњег праћења. Печ пластика је, такође, повезана са мањим ризиком периоперативне артеријске оклузије и редукцијом стопе рестенозе током дугогодишњег праћења пацијената у пет студија. Једна скорашња контролисана рандомизована студија [134], поредила је 216 пацијената са директном сутуром и 206 пацијената са полиуретан печ пластиком и потврдила је значајну

редукцију стопе рестеноза у групи код које је примењен печ, док у погледу периперативних компликација разлика није регистрована.

Степен препоруке I

1. Каротидна печ пластика код традиционалне, лонгитудиналне ЕАТ смањује ризик од постоперативне оклузије и рестенозе као и комбиновани ризик МУ/смрти. (Ниво доказа А)

Тип ендартеректомије

Поређећи конвенционалну и еверзиону технику ЕАТ, пет студија [135–138] је анализирано 2465 пацијената односно 2589 третираних артерија. Није описана статистички значајна разлика у стопи постоперативног МУ и/или смрти и МУ током постоперативног праћења, мада постоји тенденција бољих резултата применом еверзионе технике, што се објашњава краћим временом клемовања каротидне артерије као и бољом визуализацијом дисталног дела плака.

Дугорочни резултати

Публиковани су резултати појединих клиничких студија у којима еверзиона КАЕ показује боље ране, а нарочито удаљене резултате. Еверзиона техника је повезана са значајно мањом стопом рестеноза >50% током праћења. (2.5% vs. 5.2%). [139-143] “Cochrane” анализа закључује да је еверзиона ЕАТ повезана са мањим ризиком од постоперативне оклузије и рестенозе АСИ. [144]

Тип ендартеректомије

Степен препоруке I

1. Еверзиона техника пружа омогућује значајно краће време клемовање каротидне артерије током ЕАТ. (Ниво доказа Б)

Степен препоруке IIa

1. Еверзиона техника је повезана са значајно мањом стопом рестеноза >50% током праћења. (Ниво доказа Б)

Степен препоруке IIb

1. Избор типа ЕАТ требало би да буде заснован на способности и искуству сваког индивидуалног центра и хирурга. [А]

Избор пацијената и искуство оператора

Резултати неколико студија су приказали да клинике у којима се уради мање од 100 КАЕ годишње имају лошије резултате у односу на центре са већим бројем операција. [145, 146] Такође, критеријуми за избор пацијената у којих се планира каротидна ЕАТ може да утиче на резултате. У асимптоматских пацијената, који су бројнији у односу на симптоматске, показани су најбољи периперативни резултати.

Демографски и клинички фактори

Утицај старосне доби на сам ризик од хируршког лечења каротидне болести је нејасан, али не представља контраиндикацију за елективну КАЕ у старијих пацијената. Узимајући у обзир старосну доб, неколико студија је показало сличну стопу компликација и морталитета у млађих и старијих пацијената.[147, 148] Такође, у NASCET студији [39] показан је велики бенефит у пацијената старијих од 80 година који су лечени хируршки у односу на оне који су лечени медикаментно. Ипак у ACST студији [123], није показана добит од КАЕ у пацијената старијих од 80 година. Резултати SPACE (Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy) студије [149] су показали комбиновану стопу од МУ и смрти у симптоматских пацијената подвргнутих КАЕ који су млађи од 75 година, док је у старијих од 75 година стопа од МУ и смрти била нижа него у ранијим студијама.[39, 115] Иако неколико студија указује на већи ризик од компликација у старијих пацијената лечених хируршки [150, 151], са друге стране пацијенти старији од 75 година са неколико фактора ризика имају сличан ризик од периперативног МУ или смрти као и пацијенти млађе старосне доби. [152]

Узимајућу у обзир полне разлике, особе женског пола имају већи оперативни ризик него мушкарци; (10.4% наспрам 5.8% у ECST студији). [101, 153–155] Такође, резултати ACAS и NASCET студија су показали да пацијенти женског пола имају већу стопу хируршких и неуролошких компликација и мању добит од хируршког лечења уз чешћу појаву рестеноза каротидних артерија. [38, 39]

Ризици повезани са каротидном ендартеректомијом

Ризици повезани са КАЕ укључују неуролошке и не неуролошке компликације, укључујући хипертензију, крварење, хипотензију, акутну артеријску оклузију, МУ, ИМ, венске тромбоемболије, повреде кранијалних нерава, инфекцију, рестенозу и смрт. [156] Ризик од МУ или смрти је повезан са преоперативним карактеристикама пацијента; симптоматски пацијенти имају већи ризик од асимптоматских, као и они са фокалним наспрам пацијената са ретиналним симптомима. Такође, пацијенти подвргнути ургентној КАЕ имају већи ризик од оних који се елективно оперишу. У групу пацијената са високим ризиком спадају и пацијенти са контралатералном оклузијом каротидне артерије и

пацијенти са рестенозом. У NASCET студији [157] је приказана тридесетодневна стопа МУ и смрти у 14.3% пацијената са контралатералном оклузијом, а МУ или смрт у 19.9% пацијената који су оперисани због рестенозе каротидне артерије.[158] У склопу преоперативне припреме важну улогу има неуролошка процена приликом избора пацијената за КАЕ са циљем смањења ризика од периперативног МУ. Ово је потврђено у резултатима CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial) студије [103] са стопом периперативног МУ од 1.4% у асимптоматских и 3.2% симптоматских пацијената. Такође у ICSS (International Carotid Stenting Study) студији [119] је приказана стопа периперативног МУ од 3.3% у симптоматских пацијената.

Поред неуролошких компликација као што је МУ, у пацијената са хиперперфузијоним синдромом може доћи до интрацеребралног крварења и упркос контроли крвног притиска. Овај синдром се јавља у мање од 1% пацијената чак и када је крвни притисак стабилан пре операције и добро регулисан током операције. [159, 160] Повреде кранијалних нерава приликом КАЕ се јављају у око 7% пацијената и често су повезане са джим трајањем процедура (>2x), али трајно оштећење остаје у само 1% пацијената. [116, 126, 161]

У погледу кардиоваскуларних компликација хемодинамске нестабилности се јављају у око 20%, са хипертензијом у 20%, хипотензијом у око 5% и периперативним ИМ у око 1% случајева, са тим да коришћење цервикалног блока и локалне анестезије знатно смањује стопу ових компликација.[162] Ризик од коронарних догађаја је повезан са старашћу пацијента, NYHA (New York Heart Association) класама III и IV, значајном стенозом главног коронарног стабла или вишесудовном коронарном болешћу, коронарном хирургијом, ИМ у претходних месец дана, ниском ејекционом фракцијом ($\leq 30\%$) и лошом плућном и бубрежном функцијом. [163–165].

Резултати NASCET студије [39] су показали да је највећи број компликација био кардиоваскуларног порекла (8.1%), док се периперативни ИМ јавио у око 0.3% пацијената. Инфекције рана су ретке $\leq 1\%$, а појава хематома ($\leq 5\%$) повезана је са преоперативним узимањем антиромбоцитне терапије и трајањем операције. Код пацијената са лошом плућном функцијом продужена механичка вентилација и пнеумонија представљају најчешће компликације, док бубрежна инсуфицијенција посебно у случају потребне дијализе, представља независан фактор ризика за појаву плућних и кардијалних компликација. [166]

Каротидна ендартеректомија у пацијената са непогодним анатомским конфигурацијама

Високо постављена каротидна бифуркација и лезије на каротидним артеријама, које су изнад пројекције другог вратног пршљена, проблематичне су због могуће повреде кранијалних нерава. Такође, пацијенти са лезијама испод пројекције клавикуле, са стањима после радикалних операција врата и после зрачења спадају у групу високо ризичних пацијената због отежане препарације артерија и већег ризика од инфекције и повреде крвног суда. Ипак, у неколико серија [167] је показано да се КАЕ може ефикасно урадити после зрачне терапије вратног региона, али са високим процентом рестеноза (од

18%–80%) у периоду од 3 године. [168, 169] Парализа контралатералног ларингеалног нерва представља релативну контраиндикацију за каротидну ЕАТ, јер обострана парализа може довести до компромитације ваздушног пута. [126]

VI. Периоперативне препоруке за пацијенте у којих се планира каротидна ендартеректомија

Степен препоруке I

1. Аспирин у дози од 75 mg до 325 mg дневно би требало ординирати пре, током и након КАЕ. [171, 172]. (Ниво доказа А)
2. Током првог месеца после КАЕ препоручује се аспирин (75 mg – 325 mg дневно) и клопидогрел (75 mg дневно) у циљу профилаксе исхемијских кардиоваскуларних догађаја.[76, 78, 87]. (Ниво доказа Б)
3. У циљу контроле артеријског крвног притиска препоручена је употреба антихипертензивних лекова пре и после КАЕ. (Ниво доказа Ц)
4. Код пацијената који примају варфарин препоручује се прекид 5 или 6 дана пре операције са нормализацијом вредности INR-а у време операције, уз примену нискомолекуларног хепарина као терапије за премошћење. (Ниво доказа Ц)

Степен препоруке IIa

1. Употреба статина се саветује што раније пре планиране КАЕ, а најмање 45 дана, без обзира на вредности серумских липида. (Ниво доказа Б)
2. Налаз неуролошког прегледа би требало документовати 24 сата пре и после КАЕ. (Ниво доказа Ц)
3. У циљу праћења проходности и искључења развоја нових или контралатералних лезија после КАЕ препоручује се ултразвучни преглед каротидних артерија после једног и шест месеци после операције, а након тога једном годишње. Уколико је налаз стабилизован током овог времена, период између прегледа се може продужити или прекинути уколико пацијент више није кандидат за интервенцију. (Ниво доказа Ц)

Као што наводе резултати “Cochrane” прегледа, антиромбоцитни лекови смањују стопу МУ у пацијената којима предстоји КАЕ.[172] У АСЕ (Acetylsalicylic Acid and Carotid Endarterectomy) студији [171] је показано да је ризик од МУ, ИМ и смрти у времену од три месеца знатно нижи у пацијената који су узимали ниже дозе аспирина (од 75 mg до 325 mg дневно) него у оних који су узимали 650 mg или 1300 mg. Улогу клопидогрела у комбинацији са ацетил-салицилном киселином у редукцији церебралне емболизације у пацијената којима предстоји каротидна ЕАТ, анализирали су Пајн и сарадници.[173] Степен емболизације, дијагностикован транскранијалним доплером, у прва три сата након

операције, био је значајно нижи у пацијената којима је ординирани клопидогрел (2.2%) у поређењу са пацијентима са плацебом (18.5%), што представља десетоструку редукују релативног ризика. Са друге стране, пацијентима којима је ординирани клопидогрел, време од успостављања церебралне циркулације до реконструкције коже (индиректан знак времена хемостазе) било је значајно дужи, премда нису регистровани хематоми и није било потребе за трансфузијом крви.

“Bridging” односно премештавање антикоагулантне терапије администрацијом нискомолекуларног хепарина, у пацијената на хроничној ОАК терапији, требало би размотрити у већине пацијената, којима се тренутно прекида употреба варфарина. У пацијената који примају варфарин са циљним вредностима INR-а 2.0–3.0 или 2.5–3.5, прекид употребе варфарина 5 или 6 дана пре операције требало би да нормализује вредности INR-а у време операције. [174]

Велика студија, под окриљем “Johns Hopkins Medical” институције, испитивала је ефекат преоперативне администрације статина код пацијената којима предстоји ЕАТ, за укупни период од 10 година.[175] ЕАТ је учињена код 1566 пацијената. Употреба статина повезана је са редукују стопе периоперативног МУ (1.2% vs. 4.5%; $p < 0.01$), смртог исхода и трајања хоспитализације (просечно 2 дана). Стопа периоперативног МУ остајала је нижа током целог периода постоперативног праћења, неvezано за број година протеклих од операције.

Дуразо и сарадници [176] су рандомизовали пацијенте којима предстоји КАЕ или друга велика васкуларна операција на групу пацијената са администрацијом 20 mg аторвастатина и плацебо групу. Терапија је примењивана 45 дана, неvezано за вредности серумског холестерола. Васкуларна операција учињена је просечно 30-ог дана од почетка рандомизације и пацијенти су проспективно праћени 6 месеци. Пацијенти који су узимали статине су имали три пута мањи комбиновани ризик од кардиоваскуларних догађаја, укључујући акутни ИМ, исхемични МУ, нестабилну ангину пекторис или смртни исход због кардијалних разлога. (8% према 26%, $p < 0.031$). У другој проспективној не-рандомизованој клиничкој студији, спроведеној од стране Шоутена и сарадника, [177] статини су ординирани пацијентима 40 дана пре елективне васкуларне процедуре, а постоперативни наставак администрације је настављен чим су пацијенти били способни за оралну примену. Употреба статина је била повезана са значајно нижом стопом периоперативне смрти и ИМ (8.8% vs. 14.7%; $p < 0.01$). Имајући у виду да употреба статина има ефекат на боље резултате у постоперативном периоду својим плеиотропским ефектима и механизмима регулисања липидних фракција, било би разумно пацијентима саветовати да користе статине што раније пре планиране операције.[178]

Стентинг каротидних артерија

Одлука за каротидни стентинг (КАС) требало би да буде резултат мултидисциплинарног приступа, тј. васкуларног консилијума.[179] Пацијентима би требало предочити све могуће компликације и требало би им ординирати двојну антитромбоцитну терапију.[179] Поред КАЕ која представља поуздан и ефективан третман симптоматске и асимптоматске

стенозе каротидних артерија, током последње деценије ендоваскуларни третман са стентирањем појавио се као алтернатива. Иако су 30-дневни морбидитет и морталитет важни показатељи за утврђивање користи интервенције у групама пацијената са знамом стопом компликација, резултати КЕА и КАС често се преклапају. Коришћењем церебралне протекције, компликације каротидног стентинга могу бити ниже него у пацијената са повишеним оперативним ризиком за КАЕ. Ипак, као што је показано у студији у коју је укључено 226 111 пацијената третираних КАЕ, стопа морталитета је била 0.44%, а ризик од МУ 0.95%, док је у асимптоматских пацијената којима је рађен КАС стопа МУ две пута већа него у пацијената лечених хируршки. [180] Такође, у пацијената старијих од 80 година ризик од МУ је 1% после КАЕ и 3% после КАС. Из тог разлога, спроведен је већи број рандомизованих клиничких студија (CAVATAS, SAPPHIRE, EVA-3S, SPACE, ICSS и друге) које су поредиле резултате КЕА и КАС. Публиковани су и резултати мета анализа, као и резултати дугорочног праћења пацијената укључених у ове студије.

Компликације стентинга каротидних артерија

Потенцијалне компликације каротидног стентинга укључују неуролошки дефицит, повреде крвног суда на месту приступа, крвне судове кроз које се пролази са жицама као и артерије која се третира. Такође, опште медицинске компликације укључују кардиоваскуларне компликације, рестенозе третираног крвног суда и смрт. Хипотензија која се јавља одмах након ангиопластике каротидних артерија се описује у 19%–51% пацијената, али је обично пролазног карактера и ретко симптоматска.[181, 182] Може трајати дуже од 24 часа код 3%–4% пацијената. Брадикардија је такође уобичајена, са стопом инциденце 2.3%–37% у пацијената са профилактичком применом атропина [181,183] и у 23%–62% пацијената без профилактичке употребе атропина. [179,181,184] Старија животна доб, симптоматске лезије, присуство улцерација и калцификација и лезија каротидног булбуса сматрају се предикторима брадикардије током ангиопластике. Ризик од ИМ је око 1%, али у ARCHeR студији је пријављена стопа око 2.4%, док је по подацима CAPTURE регистра ова стопа око 0.9%. [104,185-189]

Компликације пункционог места се јављају у око 3% пацијената и подразумевају крварење на месту пункције и артеријску оклузију. Ризик од артеријске дисекције, тромбозе и перфорације циљног крвног суда је испод 1%, док се стеноза или оклузија спољашње каротидне артерије јавља у 5%–10% пацијената и обично је бенигног тока и не захтева даљи третман. [104,110,185-190] Друге компликације (дезоријентација, ренална дисфункција) су уопштене за ендоваскуларне процедуре и јављају се у мање од 1% случајева. Ризик од рестенозе после КАС је 3%–5% и може бити смањен избегавањем вишеструким или максималним надувавањем дилатационог балона, посебно у случају тешко калцификованих артерија. [153,191–193]

У погледу неуролошких компликација, инциденца ТИА је јавља у 1%–2% пацијената. У ARCHeR студији, укупна инциденца МУ је била 5.5%; 1.5% са тешким МУ и 4% са мањим неуролошким компликацијама.[110,194-197] Интракранијална хеморагија и хиперперфузиони синдром су повезани са хипертензијом и антикоагулантном терапијом и

јављају се у < 1% пацијената. Компликације са апаратуром која се користи за стентинг као што су малформација и миграција стента су ретке и јављају се у мање од 1%. [198–200]

Церебрална протекција подразумева: (а) проксималну оклузију (ендоваскуларна клема или обрт тока крви), (б) дисталну оклузију балоном, (ц) примену филтера и није описана предност једне технике у односу на другу.[201] Правилним пласманом церебралне протекције се значајно смањује ризик од неуролошког дефицита, али ипак постоје компликације: немогућност постављања због великог профила и исхемија уколико је филтер пун емболигеног садржаја. Величина филтера је такође битна: уколико је мањег дијаметра може доћи до проласка емболуса, а у случају да је већи може довести до оштећења ендотела и изазвати вазоспазам. Иако је церебрална протекција пројектована за смањење ризика од емболизације, неколико студија је објавило резултате каротидног стентинга са протекцијом и без ње. Показано је да је употреба протекције изузетно корисана уколико је користи оператер са искуством. Са друге стране, у случају оператера који немају велико искуство, употреба филтера је била повезана са лошијим исходом интервенције.

VII. Препоруке за пацијенте у којих се планира каротидни стентинг

Степен препоруке I

1. Препоручује се употреба двоструке антиагрегационе терапије пре и минимум 30 дана након интервенције и то: аспирин (81 mg до 325 mg дневно) и клопидогрел (75 mg дневно). У пацијената са интолеранцијом на клопидогрел, препоручује се употреба тиклопидина (250 mg, два пута дневно). (Ниво доказа Ц)
2. Препоручује се употреба антихипертензивне терапије пре и после интервенције. (Ниво доказа Ц)
3. Клинички налази неуролошког испитивања требају бити документовани пре и након интервенције (Ниво доказа Ц)

Степен препоруке IIa

1. Употреба церебралне протекције ради смањења ризика од МУ може бити корисна током ендоваскуларне процедуре, када је ризик од васкуларне повреде низак. (Ниво доказа Ц).
2. Након реваскуларизације, ултрасонографија се препоручује после месец дана, 6 месеци и након тога једном годишње, како би се одредила проходност и искључило развијање нових или контралатералних лезија. Интервал праћење се може продужити ако се потврди стабилност лезија током дужег периода. (Ниво доказа Ц).

Третман пацијената индикованих за ендоваскуларну процедуру се може грубо поделити у 4 фазе. Прва фаза обухвата препроцедуралну евалуацију, односно детаљан неуролошки преглед и идентификацију свих коморбитета који утичу на ендоваскуларну процедуру, као што је периферна артеријска болест која ограничава постављање и пролазак катетера,

затим бубрежна инсуфицијенција и контраиндикације за примену антиагрегационе терапије.

Друга фаза представља саму интервенцију, која укључује свесну седацију и аналгезију, заједно са мониторингом и потпорном негом. Током интервенције је неопходна адекватна антикоагулантна терапија у виду нефракционог хепарина у високим дозама (100 ij/kg), уз вредности АСТ-а између 250 и 300 секунди.

Трећа фаза представља непосредни постпроцедурални период, која обухвата интрахоспитални мониторинг, регулацију артеријског притиска, превенцију крварења и компликација пункционог места, као и неуролошку ревалуацију.

Четврта фаза обухвата дугогодишње постпроцедуралне праћење у циљу одржавања неролошког здравља, као и секундарну превенцију компликације системске атеросклерозе.

КАС је удружен са бројним перипроцедуралним компликацијама, укључујући хипотензију и вазовагалну и вазодепресивну реактивацију. Из ових разлога се врши континуирани ЕКГ мониторинг и праћење артеријског притиска. Неколико фармаколошких агенаса се користи како би се кориговале хемодинамске промене током интервенције. Интравенски, атропин у дози од 0.5 mg до 1 mg може се давати у виду профилаксе, како би се избегла брадикардија. Појава хипотензије није редак феномен и корисно је обезбедити адекватну хидратацију, уз регулисање антихипертензивне терапије непосредно пре интервенције. У случају перзистентне хипотензије, корисна је интравенска употреба фенилефрина (1 до 10 mcg/kg/min) или допамина (5 до 15 mcg/kg/min). Хипертензивна реакција је могућа пре, током, и непосредно након интервенције, и неопходно је одржавање систолног артеријског притиска испод 180 mmHg , како би се избегла интракранијална хеморагија или појава хиперперфизионог синдрома.

Неопходно је пратити неуролошки статус пацијента, нарочито ниво свести, говор и моторне функције током интервенције и избегавање претеране седације пацијента. У случају развоја неуролошког дефицита, даљи третман је комплексан и зависи од узрока и фазе процедуре у којој је дошло до његове појаве. Уколико се дефицит јави у раној фази процедуре, током пункције и пласирања катетера, сама интервенција се може одложити. У случају развоја дефицита у каснијим фазама, најбоље је процедуру што пре завршити и спровести детаљно клиничко и артериографско испитивање у потрази за узорком који се може кориговати. Одлуку треба донети у зависности од неуролошког статуса и могућности алтернативних третмана. Непосредно након интервенције, неопходно је праћење неуролошког статуса и хемодинамских параметара. Детаљно неуролошко испитивање мора бити документована унутар 24 сата од интервенције. Пацијенти који су стабилни могу бити отпуштени првог постпроцедуралног дана уз терапију аспирином (81 mg до 325 mg на дан) и клопидогрелом (75 mg дневно) наредне 4 недеље. Неопходно је наставити или започети медикаментну терапију у циљу регулације нивоа глукозе у крви, као и регулацију хипертензије и хиперлипидемије уз апсолутни прекид пушења. Код неуролошки очуваних пацијента код којих је дошло до појаве хипотензије, саветује се даља интрахоспитална обсервација. Саветује се орална употреба ефедрина (25 mg до 50 mg , 3 до 4 пута дневно) у случају перзистентне хипотензије. Дугорочно постпроцедурално

праћење укључује антиагрегациону терапију као и редовно неинвазивно праћење проходности стента и појаве стенозе на другим сегментима артерија уз контролу фактора ризика од атеросклеротске болести.

Упореди резултати КАЕ и КАС

Нерандомизоване студије

CaRESS (Carotid Revascularization Using Endarterectomy or Stenting Systems) је студија у којој су поређени резултати КАС и КАЕ у пацијената са симптоматском стенозом >50% и асимптоматском стенозом >75%. [202,203] Завршна тачка студије је била комбинована инциденца смрти и МУ унутар 30 дана од интервенције. Иако нису рандомизовани, пацијенти су распоређени за КАЕ односно КАС на основу препорука ординирајућег лекара. Укупно 397 пацијената је укључено за КАЕ или КАС у односу 2:1; 87% пацијената за КАЕ и 84% за КАС су означени као хируршки високо ризични. Није доказана статистички значајна разлика у поређеним групама после 30 и 365 дана након интервенције. Основни недостатак ове студије је недостатак рандомизације, иако резултати могу сугерисати сличне исходе после КАЕ и КАС након годину дана после процедуре.

Рандомизоване студије

SAPPHIRE (Stenting and Angioplasty with protection in patients at High Risk for Endarterectomy) студија која је публикована 2004. године и једина међу наведеним студијама која је показала да КАС није инфериоран у односу на хируршко лечење каротидне болести. У студију је укључено 334 пацијента (већином асимптоматски, 71%), са стенозом каротидне артерије и високим оперативним ризиком (коронарна болест и старост >80 година). Данас већина аутора сматра да чињеница да су укључени само високо ризични пацијенти и углавном асимптоматични значајну пристрасност у студијском дизајну и тиме доводи у питање валидност донесених закључака.[204]

EVA-3S (Endarterectomy Versus Angioplasty in Symptomatic Severe carotis Stenosis) студија укључила је 527 пацијената са високостепеном симптоматском стенозом у 30 центара у Француској. Учесталост неуролошких компликација у групи рандомизованој за КАС била је више него два пута већа него у КАЕ групи (9,6% према 3,9%) због чега је студија прекинута, иако је планирано укључење око 4000 пацијента. Ово значајно утиче на статистичку снагу студије, а тиме и на валидност закључака. [205]

У SPACE (Stent-supported percutaneous Angioplasty of the Carotid artery versus Endarterectomy) студији укључено је 1200 симптоматских пацијента у 35 центара у Швајцарској, Аустрији и Немачкој. Резултати су публиковани 2006.[205] Као и код EVA-3S, резултати су фаворизовали хируршко лечење као методу избора. Ова студија је такође статистички слаба за доношење дефинитивних закључака, јер је, као и претходне, прекинута раније, али због недостатка финансијских средстава. Иако је емболијска протекција препоручена, она је употребљена само код мањег броја пацијената. [205]

У ICSS (International Carotid Stenting Study) студију је рандомизовано 1713 симптоматских пацијената (855 за КАС и 858 за КАЕ). У периоду од рандомизације и праћења од 120 дана било је 4% МУ са инвалидитетом или смрти у КАС групи, према 3,2% у КАЕ групи. Инциденција МУ, смрти или ИМ била је 8,5% у КАС групи, у поређењу са 5,2% у КАЕ групи ($p=0.006$). Студија је показала да КАЕ треба да остане третман избора за пацијенте без повишеног хируршког ризика. [205,206]

CREST (Carotid Revascularisation Endarterectomy vs. Stenting Trial) [103] студија, последња међу студијама које су поредиле КАС и КАЕ, публикована је јула 2010. У студију је укључено 2502 симптоматска и асимптоматска пацијента који су рандомизовани у КАС групу (1262 пацијента) и КАЕ групу (1240 пацијената). Оно што карактерише CREST студију су најбољи до сада публиковани резултати међу рандомизованим контролисаним студијама за ендоваскуларни и хируршки третман каротидне болести. Аутори сматрају да је ово последица ригорозне сертификације истраживача у студији као и напретка ендоваскуларне технологије. Примарни нежељени догађај који је праћен и анализиран био је скуп који чине било који МУ, ИМ или смрт током перипроцедуралног периода, као и ипсилатерални МУ током 4 године након рандомизације. КАС је у 96,1% случајева урађен уз емболијску протекцију. [103] Током постпроцедуралног периода (30 дана од процедуре) инциденција примарног нежељеног догађаја била је 5,2% у КАС групи и 4,5% у КАЕ групи, без статистички значајне разлике ($p=0,38$), иако се учесталост појединачних догађаја разликовала између група. Након постпроцедуралног периода, током праћења до 30 месеци од процедуре, нема значајне разлике између група у ипсилатералном МУ (КАС 2,0%, КАЕ 2,4%, $p=0,85$). Процењена инциденција примарног нежељеног догађаја након 4 године се не разликује између група (КАС 7,2%, КАЕ 6,8%).[103]

Анализа секундарних циљева није показала модификацију ефекта третмана када су у питању симптоматски статус и пол. Показана је већа ефикасност КАС у особа млађих од 70 година, док је КАЕ ефикаснија у старијих пацијената. Повећани ризик од КАС у старијих пацијената вероватно је повезан са израженијом атеросклерозом лука аорте, већом вулнерабилношћу плака, тортуозитетом и израженим калцификатима на крвним судовима. Када се посматра само група асимптоматских пацијената, инциденца МУ и смрти након КАС била је 2,5%, а након КАЕ 1,4%, што је ниже него у претходно публикованим студијама. Инциденција МУ током процедуре већа је у КАС групи, док је инциденција ИМ већа у КАЕ групи. Аутори наводе и одређена ограничења студије. Једно од њих је свакако сертификација, која за последицу има да се резултати највероватније могу применити само на слично квалификоване операторе, док употреба само једне врсте стентинг система лимитира примену резултата на друге системе. Такође, студија није укључивала грану медикаментне терапије, што спречава генерализацију резултата.

VIII. Препоруке за третман пацијената са рестенозом каротидне артерије после каротидне ЕАТ или стентинга

Степен препоруке IIa

1. У симптоматских пацијената са рестенозом каротидне артерије која је последица интималне хиперплазије или атеросклерозе препоручен је КАС или оперативно лечење у смислу поновне КАЕ или интерпозиције графта (Ниво доказа Ц)
2. У пацијената код којих се ултразвучно, КТ или МР ангиографијом, дијагностикује брзо напредовање рестенозе која прети да ће довести до оклузије крвног суда препоручена је поновна КАЕ или КАС. (Ниво доказа Ц)

Степен препоруке IIb

1. У асимптоматских пацијената са рестенозом каротидне артерије која је последица интималне хиперплазије или атеросклерозе у обзир долази КАС или оперативно лечење у смислу поновне КАЕ или интерпозиције графта. (Ниво доказа Ц)

Степен препоруке III: штетно

1. КАС или поновну КАЕ не би требало радити у асимптоматских пацијената са рестенозом каротидне артерије која је мања од 70% и стабилна је током дужег времена. (Ниво доказа Ц)

Клиничка и анатомска трајност каротидне ендартеректомије и каротидног стентинга

У великим рандомизованим студијама стопа ипсилатералног МУ 30 дана после интервенције је око 1%–2% годишње у симптоматских пацијената (ECST, NASCET) и око 0.5%–0.8% годишње у асимптоматских пацијената (ACAS, ACST). Резултати EVA-3S студије [207] су показали да је годишња стопа ипсилатералног МУ после 30 дана нижа од 1% и за КАЕ и КАС. Такође, у SPACE студији [105], уз искључење догађаја током интервенције, приказана годишња стопа ипсилатералног МУ је око 1% за обе процедуре.

Сам механизам рестенозе после КАЕ је повезан са временом које је прошло од операције. Ране рестенозе (до две године) су најчешће последица интималне хиперплазије, док рестенозе настале после овог интервала су најчешће последица прогресије атеросклеротске болести. Инциденца рестенозе после КАЕ износи 5%–7% и представља тримодални феномен.

Први не представља стварну рестенозу већ некомплетну или недовољну КАЕ обично дијагностиковану првим постоперативним ултразвуком. Имајући у виду да се квалитет КАЕ побољшао током времена, овај феномен се јавља у мање од 1% случајева. Други феномен се јавља у периоду од 18 месеци (најчешће 6 месеци) после операције и изазван је интималном хиперплазијом и најчешће доводи до мањег процента рестенозе и ретко

захтева поновну интервенцију. Трећа форма рестенозе се јавља после 5 година од операције и настаје као последица развоја атеросклеротске болести на месту ендартеректомије, као и у дисталном и проксималном делу крвног суда.

Иако постоје многе студије које су поредиле удаљене резултате КАЕ и КАС, резултате је тешко поредити узимајући у обзира да је у неким ендоваскуларним серијама рађена дилатација каротидне артерије са стентом или без њега. У CAVATAS студији [208] стент је коришћен у само 22% пацијената, а после једногодишњег праћења ултразвучно, рестеноза (70%–90%) је пронађена у 4% ендартеректомисаних пацијената и 14% ендоваскуларно лечених пацијената ($p < 0.001$). Ипак у SAPPHIRE студији све каротидне артерије су стентирани, а после једногодишњег праћења у 4.2% (4/96) хируршких пацијената је пронађена рестеноза $>70\%$ наспрам 0.8% (1/122) ендоваскуларних ($p = 0.17$). Нешто већа инциденца рестеноза ($\geq 70\%$) у ендоваскуларно лечених пацијената је пронађена у SPACE студији; 10.7% наспрам 4.6% пацијената који су лечени КАЕ ($p = 0.0009$) после једне године.

У пацијената са рестенозом после КАЕ, КАС представља алтернативну поновној ендартеректомији у асимптоматских пацијената са рестенозом $>80\%$ и симптоматских $>50\%$. Ипак, у пацијената са контралатералном оклузијом, повећан је ризик повезан са КАС, због немогућности коришћења шанта и непостојања колатералног крвотока који би обезбедио довољан проток приликом постављања церебралне протекције.

IX. Препоруке за евалуацију каротидних артерија пре кардиохируршке операције

Степен препоруке Па

1. CDS скрининг каротидних артерија је препоручен пре елективне кардиохируршке операције у пацијената старијих од 65 година, код оних са "left main" коронарном и периферном артеријском болешћу, пушача, као и оних који су прележали МУ или ТИА, или имају шум над каротидним артеријама. (Ниво доказа Ц).

2. Каротидна ревакуларизација у виду КАЕ или КАС са емболијском протекцијом пре или заједно са кардиохируршком интервенцијом, препоручује се у пацијената са стенозом каротидних артерија $>80\%$, који су у последњих 6 месеци имали симптоме церебралне циркулације (ретинални или хемисферични симптоми церебралне исхемије). (Ниво доказа Ц).

Степен препоруке Пб

1. У пацијената са асимптоматском каротидном стенозом (чак и високо степена стеноза), безбедност и ефикасност каротидне ревакуларизације пре или заједно са ревакуларизацијом миокарда није потврђена. (Ниво доказа Ц).

Редукција неуролошког ризика у пацијената са каротидном болешћу који су индиковани за аорто-коронарни бајпас

Пацијенти који се планирају за аорто-коронарни бајпас (АКБ) са симптоматском или асимптоматском стенозом каротидних артерија се налазе у групи пацијената са повећаним ризиком од МУ у поређењу са пацијентима без каротидне болести, али не постоје докази који сугеришу бенефит такве интервенције у пацијената са асимптоматском каротидном стенозом. [209] У једном броју студија, симултана АКБ и КАЕ је повезана са мањим ризиком од ИМ, МУ и смрти, него етапна хирургија. Међутим, ова стратегија није потврђена у проспективним студијама. Друге студије сугеришу да је симултана операција удружена са повећаним ризиком од МУ и смрти, у поређењу са самосталним АКБ. [210,211]

КАС се намећа као логична алтернатива, али овај вид интервенције захтева постпроцедуралну антиромбоцитну терапију, која повећава ризик од крварења током хируршке ревакуларизације миокарда. Са друге стране, одлагање антиромбоцитне терапије повећава ризик од тромбозе стента и МУ. Други вид стратегије подразумева КАС непосредно пре АКБ и интравенску употребу хепарина између две процедуре. Међутим, овај приступ и стратегија ревакуларизације нису евалуисани на најбољи начин. [210–216] У нерандомизовану кохортну студију Тимаран и сар. [217] су укључили 27 084 пацијената у којих је урађена хируршка ревакуларизација миокарда и каротидна ревакуларизација (КАС или КАЕ). Мањи број нежељних догађаја, као и нижа постоперативна инциденце МУ су примећени у групи пацијената код којих је урађена КАС са АКБ, него у групи пацијената са симултаном АКБ и КАЕ, иако је интрахоспитални морталитет у обе групе пацијената био сличан (5.2% наспрам 5.4%). Пацијенти који су подвргнути симултаном операцији каротидних артерија и ревакуларизацији миокарда су имали 62% већи ризик од постоперативног МУ, него пацијенти у којих је урађен КАС и АКБ. Међутим, да ли је каротидна ангиопластика безбеднија и ефикаснија од каротидне ендартеректомије у групи пацијената индикованих за АКБ, остаје да се покаже у рандомизованим проспективним студијама.

Неатеросклеротско обољење каротидних артерија

За разлику од атеросклеротског, неатеросклеротско обољење каротидних артерија је релативно ретко. Најзначајнија обољења која спадају у ову групу се фибромускуларна дисплазија (ФМД) и дисекција каротидних артерија.

Фибромускуларна дисплазија

Х. Препоруке за лечење пацијената са ФМД екстракранијалног дела каротидних артерија

Степен препоруке IIa

1. Годишња неинвазивна дијагностика каротидних артерија се препоручује за пацијенте са ФМД, како би се процениле промене у проширености и тежини обољења. Прегледни се могу вршити ређе, уколико дође до стабилности. (Ниво доказа Ц)
2. Употреба антиагрегационе терапије може бити корисна код пацијената са ФМД у превенцији тромбоемболизма, али избор дозе и облик лека није познат. (Ниво доказа Ц).
3. Каротидна ангиопластика са пласирањем стента или без њега је разумна код симптоматских пацијената чији су симптоми повезани са ФМД ипсилатералне каротидне артерије, али подаци који се односе на ове методе нису доступни. (Ниво доказа Ц).

Степен препоруке III: без бенефита

1. Реваскуларизација се не препоручује у асимптоматских пацијената са ФМД каротидних артерија, без обзира на тежину стенозе. (Ниво доказа Ц).

ФМД је неатеросклеротско, неинфламаторно обољење крвних судова, које карактеришу или фокалне стенозе крвног суда или мултипле констрикције као последица задебљања слоја артеријског зида. Идентификован је велики број хистопатолошких субтипова, [218] али је најчешћа фиброплазија медије крвног суда, која изазива мултипле фокалне стенозе крвног суда. Иако може да захвати било који део цервикалних артерија, најчешће је локализована на АСИ. Инциденца ФМД је ниска; најчешће се јавља код жена средњег животног доба, које могу бити са симптомима или без њих. Клиничке манифестације зависе од локализације и проширености промена и описане су: МУ, ТИА, дисекција и анеуризме каротидних артерија, Хорнеров синдром, парезе кранијалних нерава и субарахоидално крварење. [218–221] Третман ФМД каротидних артерија зависи од тога да ли пацијенти имају церебралну симптоматологију. Антиагрегациона терапија и повремено праћење проширености и напредовања промена се генерално препоручује чак и код

асимптоматских лезија. Хируршка или ендоваскуларна реваскуларизација се показала као ефикасна у уклањању тегоба.

Дисекција каротидних артерија

XI. Препоруке за третман пацијената са дисекцијом каротидних артерија

Степен препоруке I

1. Контрастна КТА, МРА и класична артериографија се корисне методе за дијагнозу дисекције цервикалних крвних судова. (Ниво доказа Ц).

Степен препоруке IIa

2. Антитромбоцитна терапија са антикоагулантом терапијом (хепарин, или хепарин мале молекулске тежине, или варфарин) или антиагрегационом терапијом (аспирин, клопидогрел или комбинација дипиридамола продуженог ослобађања са аспирином) у трајању од најмање 3 до 6 месеци се препоручује код свих пацијената са дисекцијом каротидних крвних судова, која је удружена са МУ или ТИА. (Ниво доказа Б). [222–225]

Степен препоруке IIb

1. Каротидна ангиопластика и пласирање стента се препоручује када се симптоми не повлаче на антитромбоцитну терапију, након акутне дисекције каротидних артерија (Ниво доказа Ц).

2. Безбедност и ефикасност фармакотерапије, у виду бета-блокатора, АЦЕ инхибитора, Са-антагониста у одржавању крвног притиска у реферетним вредностима, како би се смањило његов утицај на артеријски зид, није добро утврђена. (Ниво доказа Ц)

Дисекције каротидних и вертебралних артерија су ретка стања, али могу бити узрок драматичних неуролошких симптома на бази церебралне исхемије. Минимална траума као што је хиперфлексија односно хиперекстензија врата, кашаљ, дување носа могу довести до појаве дисекције. [226] На годишњем нивоу, спонтана дисекција каротидних артерија се јавља у 2.5 до 3 случаја од 100.000 и са 2% учествује у појави исхемијског МУ. У млађих пацијената дисекција каротидних артерија може бити узрок МУ у 10% до чак 15% случајева. [226] Типична клиничка презентација дисекције цервикалних артерија је бол у врату или главобоља, удружен са Хорнеровим синдромом. Након ових упозоравајућих симптома, исхемијски атак се јавља у 50 % до 95% случајева дисекције каротидних артерија. Дијагностика дисекција цервикалних артерија обухвата клинички преглед и неинвазивно испитивање ендокранијума, а затим и испитивање цервикланих артерије, ултразвучно односно МРА и КТА преглед у случајевима када је место дисекције изнад *ramusa mandibule*. Третмен ових лезија је најчешће конзервативан, и укључује антикоагулантну терапију хепарином, а затим и варфарином са добром прогнозом. [227–229] Након инцијалне антикоагуланте терапије током акутне фазе, антиагрегациона терапија се може примењивати после стабилизације симптома, иако не постоје јасне

одреднице када је право време за прелазак са једног на други модалитет лечења, односно који од антиромбоцитних лекова је суперионији од других. Хируршко и ендоваскуларно лечење је резервисано за пацијенте са перзистентним или поновним симптомима, рефракторним на антикоагулантну терапију. Хируршко лечење подразумева репарацију каротидне артерије и ресекцију са интeпозицијом графта. [230–231] Ангиопластика са имплантацијом стента је ефикасна у малом броју случајева, и удружена је са компликацијама. [232–240]

Литература:

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. Атанацковић-Марковић З, Бјеговић В. и сар.: Оптерећење болестима и повредама у Србији, Сажетак. Београд, Министарство здравља Републике Србије, 2003
11. Бабић С, Фактори ризика и инциденца атеросклеротске болести код пацијената млађих од 50 година. Магистарска теза, Београд 2009.
12. Howard G, Baker WH, Chambless LE, et al. Asymptomatic Carotid 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, Albers 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 cholesterol, 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, Lavalley 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, Feeser 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 CardiovascInterv.* 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 CardiovascInterv.* 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, Stary 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.
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.
134. 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.
135. 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.
136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. 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.
140. 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.
141. 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.
142. Radak Dj, Davidovic L, Vukobratov V, et al. Carotid artery aneurysms: Serbian multicentric study, *Ann. Vasc. Surg.* . 2007; 21(1): 23-29.

143. 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.
144. 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.
145. Deen HG. Surgeon volume and carotid endarterectomy. *J Am Coll Surg.* 2003;196:826–7.
146. Dorafshar AH, Reil TD, Moore WS, et al. Cost analysis of carotid endarterectomy: is age a factor? *Ann Vasc Surg.* 2004;18:729–35.
147. Kadkhodayan Y, Moran CJ, Derdeyn CP, et al. Carotid angioplasty and stent placement for restenosis after endarterectomy. *Neuroradiology.* 2007;49:357–64.
148. 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.
149. Kazmers A, Perkins AJ, Huber TS, et al. Carotid surgery in octogenarians in Veterans Affairs medical centers. *J Surg Res.* 1999;81:87–90
150. 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.
151. 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.
152. 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.
153. 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.
154. 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.
155. 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.
156. 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.
157. 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.
158. Gupta AK, Purkayastha S, Unnikrishnan M, et al. Hyperperfusion syndrome after supraaortic vessel interventions and bypass surgery. *J Neuroradiol.* 2005;32:352–8.
159. vanMook WN, Rennenberg RJ, Schurink GW, et al. Cerebral hyperperfusion syndrome. *Lancet Neurol.* 2005;4:877–88.
160. Maroulis J, Karkanevatos A, Papakostas K, et al. Cranial nerve dysfunction following carotid endarterectomy. *Int Angiol.* 2000;19:237–41.
161. Sternbach Y, Illig KA, Zhang R, et al. Hemodynamic benefits of regional anesthesia for carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2002;35: 333–9.
162. 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 CardiothoracVascAnesth*. 2006;20:796 – 802.
163. 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.
 164. 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 VascEndovasc Surg*. 2006;31:622–6.
 165. 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.
 166. 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.
 167. 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.
 168. Favre JP, Nourissat A, Duprey A, et al. Endovascular treatment for carotid artery stenosis after neck irradiation. *J Vasc Surg*. 2008;48: 852– 8.
 169. The Canadian Cooperative Study Group. A randomized trial of aspirin and sulfinpyrazone in threatened stroke. *N Engl J Med*. 1978;299:53–9.
 170. 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.
 171. 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.
 172. 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.
 173. Palareti G, Legnani C. Warfarin withdrawal. Pharmacokinetic-pharmacodynamic considerations. *Clin Pharmacokinet*. 1996;30:300-313.
 174. 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.
 175. 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.
 176. 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.
 177. 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.
 178. Chaturvedi S, Yadav JS. The role of antiplatelet therapy in carotid stenting for ischemic stroke prevention. *Stroke* 2006;37:1572-1577.
 179. 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.

180. 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.
181. 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
182. Lin PH, Zhou W, Kougiyas 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.
183. 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.
184. 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.
185. 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.
186. Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;CD000515.
187. Back MR. Commentary. Protected carotid stenting in high-surgical-risk patients: the ARCHEr results. *PerspectVascSurgEndovascTher*. 2006;18:349-51.
188. Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for vertebral artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;CD000516.
189. Gray WA. Endovascular treatment of extra-cranial carotid artery bifurcation disease. *Minerva Cardioangiol*. 2005;53:69-77.
190. Protack CD, Bakken AM, Saad WA, et al. Radiation arteritis: a contraindication to carotid stenting? *J Vasc Surg*. 2007;45:110-7.
191. 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.
192. Geary GG. The vascular therapist. *Heart Lung Circ*. 2007;16:193-9.
193. 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.
194. Ohki T, Veith FJ. Critical analysis of distal protection devices. *SeminVasc Surg*. 2003;16:317-25.
195. 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.
196. Sievert H, Rabe K. Role of distal protection during carotid stenting. *J IntervCardiol*. 2002;15:499-504.
197. Kwon BJ, Han MH, Kang HS, et al. Protection filter-related events in extracranial carotid artery stenting: a single-center experience. *J EndovascTher*. 2006;13:711-22.

198. Cardaioli P, Giordan M, Panfili M, et al. Complication with an embolic protection device during carotid angioplasty. *Catheter CardiovascInterv.* 2004;62:234 – 6.
199. 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.
200. 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.
201. Carotid revascularization using endarterectomy or stenting systems (CARESS): phase I clinical trial. *J EndovascTher.* 2003;10:1021–30.
202. Carotid Revascularization Using Endarterectomy or Stenting Systems (CaRESS) phase I clinical trial: 1-year results. *J Vasc Surg.* 2005;42: 213–9.
203. 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.
204. 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.
205. 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.
206. 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.
207. 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.
208. 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 VascEndovasc Surg.* 2003;25:380–9.
209. Kresowik TF, Bratzler DW, Kresowik RA et al. Multistate improvement in process and outcomes of carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2004;39: 372– 80.
210. Dubinsky RM, Lai SM. Mortality from combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass surgery in the US. *Neurology.* 2007;68: 195–7.
211. 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.
212. 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.
213. 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.
214. Kougiyas 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.
215. 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.

216. 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.
217. Slovut DP, Olin JW. Fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med.* 2004;350: 1862–71.
218. Olin JW. Recognizing and managing fibromuscular dysplasia. *Cleve Clin J Med.* 2007;74:273–82.
219. Zhou W, Bush RL, Lin PL, et al. Fibromuscular dysplasia of the carotid artery. *J Am Coll Surg.* 2005;200:807.
220. Dayes LA, Gardiner N. The neurological implications of fibromuscular dysplasia. *Mt Sinai J Med.* 2005;72:418–20.
221. Metso TM, Metso AJ, Helenius J, et al. Prognosis and safety of antico- agulation in intracranial artery dissections in adults. *Stroke.* 2007;38: 1837– 42.
222. Engelter ST, Brandt T, Debette S, et al, for the Cervical Artery Dis- section in Ischemic Stroke Patients (CADISP) Study Group. Anti- platelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. *Stroke.* 2007;38:2605–11.
223. 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.
224. Georgiadis D, Arnold M, von Buedingen HC, et al. Aspirin vs antico- agulation in carotid artery dissection: a study of 298 patients. *Neurology.* 2009;72:1810 –5.
225. 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.
226. 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.
227. Shah Q, Messe SR. Cervicocranial arterial dissection. *Curr Treat Options Neurol.* 2007;9:55–62.
228. 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.
229. Muller BT, Luther B, Hort W, et al. Surgical treatment of 50 carotid dissections: indications and results. *J Vasc Surg.* 2000;31:980–8.
230. 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.
231. Edgell RC, Abou-Chebl A, Yadav JS. Endovascular management of spontaneous carotid artery dissection. *J Vasc Surg.* 2005;42:854–60.
232. 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.
233. 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.
234. 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.
235. 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.
236. 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.
237. Bejjani GK, Monsein LH, Laird JR, et al. Treatment of symptomatic cervical carotid dissections

- with endovascular stents. *Neurosurgery*. 1999;44:755– 60.
238. Albuquerque FC, Han PP, Spetzler RF, et al. Carotid dissection: technical factors affecting endovascular therapy. *Can J Neurol Sci*. 2002;29:54 – 60.
239. 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.