

# Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Chirurgii Naczyniowej (ESVS). Leczenie inwazyjne zwężenia tętnicy szyjnej: wskazania, metody postępowania

## European Society of Vascular Surgery (ESVS) guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques

C.D. Liapis<sup>1</sup>, Sir P.R.F. Bell<sup>2</sup>, D. Mikhailidis<sup>3</sup>, J. Sivenius<sup>4</sup>, A. Nicolaidis<sup>5</sup>, J. Fernandes e Fernandes<sup>6</sup>, G. Biasi<sup>7</sup>, L. Norgren<sup>8</sup>, w imieniu twórców wytycznych ESVS\*

<sup>1</sup>Department of Vascular Surgery, Athens University Medical School, Attikon University Hospital, Athens, Greece (Oddział Chirurgii Naczyniowej, Uniwersytet Medyczny w Atenach, Szpital Uniwersytecki Attikon, Ateny, Grecja)

<sup>2</sup>Faculty of Medicine, Leicester Royal Infirmary, Leicester, United Kingdom (Wydział Medycyny, Leicester Royal Infirmary, Leicester, Wielka Brytania)

<sup>3</sup>Department of Clinical Biochemistry (Vascular Disease Prevention Clinics), Royal Free Hospital, Royal Free and University College School of Medicine (University of London), London, United Kingdom [Wydział Biochemii Klinicznej (Kliniki Zapobiegania Chorobom Naczyń), Royal Free Hospital, Royal Free and University College School of Medicine (Uniwersytet w Londynie), Londyn, Wielka Brytania]

<sup>4</sup>Department of Neurobiology, University of Kuopio, Finland (Wydział Neurobiologii, Uniwersytet w Kuopio, Finlandia)

<sup>5</sup>Imperial College, London, United Kingdom (Imperial College, Londyn, Wielka Brytania)

<sup>6</sup>Department of Vascular Surgery, Hospital Santa Maria and Faculty of Medicine, Lisbon, Portugal (Oddział Chirurgii Naczyniowej, Szpital Santa Maria i Wydział Medycyny, Lizbona, Portugalia)

<sup>7</sup>University of Milano-Bicocca, Department of Surgical Sciences, Vascular Surgery Unit, San Gerardo Hospital, Monza, Italy (Wydział Nauk Chirurgicznych, Uniwersytet w Milano-Bicocca, Oddział Chirurgii Naczyniowej, Szpital San Gerardo, Monza, Włochy)

<sup>8</sup>Department of Surgery, University Hospital, Orebro, Sweden (Oddział Chirurgii, Szpital Uniwersytecki, Orebro, Szwecja)

### Streszczenie

Europejskie Towarzystwo Chirurgii Naczyniowej (ESVS) zgromadziło grupę ekspertów zajmujących się patologią tętnic szyjnych (CAD) w celu stworzenia uaktualnionych wytycznych dotyczących inwazyjnego leczenia zwężenia tętnicy szyjnej. Zalecenia oceniano, przypisując im odpowiedni poziom dowodów. Wykonanie endarterektomii tętnicy szyjnej (CEA) zaleca się u pacjentów z objawami, u których zwężenie jest większe niż 50%, jeśli częstość występowania udaru mózgu/zgonu w okresie okołoperacyjnym wynosi mniej niż 6% [A]; najlepiej, aby CEA wykonano w ciągu 2 tygodni od wystąpienia ostatnich objawów [A]. Zabieg ten zaleca się także u mężczyzn, u których nie stwierdza się objawów, w wieku poniżej 75 rż., ze zwężeniem wynoszącym 70–99%, jeśli częstość występowania udaru mózgu/zgonu w okresie okołoperacyjnym wynosi mniej niż 3% [A]. Korzyści z przeprowadzenia CEA u kobiet, u których nie występują objawy, są istotnie mniejsze niż u mężczyzn [A], dlatego wykonanie tego zabiegu powinno rozważać się tylko u młodszych kobiet bez dodatkowych obciążeń. Preferuje się przeprowadzanie angioplastyki z użyciem łaty nad pierwotnym zamknięciem tętnicy [A]. Przed zabiegiem CEA, w jego trakcie i po nim chorym należy zalecić stosowanie kwasu acetylosalicylowego

### Address for correspondence:

C.D. Liapis

Department of Vascular Surgery

Athens University Medical School

Attikon University Hospital

Rimini I, 12462 Athens, Greece

tel: +30 210 58 31 343 lub +30 210 58 31 552

faks: +30 210 58 31 343

e-mail: liapis@med.uoa.gr

w dawce dobowej 75–325 mg i terapię statynami [A]. Zabieg stentowania tętnicy szyjnej (CAS) powinno się wykonywać jedynie u pacjentów, u których przeprowadzenie zabiegu CEA wiąże się z dużym ryzykiem, w dużych ośrodkach o udokumentowanym małym ryzyku wystąpienia zgonu i udaru mózgu w okresie okołoperacyjnym lub w ramach randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych [C]. Zabieg CAS należy wykonywać, stosując jednocześnie podwójne leczenie przeciwplatekcyjne z użyciem kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu [A]. Wykorzystanie systemów protekcji mózgu prawdopodobnie jest korzystne [C].

**Słowa kluczowe:** zwężenie tętnicy szyjnej, leczenie, wytyczne, angioplastyka, stentowanie, endarterektomia

Acta Angiol 2010; 16, 4: 190–215

©2008 Europejskie Towarzystwo Chirurgii Naczyniowej. Wydane przez Elsevier Ltd.

Wszelkie prawa zastrzeżone.

Przedruk z: Eur J Vasc Endovasc Surg 2009; 37: S1–S19

## Wstęp

Udar niedokrwienny mózgu stanowi duży problem zdrowotny, jest istotną przyczyną długoterminowego inwalidztwa w wielu krajach uprzemysłowionych [1–4]. Śmiertelność w przebiegu udaru wynosi 10–30% [5], a u osób, które go przeżyły, występuje duże roczne ryzyko zgonu i nawrotu incydentów niedokrwiennych mogących mieć postać zarówno zawału serca, jak i ponownego udaru mózgu [6]. Ryzyko udaru mózgu zwiększa się wraz z każdą kolejną dekadą życia, a wzrost ryzyka w populacji osób w wieku podeszłym będzie przyczyną coraz powszechniejszego inwalidztwa. Miażdżyca tętnic odpowiada za nie więcej niż 1/3 wszystkich udarów mózgu. Miażdżyca naczyń nad-aortalnych, zwłaszcza w okolicy rozwidlenia tętnicy szyjnej wspólnej, jest główną przyczyną nawracających niedokrwiennych udarów mózgu, będąc powodem około 20% wszystkich udarów [7]. Niemal 80% tych udarów może wystąpić bez objawów ostrzegawczych, co każe położyć nacisk na potrzebę starannej obserwacji pacjentów [8–10].

Dynamika progresji zwężenia tętnicy szyjnej jest nieprzewidywalna, choroba może postępować szybko lub wolno albo utrzymywać się na stabilnym poziomie przez wiele lat. Zadaniem współczesnego leczenia farmakologicznego jest zmniejszenie postępu choroby i ochrona przed wystąpieniem udaru mózgu. Wykazano, że leki przeciwplatekcyjne zmniejszają zachorowalność na udar mózgu, a statyny mają działanie stabilizujące blaszkę miażdżycową.

Zwężenia tętnicy szyjnej kwalifikujące się do rewaskularyzacji odpowiadają za 5–12% nowych przypadków udarów mózgu [8–11]. Dowiedziono skuteczności endarterektomii tętnicy szyjnej (CEA, *carotid endarterectomy*) w zapobieganiu udarom mózgu u pacjentów

ze zwężeniem rozwidlenia tętnicy szyjnej na tle miażdżycy [12, 13]. Zabieg CEA jest obecnie standardowym leczeniem rewaskularyzacyjnym, z którym należy porównywać stentowanie tętnicy szyjnej (CAS, *carotid artery stenting*).

Obecnie wymaga się stałego zmniejszania ryzyka oraz pozyskiwania akredytacji przez specjalistów i ośrodki zajmujące się terapią chorób zewnątrzczaszkowych odcinków tętnic szyjnych. Takie postępowanie jest istotne dla ciągłego zwiększania korzyści uzyskiwanych z zachowawczego i inwazyjnego (CEA, CAS) leczenia tętnic szyjnych [14, 15].

Najistotniejsze znaczenie ma wybór najlepszej strategii leczenia zarówno chorych z objawami, jak i pacjentów, u których one nie występują. Pojawienie się nowych leków i zabiegów wewnątrznaczyniowych sprawiło, że konieczna stała się ponowna ocena wcześniejszych koncepcji umożliwiającą dostarczenie wytycznych instytucjom i lekarzom leczącym pacjentów ze zwężeniem tętnicy szyjnej w odcinku pozaczaszkowym.

Obecnie, po zakończeniu wielu badań klinicznych, przy większej liczbie badań będących w toku, wydaje się, że stworzenie zaleceń odzwierciedlających poglądy Europejskiego Towarzystwa Chirurgii Naczyniowej (ESVS, *European Society for Vascular Surgery*) oraz wkład specjalistów z innych dziedzin zajmujących się tą chorobą przyniesie potencjalne korzyści wszystkim pracownikom opieki zdrowotnej, członkom ESVS oraz społeczeństwu.

Prace nad projektem niniejszych zaleceń rozpoczęto na spotkaniu ESVS, które odbyło się 17 września 2005 roku, w Helsinkach w Finlandii. Założono potrzebę dotarcia do odbiorców nie tylko specjalizacji naczyniowych (angiologów, chirurgów naczyniowych, radiologów zabiegowych), lecz także lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej.

Jako cele tego projektu określono: stworzenie zwięzłego dokumentu, skupienie się na kluczowych aspektach inwazyjnego leczenia zwężenia tętnicy szyjnej oraz aktualizację informacji opartej na najnowszych publikacjach i dostępnych wytycznych. Wytyczne oceniano, przypisując im odpowiedni poziom dowodów. Należy podkreślić, że dobra praktyka polega na połączeniu dowodów naukowych, preferencji pacjentów oraz lokalnej dostępności placówek medycznych i wykwalifikowanego personelu.

Niniejszy dokument powstał przy współpracy licznych przedstawicieli z całej Europy. W 2005 roku zwołano specjalistów i utworzono Grupę Roboczą ds. Wytycznych Dotyczących Zwężenia Tętnicy Szyjnej, rekrutując ochotników wśród członków ESVS oraz przedstawicieli krajowych Europejskiej Rady Chirurgii Naczyniowej. Wszyscy byli znanymi ekspertami naczyniowymi z zakresu leczenia zwężeń tętnicy szyjnej (CAD, *carotid artery disease*). W celu stworzenia wiarygodnego dokumentu zabiegano także o wsparcie ekspertów z innych dziedzin (neurologia, radiologia, angiologia i kardiologia). Grupa robocza dokonała przeglądu piśmiennictwa, a po wymianie korespondencji i spotkaniach przedstawiła wiele roboczych dokumentów zawierających przejrzyste zalecenia dotyczące leczenia CAD. Robocze dokumenty wysyłano do recenzentów, którzy nanosili swoje korekty i uwagi. Te docierały do Komitetu zajmującego się wytycznymi, który dyskutował o wszystkich poprawkach, uzupełnieniach i sugestiach zmian, i ustalił ostateczną postać dokumentu. Stworzony dokument przekazano radzie ESVS, która go zaakceptowała, po czym przedstawiono go Zgromadzeniu Ogólnemu ESVS, które go przyjęło i podpisało.

Niniejsze zalecenia stworzono w taki sposób, aby specjaliści naczyniowi mogli znaleźć większość informacji koniecznych w ich codziennej praktyce dotyczących leczenia pacjentów ze zwężeniem tętnicy szyjnej, a lekarze innych specjalności mogli w łatwy sposób znaleźć wytyczne do kierowania pacjentów do specjalistów naczyniowych oraz informacje o spodziewanych wynikach różnych opcji leczniczych. Należy pamiętać, że niniejsze wytyczne są oparte wyłącznie na dowodach wynikających z publikacji i nie odzwierciedlają indywidualnych preferencji lub praktyki autorów.

### Klasyfikacja zaleceń

Zalecenia i wybrane twierdzenia oceniono według wskazówek *US Agency for Health Care Policy and Research* [16], której nazwę zmieniono obecnie na *Agency for Healthcare Research and Quality* (Table 1).

Należy pamiętać, że poziomy zaleceń są oparte na dostępnych dowodach, co niekoniecznie przekłada się na znaczenie kliniczne.

**Tabela 1.** Zalecenia według Agency for Healthcare Research and Quality

Poziom	Zalecenie
A	Spełnione kryterium obecności co najmniej jednego randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego wśród ogółu doniesień z piśmiennictwa charakteryzujących się ogólnie dobrą jakością i spójnością dotyczącą konkretnego zalecenia
B	Oparte na dobrze przeprowadzonych badaniach klinicznych, przy braku dobrej jakości randomizowanych badań klinicznych dotyczących tematu zalecenia
C	Oparte na dowodach uzyskanych z raportów komitetów ekspertów lub opinii i/lub doświadczeniu klinicznym uznanych autorytetów (tj. brak odpowiednich badań cechujących się dobrą jakością)

### A. Wskazania

Ocena wskazań do leczenia pacjentów ze zwężeniem tętnicy szyjnej powinna uwzględniać 5 różnych aspektów:

1. Objawy neurologiczne.
2. Stopień zwężenia tętnicy szyjnej.
3. Choroby współistniejące.
4. Cechy anatomiczne naczyń i warunki miejscowe.
5. Morfologia blaszki miażdżycowej w tętnicy szyjnej.

W rutynowej praktyce klinicznej wskazania do leczenia technikami inwazyjnymi określa się zwykle na podstawie punktów 1 i 2, podczas gdy wybór pomiędzy endarterektomią tętnicy szyjnej (CEA) i stentowaniem tętnicy szyjnej (CAS) opiera się głównie na podstawie punktów 3–5.

#### AI. Objawy neurologiczne i stopień zwężenia tętnicy szyjnej

##### AI.1. Objawy neurologiczne i stopień zwężenia tętnicy szyjnej: punkty odcięcia dla CEA

Uznaje się, że u pacjentów występują objawy (według randomizowanych badań klinicznych mających największe znaczenie), jeśli doznali przemijającego ataku niedokrwiennego (TIA, *transient ischaemic attack*) związanego z zaburzeniami ukrwienia obszarów zaopatrywanych przez tętnice szyjne lub udaru mózgu niepowodującego niepełnosprawności w okresie poprzedzających 6 miesięcy [17, 18]. Pacjentów z udarami mózgu powodującymi niepełnosprawność nie włączano do badań *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial* (NASCET) oraz *European Carotid Surgery Trial* (ECST). Obecnie stopień zwężenia u chorych z objawami zazwyczaj wylicza się na podstawie kryteriów Moneta (NASCET): iloraz szczytowego przepływu skurczowego w tętnicy szyjnej wewnętrznej do

szczytowego przepływu skurczowego w tętnicy szyjnej wspólnej (ICA/CCA PSV, *internal carotid artery/common carotid artery peak systolic velocity*) wynoszący 4 wskazuje na 70-procentowe zwężenie [19]. Zwężenie o wartości 70% wyliczone według kryteriów NASCET odpowiada 83-procentowemu zwężeniu określonemu zgodnie z kryteriami ECST.

Na podstawie połączonych danych z badań ECST, NASCET i *Veterans Affairs* analizą objęto 35 000 pacjentolat obserwacji [20]. Leczenie chirurgiczne zwiększało 5-letnie ryzyko wystąpienia udaru mózgu po leczonej stronie u chorych ze zwężeniem mniejszym niż 30% ( $n = 1746$ , bezwzględne zmniejszenie ryzyka = 2,2%,  $p = 0,05$ ), nie miało wpływu na jego wystąpienie u chorych ze zwężeniami wynoszącymi 30–49% (1429, 3,2%,  $p = 0,6$ ), wiązało się ze znikomymi korzyściami w przypadku zwężeń wynoszących 50–69% (1549, 4,6%,  $p = 0,04$ ), przynosiło natomiast duże korzyści pacjentom ze zwężeniem 70-procentowym lub większym, jednak bez niemal całkowitego zamknięcia tętnicy (1095, 16,0%,  $p < 0,001$ ).

Na podstawie połączonych danych z badań ECST, NASCET w grupie 5893 chorych z 33 000 pacjentolat obserwacji wykazano, że randomizacja w ciągu 2 tygodni po ostatnim incydencie niedokrwiennym zwiększała skuteczność leczenia chirurgicznego ( $p = 0,009$ ) [21]. Liczba pacjentów, których należy poddać zabiegowi chirurgicznemu (NNT, *number needed to treat*), aby zapobiec jednemu udarowi mózgu po leczonej stronie w ciągu 5 lat, wynosiła 5 dla osób poddanych randomizacji w ciągu 2 tygodni po wystąpieniu ostatniego incydentu niedokrwiennego, podczas gdy w przypadku chorych poddanych randomizacji po ponad 12 tygodniach miała ona wartość 125.

W badaniu *Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study* (ACAS) przy 4657 pacjentolatach obserwacji, z medianą okresu obserwacji wynoszącą 2,7 roku oszacowano, że łączne 5-letnie ryzyko wystąpienia udaru mózgu po stronie leczonej, jakiegokolwiek udaru lub zgonu w okresie okołoperacyjnym wynosiło 5,1% u pacjentów leczonych chirurgicznie i 11,0% u chorych leczonych farmakologicznie (53-procentowe łączne zmniejszenie ryzyka) [22]. Dlatego zespół ekspertów Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (AHA, *American Heart Association*) określił wykonanie endarterektomii u wybranych chorych z dużym zwężeniem, u których nie występowały objawy, jako „zalecenie klasy A”, pod warunkiem że częstość występowania udaru mózgu i zgonu w okresie okołoperacyjnym wyniesie mniej niż 3%, przy spodziewanej długości życia równej co najmniej 5 lat [14].

W badaniu *Asymptomatic Carotid Surgery Trial* (ACST) poddano randomizacji 3120 pacjentów bez objawów,

u których wykonywano CEA niezwłocznie lub w trybie odroczonej [23]. Sumując ryzyko wystąpienia incydentów w okresie okołoperacyjnym i udarów mózgu poza tym okresem, 5-letnie ryzyko wynosiło 6,4% vs. 11,8% dla wszystkich udarów (zysk netto 5,4%,  $p < 0,0001$ ), 3,5% vs. 6,1% dla udarów powodujących niepełnosprawność lub zgon (zysk 2,5%,  $p = 0,004$ ) oraz 2,1% vs. 4,2% dla udarów mózgu zakończonych zgonem (zysk 2,1%,  $p = 0,006$ ). U pacjentów bez objawów, w wieku poniżej 75 rż., z 70-procentowym zmniejszeniem średnicy tętnicy szyjnej ocenionym w badaniu USG niezwłoczne wykonanie CEA zmniejszało o połowę 5-letnie ryzyko wystąpienia udaru mózgu z 12% do 6% (z uwzględnieniem 3-procentowego ryzyka w okresie okołoperacyjnym). W odróżnieniu od badania ACAS w badaniu ACST wykazane korzyści dotyczyły wszystkich udarów mózgu, udarów zakończonych zgonem, udarów będących przyczyną niepełnosprawności oraz jej niepowodujących.

W badaniu ACAS nie wykazano korzyści z wykonywania CEA u kobiet. W badaniu ACST bezwzględne zmniejszenie ryzyka (ARR, *absolute risk reduction*) wynosiło 4,1% u kobiet (3,4% w przypadku CEA wykonywanej niezwłocznie vs. 7,5% w przypadku CEA przeprowadzanej w trybie odroczonej), co nie było znamienne statystycznie ( $p = 0,07$ ) [24]. U mężczyzn ARR wynosiło 8,2% (odpowiednio 2,4% vs. 10,6%), przy czym korzyści były znamienne statystycznie ( $p < 0,0001$ ). Wartość NNT wynosiła 12 w przypadku mężczyzn i 24 w przypadku kobiet w okresie 5 lat. Im dłuższy był okres obserwacji, tym większe były korzyści z CEA u kobiet: bezpośrednio po incydencie ryzyko wystąpienia zgonu lub udaru wynosiło 3,7%, a korzyści — 1,25% na rok; stąd po około 3 latach korzyści równoważą się z ryzykiem okołoperacyjnym. U mężczyzn korzyści są istotne już po 1,5 roku.

#### Zalecenie dotyczące leczenia inwazyjnego

##### 1. Objawy neurologiczne i stopień zwężenia tętnicy szyjnej

- Leczenie operacyjne zwężenia tętnicy szyjnej jest bezwzględnie wskazane u objawowych pacjentów ze zwężeniem przekraczającym 70% (NASCET) [A] i prawdopodobnie ze zwężeniem większym niż 50% (NASCET) [A]. Częstość występowania udarów mózgu/zgonów w okresie okołoperacyjnym powinna wynosić mniej niż 6%. Zabieg CEA jest przeciwwskazany u chorych, u których występują objawy, ze zwężeniem poniżej 50% [A].
- Zabieg CEA powinien zostać przeprowadzony w ciągu 2 tygodni od ostatniego wystąpienia objawów [A].
- Zabieg CEA można zalecić chorym mężczyznom, u których nie występują objawy, w wieku poniżej

75 rż., ze zwężeniem wynoszącym 70–99%, jeśli ryzyko związane z zabiegiem jest mniejsze niż 3% [A].

- Korzyści z wykonywania CEA u kobiet, u których nie występują objawy, ze zwężeniem tętnicy szyjnej są mniej znamienne niż u mężczyzn [A], przeprowadzenie CEA powinno się rozważyć tylko w przypadku młodszych kobiet, u których nie występują dodatkowe obciążenia [A].

#### AI.2. Obecna rola interwencji wewnątrznaczyniowych w przypadku zmian objawowych

W kilku badaniach porównano CEA i stentowanie tętnic szyjnych. W badaniu *Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study* (CAVATAS) [25] zaszeregowano, że angioplastyka i leczenie chirurgiczne są jednakowo skuteczne pod względem zapobiegania udarom mózgu, a częstości występowania zgonów i udarów mózgu powodujących niepełnosprawność są takie same zarówno po zabiegu angioplastyki, jak i po leczeniu chirurgicznym. Ryzyko względne wystąpienia jakiegokolwiek udaru powodującego niepełnosprawność lub zgonu wynosiło 1,03 [95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 0,64–1,64,  $p = 0,09$ ], 1,04 (95% CI: 0,63–1,70,  $p = 0,9$ ) dla udaru mózgu po leczonej stronie trwającego dłużej niż 7 dni i 1,22 (95% CI: 0,63–2,36,  $p = 0,4$ ) dla wystąpienia udaru mózgu po leczonej stronie powodującego niepełnosprawność lub zakończonego zgonem (gdy wykluczono inne przyczyny zgonu związane z leczeniem).

W badaniu *Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy* (SAPPHIRE) [26] wykazano, że angioplastyka z wykorzystaniem systemu protekcji mózgu wiązała się z wystąpieniem 12,2% poważnych zdarzeń niepożądanych w ciągu jednego roku, podczas gdy w przypadku pacjentów leczonych chirurgicznie odsetek ten wynosił 20,1%, a wyniki analizy każdego z punktów końcowych osobno były korzystniejsze dla angioplastyki niż dla leczenia chirurgicznego (zgon: 6,9–12,6%, udar mózgu: 5,7–7,3%, zawał serca: 2,5–7,9%). Należy jednak zwrócić uwagę, że 70,1% pacjentów włączonych do badania to chorzy, u których nie występowały objawy.

*Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Severe Symptomatic carotid Stenosis* (EVA-3S) [27] i *Stent-Supported Percutaneous Angioplasty of the Carotid Artery versus Endarterectomy* (SPACE) [28] są dwoma najnowszymi opublikowanymi badaniami porównującymi CAS i CEA u pacjentów z objawami. Badanie EVA-3S ukończono przed czasem, ponieważ iloraz szans udaru mózgu i zgonu był 2,5-krotnie większy w grupie leczonej z zastosowaniem CAS. W badaniu SPACE nie udało się dowieść braku przewagi leczenia chirurgicznego

nad CAS. W ocenie większości punktów końcowych stwierdzono tendencję do lepszych wyników dla CEA.

Wyraźną korzyścią z CAS w porównaniu z CEA jest uniknięcie uszkodzenia nerwów czaszkowych. Tego typu uszkodzenia można wykryć w trakcie szczegółowego badania logopedycznego nawet u do 27,5% pacjentów poddawanych CEA [29]. Z ostatnio przeprowadzonych randomizowanych badań wynika, że w przypadku braku oceny specjalistycznej częstość uszkodzenia nerwów czaszkowych po CEA wynosi 4,9–9%, natomiast po CAS 0–1,1% [25–27].

Niedawna metaanaliza ośmiu randomizowanych badań klinicznych porównujących CEA z CAS (CAVATAS, Kentucky, Leicester, Wallstent, SAPPHIRE, EVA-3S, SPACE i BACASS), przeprowadzona przez *Cochrane Collaboration*, wykazała, że leczenie chirurgiczne wiązało się z mniejszą częstością występowania udaru mózgu i zgonu w czasie 30 dni od zabiegu [iloraz szans (OR, *odds ratio*): 1,39, 95% CI: 1,05–1,84,  $p = 0,02$ ] i większą częstością występowania neuropatii nerwów czaszkowych (OR: 0,07, 95% CI: 0,03–0,20,  $p < 0,01$ ) [30]. Nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy porównywanymi wynikami 30-dniowego ryzyka wystąpienia udaru mózgu, zawału serca lub zgonu oraz udaru mózgu w czasie obserwacji długoterminowej. Autorzy posumowali wyniki, stwierdzając, że aktualnie dostępne dane nie pozwalają na zmianę praktyki klinicznej opartej na zalecaniu CEA jako leczenia z wyboru kwalifikującego się do leczenia zwężenia tętnicy szyjnej. Obecnie oczekuje się na rezultaty kilku trwających randomizowanych badań klinicznych porównujących CEA z CAS u chorych z objawami.

#### Wyniki długoterminowe

W badaniu SAPPHIRE określony pierwotnie duży drugorzędowy, złożony punkt końcowy oceniany po 3 latach obejmował wystąpienie zgonu, udaru mózgu lub zawału serca w ciągu 30 dni po zabiegu lub zgon albo udar mózgu po leczonej stronie pomiędzy 31. a 1080. dniem (3 lata) [31]. Wystąpił on u 24,6% pacjentów z grupy CAS oraz 26,9% pacjentów z grupy CEA ( $p = 0,71$ ). Wśród chorych z objawami częstość pojawienia się złożonego punktu końcowego wynosiła 32% i 21,7%, odpowiednio w grupach CAS i CEA. Należy zwrócić uwagę, że analiza podgrup uwzględniająca podział na chorych z objawami i bez nich była problematyczna ze względu na małą liczbę badanych i fakt, że takiej analizy nie zaplanowano wcześniej.

Ostatnio opublikowano średnioterminowe wyniki badań EVA-3S i SPACE [32, 33]. W badaniu EVA-3S skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia udaru mózgu lub zgonu w okresie okołozabiegowym i udaru mózgu po leczonej stronie niezwiązanego z zabiegiem

po 4 latach obserwacji było większe po wykonaniu CAS niż CEA (11,1% vs. 6,2%). Tę różnicę w głównej mierze można przypisać większemu ryzyku okołozabiegowemu (w ciągu 30 od zabiegu) CAS w porównaniu z CEA (9,6% vs. 3,9%). Po okresie okołozabiegowym ryzyko udaru mózgu po leczonej stronie było małe i podobne w obu leczonych grupach (4,49% i 4,94%, odpowiednio dla CAS i CEA) [32]. W wynikach badania SPACE częstość jakiegokolwiek udaru mózgu w okresie okołoperacyjnym lub zgonu związanego z niedokrwinnym udarem mózgu po stronie leczonej w ciągu 2 lat wynosiła 8,8% w grupie leczonej z zastosowaniem CEA i 9,5% w grupie, w której przeprowadzono zabieg CAS ( $p = 0,31$ ) [33]. Bezwzględna liczba nawracających incydentów niedokrwiniowych po okresie okołozabiegowym do 2 lat po zabiegu wynosiła 10 incydentów po endarterektomii (1,9%) i 12 po zabiegu stentowania (2,2%). Wyłączając pacjentów, u których nie zastosowano przydzielonego leczenia, wyniki były podobne: 7,8% w grupie chorych, u których przeprowadzono endarterektomię, i 9,4% w grupie pacjentów, u których zastosowano zabieg stentowania. Średnioterminowe wyniki badania SPACE wskazują, że jeśli chory zostanie poddany skutecznemu leczeniu bez wystąpienia żadnych powikłań, to ryzyko udaru mózgu jest bardzo małe i porównywalne pomiędzy CEA i CAS. Raportowana częstość restenozy była istotnie większa w grupie leczonej z zastosowaniem CAS (10,7% vs. 4,6% w populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem i 11,1% vs. 4,6% w populacji wyodrębnionej zgodnie z protokołem badania), ale jedynie dwa przypadki nawrotu zwężenia po CAS prowadziły do wystąpienia objawów neurologicznych.

#### Zalecenie dotyczące leczenia inwazyjnego

##### 2. CAS u pacjentów z objawami

- Dostępne dowody poziomu I sugerują, że leczenie chirurgiczne jest obecnie najlepszą opcją dla pacjentów, u których występują objawy [A].
- Średnioterminowa skuteczność w zapobieganiu udarowi mózgu po skutecznej CAS jest podobna do uzyskiwanej po zabiegu CEA [A].
- Zabieg CAS powinno się zalecać chorym z objawami, u których występuje duże ryzyko wykonania CEA, zabieg powinno się przeprowadzać w dużych ośrodkach, w przypadku których udokumentowano małe częstości występowania zgonów i udarów mózgu w okresie okołozabiegowym, lub w ramach randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych [C].

##### Najważniejsza kwestia

- W celu określenia roli CAS w leczeniu objawowego zwężenia tętnic szyjnych konieczne jest uzyskanie

większej liczby dowodów dotyczących zarówno okresu okołozabiegowego, jak i wyników długoterminowych.

#### A1.3. Obecna rola leczenia wewnątrznaczyniowego bezobjawowego zwężenia tętnicy szyjnej

##### Wyniki zabiegów

W jednym randomizowanym badaniu dokładnie porównano CAS z CEA u pacjentów, u których nie występują objawy. W badaniu SAPPHERE [26] (przedstawione także w poprzedniej sekcji) 334 chorych uznano za pacjentów, u których przeprowadzenie CEA wiąże się z dużym ryzykiem, i poddano ich losowemu przydziałowi do grup leczonych z zastosowaniem CEA i CAS; spośród tych chorych u 70,1% nie występowały objawy. Pierwotny złożony punkt końcowy oceniany po 30 dniach obejmował zgon, udar mózgu i zawał serca. Wystąpił on u 5,4% pacjentów bez objawów, którym wszczepiono stent, podczas gdy w grupie leczonej chirurgicznie odsetek ten wynosił 10,2%. Różnica ta nie była istotna statystycznie ( $p = 0,20$ ). W grupie leczonej chirurgicznie porażenie nerwów czaszkowych występowało z częstością 4,9%.

W innym randomizowanym badaniu z udziałem 85 pacjentów, w którym porównano CAS i CEA u chorych bez objawów, stwierdzono, że obie metody są jednako skuteczne i bezpieczne [34].

Dostępnych jest jeszcze kilka innych badań porównujących CEA i CAS u pacjentów bez objawów, a ich wyniki różnią się. Niestety, żadne z tych badań nie było randomizowanym kontrolowanym badaniem klinicznym.

##### Wyniki długoterminowe

Dane dotyczące trwałości efektów CAS u pacjentów bez objawów są ograniczone. W badaniu SAPPHERE 3-letni skumulowany złożony punkt końcowy składający się z wystąpienia udaru mózgu po stronie leczonej w ciągu 30 dni od zabiegu oraz zgonu pomiędzy 31. dniem a 3 latami odnotowano u 21,4% chorych bez objawów leczonych za pomocą wszczępienia stentu i 29,2% chorych poddanych endarterektomii [31]. Zwrócono już wcześniej uwagę na fakt, że projekt tego randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego nie zakładał analizy podgrup.

W ostatnio przeprowadzonym retrospektywnym badaniu oceniającym 3179 zabiegów CAS wykonanych w czterech dużych ośrodkach europejskich wyspecjalizowanych w leczeniu zwężeń tętnic szyjnych wykazano, że CAS jest zabiegiem o trwałym efekcie zapobiegania udarowi mózgu, charakteryzującym się roczną częstością powikłań neurologicznych porównywalną z konwencjonalnym leczeniem chirurgicznym, zarówno

u pacjentów z objawami, jak i u chorych bez nich [35]. W celu zweryfikowania tych wyników konieczne jest uzyskanie dowodów z randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych.

*Zalecenie dotyczące leczenia inwazyjnego.*

### 3. CAS u pacjentów bez objawów

- Obecnie zaleca się wykonywanie CAS u chorych bez objawów tylko w dużych ośrodkach, w przypadku których udokumentowano małą częstość występowania udaru mózgu i zgonu w okresie okołozabiegowym, lub w ramach dobrze prowadzonych badań klinicznych [C].

*Najważniejsza kwestia*

- Korzyści z CAS u chorych ze zwężeniem tętnic szyjnych, u których nie występują objawy, nadal wymagają udowodnienia.

*A1.4. Objawy neurologiczne i stopień zwężenia tętnicy szyjnej: stentowanie tętnic szyjnych przy takich samych punktach odcięcia jak CEA?*

Jeśli u pacjenta występuje zwężenie w stopniu wymagającym leczenia chirurgicznego (50% lub więcej dla chorych z objawami oraz 70% lub więcej u chorych bez objawów), to w wielu ośrodkach chory staje się także kandydatem do CAS. Jednak żadne z randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych nie wykazało skuteczności CAS powyżej określonego punktu odcięcia określającego stopień zwężenia tętnicy szyjnej. Dotychczas nie przeprowadzono randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych porównujących najbardziej optymalne leczenie farmakologiczne z zabiegiem stentowania tętnic szyjnych zarówno u pacjentów z objawami, jak i chorych, u których one nie występują (odpowiednik NASCET/ACST dla zabiegów chirurgicznych). Badanie ACST-2 jest nowym badaniem randomizowanym porównującym CEA z CAS u pacjentów bez objawów, podczas gdy inne międzynarodowe badanie randomizowane *Transatlantic Asymptomatic Carotid Intervention Trial* (TACIT) porównuje samo optymalne leczenie farmakologiczne, optymalne leczenie farmakologiczne połączone ze stentowaniem oraz optymalne leczenie farmakologiczne połączone z CEA u chorych bez objawów.

W trwających obecnie randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących CAS widoczny jest brak standaryzacji wskazań do leczenia CAS, ponieważ zawsze stosuje się różne punkty odcięcia. W badaniu *Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent Trial* (CREST) [36] najniższym stopniem zwężenia u pacjentów z objawami było 50%, a u chorych, u których objawy nie występują — 70%. W badaniu

SAPPHIRE [26] progi te wynosiły odpowiednio 50% i 80%. Kryterium włączenia do badań *International Carotid Stenting Study* (ICSS) i SPACE pacjentów z objawami było zwężenie tętnicy szyjnej wynoszące 50% według kryteriów NASCET [37–40]. Do badania EVA-3S włączano jedynie chorych z objawami, u których zwężenie wynosiło 60% (kryteria NASCET) [41].

*Najważniejsze kwestie*

- Założenie, że pacjenta można leczyć za pomocą CAS, jeśli występują u niego wskazania do CEA (ponad 50-procentowe zwężenie tętnicy szyjnej u chorych z objawami lub 70-procentowe u pacjentów bez objawów), nie zostało potwierdzone.
- Nie ma dowodów pochodzących z randomizowanych badań określających konkretne progi stopnia zwężenia, powyżej których istnieją wskazania do CAS (dotyczy to zarówno pacjentów z objawami, jak i bez nich).

## **A2. Choroby współistniejące i pacjenci z grupy dużego ryzyka**

Koncepcja pacjenta dużego ryzyka jest bardzo kontrowersyjna. Kiedy pacjent spełnia kryteria wykluczające NASCET/ACAS, automatycznie określa go jako chorego z grupy dużego ryzyka.

Według badania SAPPHIRE u osoby z grupy dużego ryzyka z chorobami współistniejącymi występuje jedna z poniższych cech:

- zastoinowa niewydolność serca (klasa III/IV NYHA) i/lub znana ciężka dysfunkcja lewej komory;
- konieczność wykonania zabiegu na otwartym sercu w ciągu 6 tygodni;
- niedawno przeżyty zawał serca;
- niestabilna dławica (klasa III/IV CCS);
- ciężka choroba płuc.

W badaniu SAPPHIRE [26] poważne zdarzenia niepożądane (zgon, udar mózgu i zawał serca) odnotowano w ciągu jednego roku u 12,2% chorych w grupie CAS i u 20,1% w grupie chorych leczonych chirurgicznie ( $p = 0,053$ ). Nie wiadomo jednak, jaka byłaby częstość występowania dużych incydentów niepożądanych, jeśli chorych poddawano by wyłącznie optymalnemu leczeniu farmakologicznemu bez jakiegokolwiek interwencji. Należy w tym kontekście zauważyć, że w piśmiennictwie nie ma danych mówiących o tym, że chory z grupy dużego ryzyka chirurgicznego jest jednocześnie pacjentem, u którego występuje duże ryzyko udaru mózgu, jeśli stosuje się u niego leczenie zachowawcze. Dlatego nie można zaakceptować okołozabiegowego ryzyka udaru lub zgonu wynoszącego ponad 3% u chorych bez objawów z grupy dużego ryzyka chirurgicznego.

Kilku autorów podzieliło kandydatów do CEA według kryteriów włączenia i wykluczenia z badania SAPHIRE. Porównanie przypadków cechujących się dużym i małym ryzykiem CEA nie wykazało statystycznej różnicy w częstości występowania incydentów poważnych zdarzeń niepożądanych. Autorzy wykazali, że CEA można wykonać u pacjentów z grupy dużego ryzyka, przy założeniu występowania powikłań sercowych, udaru mózgu, zgonu na akceptowalnym poziomie [42–46].

Illig porównał wyniki po wykonaniu CEA u pacjentów, którzy zostaliby wykluczeni z badań NASCET i ACAS, a spełnialiby warunki włączenia do badania *Acculink for Revascularisation of Carotids in High Risk (ARChER)* [47]. Nie stwierdzono statystycznie i klinicznie istotnej różnicy pod względem częstości występowania udarów i zgonów do 30 dni po CEA u chorych z grupy wysokiego ryzyka według kryteriów wspomnianych badań oraz obecnie prowadzonych rejestrów CAS dla chorych z grupy dużego ryzyka chirurgicznego.

Za czynnik ryzyka wykonywania CEA uznawano wiek. Jednym z kryteriów włączenia do badania SAPHIRE był wiek powyżej 80 lat. Wykazano jednak, że u 80-latków poddawanych zabiegowi CAS występuje większe niż u 90-latków ryzyko powikłań okołozabiegowych, w tym incydentów neurologicznych i zgonu [36, 48]. Jednocześnie najnowsze doniesienia dotyczące leczenia chirurgicznego 80-latków wskazują, że częstość występowania głównych incydentów niepożądanych była podobna do odnotowanej u osób w innym wieku [49, 50].

#### Zalecenia dotyczące leczenia inwazyjnego

##### 4. Opcje terapeutyczne z uwzględnieniem chorób współistniejących

- Zabieg CEA można przeprowadzić u chorych z grupy dużego ryzyka, utrzymując częstość powikłań kardiologicznych, udarów mózgu lub zgonów w zakresie akceptowanych standardów [B].
- U pacjentów bez objawów z „wyjątkowo” dużym ryzykiem (jednocześnie kilka chorób współistniejących) najlepszą opcją może być optymalne leczenie farmakologiczne zamiast leczenia inwazyjnego [C].
- Zabieg CAS przeprowadzony u chorych po 80 rż. wiąże się z większym ryzykiem zatorowości [B]. Przeprowadzenie CEA w tej grupie osób nie wiąże się ze zwiększeniem ryzyka zatorowości, a jednocześnie uzyskuje się akceptowalną częstość występowania powikłań neurologicznych i kardiologicznych [C].
- Zabiegu CAS nie należy przeprowadzać u chorych bez objawów z grupy dużego ryzyka, jeśli poziom powikłań okołozabiegowych wnosi ponad 3% [C].

### A3. Cechy anatomiczne naczyń i warunki miejscowe

Za względne przeciwwskazania do CAS uznaje się: złożone zmiany obejmujące rozwidlenie tętnicy szyjnej z długimi i wieloogniskowymi zmianami lub zagięcie kątowe tętnicy wewnętrznej szyjnej (ICA, *internal carotid artery*), rozległe blaszki w obrębie aorty lub pnia ramienno-głowego, dużą krętość lub zwapnienia naczyń łuku aorty, ciężkie pierścieniowate zwapnienia w obrębie rozwidlenia tętnicy szyjnej. Jedynie duże, wyspecjalizowane ośrodki, w przypadku których udokumentowano małą częstość występowania udarów mózgu i zgonu w okresie okołozabiegowym, mogą leczyć takich chorych za pomocą CAS.

Jednocześnie CAS zaleca się pacjentom z porażeniem nerwu krtaniowego po przeciwnej stronie, po zabiegu radykalnego wycięcia układu chłonnego szyi lub napromienianiu szyi oraz po wykonanym wcześniej CEA (restenoza), ze względu na większą częstość występowania uszkodzeń nerwów czaszkowych związanych z zabiegiem operacyjnym. Ponadto CAS można zaproponować chorym z wysoko zlokalizowanym rozwidleniem lub zmianami w tętnicach szyjnych przedłużających się na odcinek wewnątrzczaszkowy, gdzie dostęp chirurgiczny może być trudny, lub u pacjentów, u których ryzyko niedokrwienia mózgu w czasie zaciśnięcia tętnicy szyjnej (zamknięcie tętnicy szyjnej wewnętrznej po przeciwnej stronie oraz anomalie koła Willisa) jest duże. Powyższe zalecenia są oparte na opiniach ekspertów, a nie na wynikach randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych [7].

Należy zwrócić uwagę, że żaden z tych stanów nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem udaru mózgu, jeśli u chorego stosuje się leczenie zachowawcze, w porównaniu z ryzykiem występującym u pacjentów, u których stwierdza się warunki anatomiczne korzystne do wykonania zabiegu chirurgicznego. Dlatego nie należy przeprowadzać CAS, jeśli ryzyko udaru mózgu w okresie okołozabiegowym wynosi ponad 3%.

#### Zalecenie dotyczące leczenia inwazyjnego

##### 5. Wybór opcji leczenia w zależności od anatomii naczyń i miejscowych warunków anatomicznych

- Zabieg CAS jest wskazany w przypadku porażenia nerwu krtaniowego po przeciwnej stronie, po zabiegu radykalnego wycięcia układu chłonnego szyi, napromienianiu szyi oraz po wykonanym wcześniej CEA (restenoza), z wysoko zlokalizowanym rozwidleniem lub zmianami w tętnicach szyjnych przedłużających się na odcinek wewnątrzczaszkowy, uwzględniając, że ryzyko wystąpienia udaru mózgu



lub zgonu w okresie okołozabiegowym jest większe niż to akceptowane dla CEA [C].

- Nie zaleca się wykonywania CAS u pacjentów z rozległymi blaszkami miażdżycowymi w obrębie aorty i naczyń nadaortalnych, przy występowaniu zwapnień i krętych naczyń, chyba że zabiegi będą wykonywane w dużych ośrodkach, w przypadku których udokumentowano małe ryzyko wystąpienia udaru mózgu i zgonu w okresie okołozabiegowym [C].

#### **A4. Morfologia blaszki miażdżycowej w obrębie tętnicy szyjnej a ryzyko zatorowości w trakcie CAS: bezechowe blaszki miażdżycowe w tętnicach szyjnych oraz owrzodzenia blaszek**

Bezechowe blaszki miażdżycowe w modelu *ex vivo* wytwarzają zwiększoną liczbę cząstek zatorowych po angioplastyce balonowej i stentowaniu [51]. W badaniu *Imaging in Carotid Angioplasty and Risk of Stroke* (ICAROS) blaszki cechujące się niską medianą skali szarości (GSM, *grey scale median*) okazały się niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia udaru mózgu w trakcie CAS [52]. Tych wyników nie udało się jednak powtórzyć w kolejnym badaniu [53].

Kilku autorów, badając ponad 8000 pacjentów, wykazało, że bezechowość blaszki miażdżycowej w tętnicy szyjnej jest ważnym czynnikiem decydującym o przyszłych incydentach neurologicznych [54–58], jednak zakwestionowano powtarzalność takiej metody oceny [59–61]. W celu identyfikacji niestabilnej blaszki miażdżycowej w tętnicy szyjnej coraz częściej wykorzystuje się nowe metody obrazowe oraz biomarkery. Dzięki zastosowaniu angiografii tomografii komputerowej (CTA, *computed tomography angiography*), zwłaszcza przy wykorzystaniu skanerów wielodetektorowych, można mierzyć gęstość blaszki oraz określać takie cechy blaszki, jak obecność wapnia, lipidów i podścieliska włóknistego. Badanie to może być także pomocne w ocenie nieregularności powierzchni blaszki [62, 63].

Rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) pozwala wykryć i określić ilościowo różne elementy blaszki, takie jak rdzeń lipidowo-martwiczy, czapeczka włóknista, krwawienie wewnątrz blaszki lub zakrzep [62, 64]. Zastosowanie MRI z użyciem selektywnych środków kontrastowych w określeniu biologii komórkowej blaszki miażdżycowej tętnicy szyjnej jest obecnie przedmiotem badań. W tym kontekście selektywne środki kontrastowe wykorzystywano do wykrywania aktywności makrofagów, zakrzepów, neowaskularyzacji, aktywności proteaz i apoptozy [65, 66].

Pozytonowa tomografia emisyjna z zastosowaniem fluorodeoksyglukozy znakowanej fluorem-18 (FDG-PET,

*fluorine-18-labelled fluorodeoxyglucose positron emission tomography*) pozwala na wykrywanie aktywności metabolicznej i w ten sposób na identyfikację stanu zapalnego [65]. Nowoczesne techniki, w tym tomografia optyczna (OCT, *optical coherence tomography*) oraz czasowo rozdzielcza fluorescencyjna spektroskopia laserowa (TR-LIFS, *time-resolved laser-induced fluorescence spectroscopy*), także mogą znaleźć zastosowanie przy określaniu charakterystyki niestabilnej blaszki miażdżycowej w tętnicy szyjnej [67, 68].

Kilka typów komórek charakterystycznych dla blaszki miażdżycowej, jak makrofagi wywodzące się z monocytów, limfocyty T, aktywowane komórki śródbłonna oraz proliferujące komórki mięśni gładkich, produkują i wydzielają molekuly, których ilość w układzie krążenia można mierzyć i wykorzystywać jako biomarkery niestabilności lub pęknięcia blaszki miażdżycowej. Do tych molekuł należą: białko C-reaktywne, metaloproteiny macierzy i ich inhibitory, rozpuszczalny ligand CD40, cytokiny, utlenowane LDL, fosfolipaza A2 związana z lipoproteinami, wydzielnicza fosfolipaza A2 typu II, mieloperoksydaza, białko chemotaktyczne dla monocytów I itd. [69, 70].

Wykrycie niestabilnej blaszki miażdżycowej w tętnicy szyjnej za pomocą wybranych, wymienionych wcześniej metod może skłaniać następnie ku preferowaniu wykonania CEA zamiast CAS lub wyboru neuroprotekcji z odwróceniem przepływu, a nie filtra, w którego przypadku konieczne jest przejście przewodnikiem przez zmianę. W piśmiennictwie brakuje jednak badań oceniających modyfikację strategii leczniczej w zależności od niestabilności blaszki miażdżycowej w tętnicy szyjnej ocenianej za pomocą wyżej wymienionych technik.

Kilku autorów sugerowało, że zwiększenie pokrycia powierzchni ścian przez stenty o zamkniętych komórkach (*closed-cell stent*) może przynosić dodatkową stabilizację labilnej blaszki i w ten sposób zwiększać bezpieczeństwo zabiegu. W wieloośrodkowym badaniu, w którym analizą objęto 3179 kolejnych pacjentów, wskaźniki określające późne incydenty wahały się od 1,2% do 3,4%, odpowiednio dla stentów o powierzchni komórek poniżej 2,5 mm<sup>2</sup> i powyżej 7,5 mm<sup>2</sup> [71]. Wskaźnik występowania incydentów po zabiegach wynosił 1,3% dla stentów zamknięto-komórkowych i 3,4% dla stentów z otwartymi komórkami. Różnice te były szczególnie wyraźne u chorych z objawami. Tym wynikiem jednak przeciwstawia się kolejna publikacja wskazująca na brak związku pomiędzy budową stentu a powikłaniami neurologicznymi u 1684 pacjentów poddawanych CAS w 10 ośrodkach europejskich [72]. Żadne z tych badań nie było randomizowane.

*Zalecenie dotyczące leczenia inwazyjnego***6. Opcje lecznicze w zależności od morfologii blaszki miażdżycowej w tętnicy szyjnej**

- W każdym przypadku przed leczeniem inwazyjnym należy oceniać morfologię blaszki miażdżycowej [B].
- Blaszkę miażdżycową charakteryzującą się ryzykiem zatorowości w okresie okołozabiegowym powinno się identyfikować za pomocą uznanej metody obrazowej (GSM itd.) lub inną metodą diagnostyczną, taką jak ocena biomarkerów [C].

*Najważniejsze kwestie*

- Systemy protekcji mózgu (BPD, *brain protection device*) wykorzystywane w trakcie procedur wewnątrz-naczyniowych nie chronią przed późną zatorowością. Dla zmniejszenia późnych powikłań kluczowy jest wybór blaszek miażdżycowych charakteryzujących się małym potencjałem zatorowym.
- Brakuje randomizowanych badań wykazujących przewagę jednego typu stentu w porównaniu z innymi (stenty ze zwężającą się średnicą w kierunku dogłowym vs. stenty proste; stenty z otwartymi komórkami vs. stenty z zamkniętymi komórkami) w zapobieganiu powikłaniom neurologicznym.

**B. Metody leczenia****BI. Technika CEA***BI.1. Czasowy przepływ domózgowy („shunt”)*

Można uniknąć chwilowego przerwania przepływu domózgowego krwi w trakcie CEA, stosując czasowy przepływ („shunt”) omijający zaciśnięty odcinek tętnicy szyjnej. Takie postępowanie może poprawiać wyniki leczenia. W dwóch badaniach obejmujących 590 pacjentów porównywano rutynowe stosowanie „shuntu” z brakiem jego użycia [73, 74]. W innym badaniu z udziałem 131 pacjentów porównywano wykorzystanie czasowego przepływu wraz z pomiarami elektroencefalograficznymi i pomiarami ciśnienia w tętnicy szyjnej ze stosowaniem jedynie oceny ciśnienia w tętnicy szyjnej w celu kwalifikacji do użycia „shuntu” [75]. Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy rutynowym wykorzystaniem czasowego przepływu z jego niestosowaniem, dotyczących częstości występowania wszystkich udarów, udarów mózgu po stronie leczonej lub zgonu do 30. dnia po zabiegu chirurgicznym, choć dane były ograniczone. Nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy ryzykiem udaru mózgu po stronie leczonej u pacjentów zakwalifikowanych do terapii z zastosowaniem czasowego przepływu, używając połączenia oceny elektroencefalograficznej i pomiaru ciśnienia w tętnicy

szyjnej w porównaniu z chorymi kwalifikowanymi do użycia „shuntu” jedynie na podstawie pomiaru ciśnienia, chociaż również i tu dane były ograniczone [76].

W jednej dużej analizie badania ECST [77] u 1729 pacjentów nie stwierdzono znamiennej statystycznie zależności pomiędzy ryzykiem operacyjnym i stosowaniem czasowych przepływów wewnętrznych, łąt, śródoperacyjnym monitorowaniem EEG lub rodzajem środka znieczulającego.

*Zalecenie dotyczące leczenia inwazyjnego***7. Czasowy przepływ wewnętrzny**

- Nie ma dowodów na korzyści płynące z rutynowego stosowania czasowego przepływu wewnętrznego w czasie CEA [A].

*Najważniejsza kwestia*

- Nadal brakuje wystarczających dowodów z randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych potwierdzających lub negujących rutynowe lub wybiórcze stosowanie czasowego przepływu („shuntu”) w czasie CEA. Ponadto, dostępnych jest mało dowodów określających przewagę wykorzystywania jednej z formy monitorowania nad innymi u wybranych pacjentów wymagających czasowego przepływu wewnętrznego. Konieczne jest przeprowadzenie dużego randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego (3000–5000 pacjentów) w celu oceny, czy stosowanie czasowych przepływów wewnętrznych zmniejsza okołoperacyjne i długoterminowe ryzyko zgonu i udaru mózgu.

*BI.2. Angioplastyka z użyciem łąty vs. pierwotne zamknięcie naczynia*

Angioplastyka tętnicy szyjnej z użyciem łąty (zarówno z żyły, jak i łąty syntetycznej) może redukować ryzyko wystąpienia restenozy w tętnicy szyjnej i w jej następstwie niedokrwiennego udaru mózgu w porównaniu z CEA połączoną z pierwotnym zamknięciem naczynia.

W przeglądzie *Cochrane* [78] uwzględniono siedem badań [79–85], w których pacjentów losowo przydzielano do grup leczonych pierwotnym zamknięciem naczynia, łątą z żyły lub łątą syntetyczną. Sumarycznie poddano analizie 1127 pacjentów (1307 operacji). Jakość badań była zasadniczo zła. Okres obserwacji był zróżnicowany: od wypisu ze szpitala do okresu 5 lat po zabiegu. Wykonywanie angioplastyki tętnicy szyjnej z użyciem łąty wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka udaru mózgu każdego typu (OR = 0,33, p = 0,004), udaru po stronie leczonej (OR = 0,31, p = 0,0008) oraz udaru mózgu lub zgonu w okresie okołoperacyjnym (OR = 0,39, p = 0,007) i długoterminowej obserwacji

(OR = 0,59, p = 0,004). Ponadto wiązało się także ze zmniejszeniem ryzyka okołoperacyjnego zamknięcia tętnicy (OR = 0,15, 95% CI: 0,06–0,37, p = 0,00004) i ograniczaniem restenozy w czasie długoterminowej obserwacji w pięciu badaniach (OR = 0,20, 95% CI: 0,13–0,29, p < 0,00001). Grupy badane były nadal względnie małe, dane ze wszystkich badań nie były dostępne, a znaczącej liczby chorych nie poddano badaniom kontrolnym. Zarówno przy stosowaniu łąt, jak i pierwotnego zamknięcia zarejestrowano bardzo niewiele powikłań miejscowych, takich jak: krwawienia, zakażenia, uszkodzenia nerwów czaszkowych i tworzenie się tętniaków rzekomych. Nie stwierdzono znamiennej korelacji pomiędzy stosowaniem angioplastyki z użyciem łąty a ryzykiem okołoperacyjnym i długoterminowym ryzykiem zgonu z różnych przyczyn.

W jednym z niedawno przeprowadzonych randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych [86], którym objęto 216 pacjentów leczonych z zastosowaniem pierwotnego zamknięcia naczynia oraz 206 chorych, u których przeprowadzono zabieg angioplastyki z użyciem łąty poliuretanowej, potwierdzono znamiennej redukcję występowania restenozy oraz nie wykazano różnic dotyczących powikłań okołoperacyjnych.

#### Zalecenia dotyczące leczenia inwazyjnego

##### 8. Angioplastyka z użyciem łąty

- Dowody sugerują, że angioplastyka tętnicy szyjnej z użyciem łąty zmniejsza zarówno ryzyko zamknięcia tętnicy i restenozy, jak i ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego składającego się ze zgonu i udaru mózgu [A].

##### B1.3. Angioplastyka z użyciem łąty wykonanej z różnych materiałów

Niektórzy chirurdzy stosujący łąty do zamykania tętnic szyjnych preferują użycie łąty wykonanej z własnej żyły pacjenta, podczas gdy inni opowiadają się za wykorzystaniem łąty z materiałów syntetycznych. Przegląd *Cochrane* [87] uwzględnił osiem badań [79, 83, 88–93] obejmujących 1480 operacji. Przed 1995 rokiem we wszystkich badaniach porównywano zamykanie łątą żylną z łątą z politetrafluoroetyleny (PTFE, *polytetrafluoroethylene*) [79, 83, 89, 90], ale w trzech późniejszych badaniach porównywano łątę żylną z łątami dakronowymi [91–93], a w jednym porównywano łąty dakronowe z PTFE [88]. Przydział chorych do leczenia nie był odpowiednio zaslepiony w dwóch badaniach, a w jednym z nich pacjentów obserwowano tylko do czasu wypisu ze szpitala. Analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem była możliwa w przypadku sześciu badań. We wszystkich badaniach poza dwoma

pacjenci mogli być randomizowani dwukrotnie i każda z tętnic szyjnych była przydzielona do odmiennie leczonej grupy. Odnotowano zbyt mało incydentów operacyjnych, aby możliwe było ustalenie, czy były jakiegokolwiek różnice pomiędzy łątami z żył i łątami dakronowymi pod względem występowania w okresie okołoperacyjnym udaru mózgu, zgonu i powikłań związanych z zabiegiem. Badanie porównujące łąty dakronowe i łąty z PTFE wykazało znamiennej różnicę ryzyka wystąpienia łącznie udaru mózgu, TIA (p = 0,03) oraz restenozy w ciągu 30 dni (p = 0,01), granicznie istotną różnicę dotyczącą ryzyka udaru mózgu w okresie okołoperacyjnym (p = 0,06) oraz nieznamienne zwiększenie ryzyka okołoperacyjnej zakrzepicy tętnicy szyjnej (p = 0,1) przy stosowaniu łąt dakronowych w porównaniu z łątami z PTFE. W 5 badaniach obserwowano pacjentów przez okres dłuższy niż 30 dni. W czasie obserwacji trwającej ponad 1 rok nie wykazano różnic pomiędzy dwoma typami łąt dotyczących ryzyka udaru mózgu, zgonu i restenozy tętniczej. Liczba incydentów była jednak mała. Opierając się na wystąpieniu 15 incydentów u 776 pacjentów w czterech badaniach, można zauważyć znamiennej mniej tętniaków rzekomych związanych ze stosowaniem łąt syntetycznych w porównaniu z łątami z żył (OR = 0,09, 95% CI: 0,02–0,49), ale liczba incydentów była mała i kliniczne znaczenie tych wyników jest niepewne.

Niedawno opublikowano wyniki jednego randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego z udziałem 273 pacjentów, których poddano 276 zabiegom CEA z zastosowaniem łąt dakronowych w czasie 137 operacji i łąt żylnych w trakcie 139 operacji [92]. Rodzaj łąty nie wpływał na wczesne ryzyko operacyjne, nie wiązał się z trombogennością we wczesnym okresie pooperacyjnym i nie oddziaływał na ryzyko udaru mózgu po stronie leczonej i jakiegokolwiek udaru mózgu w ciągu 3 lat. Stosowanie łąt dakronowych wiązało się jednak z istotnie częstszym występowaniem nawrotów zwężenia po 3 latach, przy czym do większości nawrotów doszło w okresie 6–12 miesięcy po operacji.

Dane z badań obserwacyjnych wskazują, że bardziej prawdopodobne jest pęknięcie łąty żyłnej, jeśli żyłę pobrano z okolic kostki [94–96]. Dlatego jeśli planuje się użycie łąty żyłnej, to właściwsze wydaje się wykorzystanie proksymalnej części żyły odpiszczelowej z okolicy pachwiny lub uda.

##### Najważniejsza kwestia

- Ponieważ różnice pomiędzy wynikami leczenia z wykorzystaniem łąt z różnych materiałów są małe, w celu wyciągnięcia ostatecznych wniosków konieczne jest uzyskanie większej liczby danych w porównaniu z dostępnymi obecnie.

#### BI.4. Rodzaj endarterektomii

Zabieg CEA standardowo wykonuje się za pomocą podłużnej arteriotomii. Zabieg ten przeprowadzony techniką ewersyjną, w której wykorzystuje się poprzeczną arteriotomię i reimplantację tętnicy szyjnej wewnętrznej, wiąże się z małym ryzykiem wystąpienia okołoperacyjnego udaru mózgu i restenozy, ale cechuje się zwiększonym ryzykiem powikłań wynikających z dystalnego odwarstwienia błony wewnętrznej.

Do pięciu badań [97–101] włączono sumarycznie 2465 pacjentów i 2589 tętnic [102]. W trzech badaniach wykonywano także obustronną CEA. W jednym badaniu randomizacji poddawano tętnice, a nie pacjentów, dlatego nie było jasne, ilu pacjentów losowo przydzielono do każdej grupy, stąd informacje dotyczące ryzyka udaru mózgu i zgonu pochodzące z tego badania włączono do osobnej analizy. Nie stwierdzono znamienych różnic dotyczących częstości występowania udaru mózgu i/lub zgonu w okresie okołoperacyjnym (1,7% vs. 2,6%, OR = 0,44, 95% CI: 0,10–1,82) i udaru mózgu w czasie obserwacji (1,4% vs. 1,7%, OR = 0,84, 95% CI: 0,43–1,64) pomiędzy leczeniem techniką ewersyjną oraz konwencjonalnymi technikami CEA. Zabieg CEA wykonywany techniką ewersyjną wiązał się ze znamienne mniejszą częstością występowania restenozy przekraczającej 50% w czasie okresu obserwacji (2,5% vs. 5,2%, OR = 0,48, 95% CI: 0,32–0,72). Nie było jednak dowodów na to, że technika ewersyjna CEA wiązała się z mniejszą liczbą incydentów neurologicznych w porównaniu z konwencjonalną CEA. Nie było znamienych statystycznie różnic dotyczących powikłań miejscowych pomiędzy grupami leczonymi techniką ewersyjną i konwencjonalną. Brakuje danych pozwalających na określenie korzyści ekonomicznych związanych z zastosowaniem techniki ewersyjnej CEA. Należy ponadto zwrócić uwagę, że gdy porównywano jedynie CEA z zastosowaniem łąty (bez pierwotnego zamknięcia) z endarterektomią ewersyjną, nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy tymi dwoma technikami pod względem częstości występowania restenozy.

W przeglądzie *Cochrane* autorzy wywnioskowali, że CEA wykonywana metodą ewersyjną może wiązać się z małym ryzykiem zamknięcia tętnicy i restenozy [102]. Badane grupy są jednak zbyt małe, aby ostatecznie ocenić zyski lub niekorzyści związane z metodą. Nie wydaje się, że redukcja częstości restenozy wiąże się z korzyściami klinicznymi wyrażającymi się zmniejszeniem ryzyka udaru mózgu zarówno w okresie okołoperacyjnym, jak i późniejszym.

#### Zalecenie dotyczące leczenia inwazyjnego

##### 9. Rodzaj endarterektomii

- Wybór techniki CEA powinien zależeć od doświadczenia chirurga i jego znajomości metody [A].

#### BI.5. Znieczulenie miejscowe vs. ogólne

Zabieg CEA zmniejsza ryzyko wystąpienia udaru u osób z objawowym (objawy w ostatnim okresie) krytycznym zwężeniem tętnicy szyjnej. Jest jednak istotne ryzyko okołoperacyjne, które można zmniejszyć, wykonując operację w znieczuleniu miejscowym, a nie ogólnym.

W przeglądzie *Cochrane* analizowano wyniki 6 randomizowanych badań [103–108], w których przeprowadzono 554 operacje, oraz wyniki 41 nierandomizowanych badań, w których przeprowadzono 25 622 operacje [109]. Jakość metodologiczna badań nierandomizowanych budziła wątpliwości. Jedenaście spośród nierandomizowanych badań było badaniami prospektywnymi, a 29 — analizami kolejnych włączonych pacjentów. W 9 nierandomizowanych badaniach liczba tętnic — w przeciwieństwie do liczby pacjentów — nie była oczywista. Metaanaliza badań nierandomizowanych wykazała, że zastosowanie znieczulenia miejscowego wiązało się ze znamienym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zgonu (35 badań), udaru mózgu (31 badań), udaru mózgu lub zgonu (26 badań), zawału serca (22 badania) i powikłań płucnych (7 badań) w ciągu 30 dni od operacji. Metaanaliza badań randomizowanych wykazała, że stosowanie znieczulenia miejscowego wiązało się ze znamienym zmniejszeniem częstości występowania miejscowych krwotoków (OR = 0,31, 95% CI: 0,12–0,79) w ciągu 30 dni od operacji, ale nie było dowodów na ograniczenie ryzyka wystąpienia udaru mózgu w trakcie operacji. Badania te obejmowały jednak zbyt małą liczbę chorych, aby możliwe było wyciągnięcie wiarygodnych wniosków, a w niektórych z nich niemożliwe było przeprowadzenie analiz wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem z powodu wykluczania chorych.

Badanie *General Anaesthesia vs. Local Anaesthesia* (GALA) jest największym randomizowanym badaniem klinicznym chirurgiczno-anestezjologicznym, jakie kiedykolwiek przeprowadzono. Uczestniczyło w nim 3526 pacjentów z 95 ośrodków w 24 krajach [110]. To wieloośrodkowe randomizowane kontrolowane badanie kliniczne o dwóch ramionach, z grupami równoległymi zaplanowano w celu ustalenia, czy rodzaj znieczulenia wpływa na chorobowość i śmiertelność okołozabiegową (zwłaszcza z powodu udaru mózgu), krótkoterminową jakość życia oraz przeżycie wolne od udaru mózgu i zawału serca w ciągu jednego roku [111].

Analiza wyników [110] wykazała, że incydenty będące pierwotnymi punktami końcowymi (zawał serca, udar mózgu lub zgon) obserwowano od randomizacji do 30 dni po leczeniu chirurgicznym u 84 spośród 1752 (4,8%) pacjentów poddawanych znieczuleniu ogólnemu i u 80 spośród 1771 (4,5%) chorych poddawanych znieczuleniu miejscowemu, a odnotowana różnica nie była znamienne statystycznie, nawet gdy incydenty będące pierwotnymi punktami końcowymi oceniano osobno. Podobnie, nie było różnic pomiędzy znieczuleniem miejscowym i ogólnym u pacjentów w wieku powyżej lub poniżej 75 lat oraz zaliczonych do grupy dużego ryzyka zabiegu chirurgicznego. U 310 chorych z zamknięciem tętnicy szyjnej po przeciwnej stronie wystąpiły 23 punkty końcowe [u 15 spośród 150 (10%) w grupie poddawanej znieczuleniu ogólnemu vs. 8 spośród 160 (5%) poddawanych znieczuleniu miejscowemu, wartość  $p$  dla tej różnicy wyniosła 0,098]. Ponadto incydenty neurologiczne z większym prawdopodobieństwem występowały po stronie przeciwnej do operowanej tętnicy (tj. po tej samej stronie co zamknięcie) w grupie otrzymującej znieczulenie ogólne (54% vs. 29%). Dlatego znieczulenie miejscowe może być korzystniejsze u pacjentów z zamknięciem tętnicy po przeciwnej stronie. Ponadto dane dotyczące rocznego przeżycia osób uczestniczących w badaniu GALA sugerowały występowanie mniejszej liczby późniejszych incydentów w grupie pacjentów otrzymujących znieczulenie miejscowe (test log-rank  $p < 0,094$ ).

Należy zwrócić uwagę, że częstość występowania powikłań w obu grupach otrzymujących znieczulenie ogólne lub znieczulenie miejscowe była dużo mniejsza w porównaniu z rezultatami badań NASCET i ECST, wskazując, że wyniki CEA w ciągu ostatnich lat istotnie się poprawiły.

#### Zalecenie dotyczące leczenia inwazyjnego

##### 10. Znieczulenie miejscowe vs. ogólne

- Zarówno znieczulenie miejscowe, jak i znieczulenie ogólne są bezpieczne. Anestezjolog i chirurg w porozumieniu z pacjentem powinni ustalić metodę znieczulenia. Znieczulenie miejscowe może dawać pewne korzyści, zwłaszcza pacjentom z zamknięciem tętnicy szyjnej po przeciwnej stronie [A].

##### B1.6. Kontrola jakości CEA

Zabieg CEA jest skuteczny w leczeniu zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych, eliminując w ten sposób potencjalne źródło zatorów do mózgu. Czasami jednak mogą wystąpić resztkowe nieprawidłowości hemodynamiczne jako wynik niedoskonałości techniki lub odmian anatomicznych. Te nieprawidłowości wiążą

się z licznymi natychmiastowymi i późnymi powikłaniami pooperacyjnymi, takimi jak nawracające objawy naczyniowo-mózgowe i wtórne incydenty udaru mózgu. Z tego powodu wykrywanie nieprawidłowości przepływu lub wad błony wewnętrznej u pacjentów poddawanych CEA oraz uzyskanie prawidłowych śródoperacyjnych i pooperacyjnych parametrów hemodynamicznych są niezbędne do wyeliminowania potencjalnie zagrażających życiu incydentów okołoperacyjnych i późnych incydentów naczyniowo-mózgowych [112]. Zaleca się śródoperacyjną kontrolę jakości po CEA w celu poprawy wyników leczenia chirurgicznego pozaczaskowej CAD. Celem wykonywania badań po CEA jest identyfikacja potencjalnych wad technicznych lub niedoskonałości miejsca endarterektomii (rozdarcie błony wewnętrznej, agregaty płytek krwi, pozostałości po blaszkach miażdżycowych, szwy powodujące zwężenia oraz zagięcia łaty), które mogą wiązać się z okołoperacyjnymi powikłaniami neurologicznymi i restenozą [113, 114]. Blaisdell w 1968 roku w celu kontroli jakości po endarterektomii wprowadził angiografię śródoperacyjną [115]. W ostatnich latach badanie metodą duplex, angioscopia oraz ultrasonografia wewnątrznacyniowa (IVUS, *intravascular ultrasound*) zaproponowano jako metody alternatywne, dokładne i mniej inwazyjne. Nie ma powszechnej zgody dotyczącej potrzeby rutynowego wykonywania kontroli śródoperacyjnej lub przewagi jednej z metod nad innymi. Nie zaleca się rutynowego przeprowadzania arteriografii po CEA [116]. Zasada indywidualnego podejścia do chorego w zależności od decyzji chirurga sprawia, że interwencja wydaje się być bezpieczna.

#### Zalecenie dotyczące leczenia inwazyjnego

##### 11. Kontrola jakości CEA

- Zaleca się ocenę wyników CEA po jego zakończeniu za pomocą ultrasonografii lub arteriografii śródoperacyjnej [B].

##### B1.7. Okołoperacyjne leczenie farmakologiczne

Jak wskazano w ostatnim przeglądzie *Cochrane*, leki przeciwplatekcyjne zmniejszają ryzyko wystąpienia udaru mózgu u pacjentów poddawanych CEA [117]. Sugeruje się, że mogą one zwiększać ryzyko pojawienia się krwotoku, ale obecnie dostępna jest bardzo mała liczba danych, aby możliwa była ocena ilościowa tego działania. Dlatego nie ma powodu, dla którego należałoby wstrzymać leczenie przeciwplatekowe u pacjentów poddawanych CEA. W badaniu z podwójnie ślełą próbą kontrolowanym placebo mała dawka kwasu acetylosalicylowego (75 mg dziennie) powodowała redukcję liczby udarów mózgu przebiegających bez całkowitego powrotu do zdrowia w ciągu 1 tygodnia [118]. Grupy

nie różniły się pod względem krwawienia śródoperacyjnego. W badaniu ACE, będącym podwójnie ślepy, randomizowanym kontrolowanym badaniem klinicznym, porównywano kwas acetylosalicylowy w dawkach 81, 325, 650 i 1300 mg, podawanych przed CEA i przez kolejne 3 miesiące [119]. Pierwotny złożony punkt końcowy obejmował udar mózgu, zawał serca i zgon. Po 30 dniach (5,4 vs. 7,0%,  $p < 0,07$ ) i po 3 miesiącach (6,2 vs. 8,4%,  $p < 0,03$ ) występował on rzadziej w grupach otrzymujących małe dawki (81 mg i 325 mg) w porównaniu z grupami otrzymującymi duże dawki (650 mg i 1300 mg).

Chociaż klopidogrel ma określone wskazania w prewencji udaru mózgu, to nie jest jasne, jak należy podawać ten lek w czasie zabiegu operacyjnego. Rolę klopidogrelu stosowanego łącznie z kwasem acetylosalicylowym w redukowaniu zatorów mózgowych u pacjentów poddawanych CEA badali Payne i wsp. [120]. Osoby przyjmujące kwas acetylosalicylowy w typowej dawce 150 mg losowo przydzielano do grup otrzymujących dodatkowo 75 mg klopidogrelu lub placebo. Tworzenie zatorów oceniane za pomocą dopplerowskiego badania przezczaszkowego w ciągu pierwszych 3 godzin po operacji było istotnie mniejsze w grupie otrzymującej klopidogrel (2,2%) w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo (18,5%), co odpowiada 10-krotnemu zmniejszeniu ryzyka względnego. W grupie osób leczonych z zastosowaniem klopidogrelu istotnie dłuższy był jednak czas od przywrócenia przepływu do zamknięcia skóry (pośredni marker hemostazy), chociaż nie występował wzrost częstości powikłań pod postacią krwawień i konieczności przetaczania krwi.

Brakuje dobrze zaprojektowanych badań lub doniesień obejmujących duże populacje, dotyczących pacjentów otrzymujących doustne antykoagulanty (np. z powodu migotania przedsionków lub sztucznej zastawki serca) pozwalających na dokładne określenie ryzyka w grupie osób czasowo zaprzestających stosowania antykoagulacji w okresie okołoperacyjnym. U większości chorych, u których konieczne jest czasowe przerwanie leczenia warfaryną, należy rozważyć terapię pomostową („bridging therapy”) z zastosowaniem heparyny niefrakcjonowanej lub heparyny drobnocząsteczkowej [121]. U pacjentów leczonych warfaryną, u których docelowa wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalised ratio*) wynosi 2,0–3,0 lub 2,5–3,5, zaprzestanie stosowania warfaryny odpowiednio 5 lub 6 dni przed operacją zapewni prawidłowy INR w czasie operacji [122]. Oznaczenie INR powinno się wykonać w dniu poprzedzającym operację, aby upewnić się, że wartość ta jest prawidłowa.

W celu oceny wpływu podawania statyn w okresie okołoperacyjnym u pacjentów poddawanych CEA w Johns Hopkins Medical Institutions przeprowadzono trwające 10 lat badanie [123]. Zabieg CEA wykonano u 1566 pacjentów, w tym u 126 (8%), których poddano jednoczesnemu zabiegowi CEA i pomostowaniu wieńcowemu (CABG, *coronary artery bypass grafting*). Stosowanie statyn wiązało się ze zmniejszeniem występowania w okresie okołoperacyjnym udaru mózgu (1,2% vs. 4,5%;  $p < 0,01$ ); śmiertelności (0,3% vs. 2,1%;  $p < 0,01$ ) oraz długości hospitalizacji [mediana wynosiła 2 dni (przedział międzykwartylowy 2–5) vs. 3 dni (przedział międzykwartylowy 2–7);  $p < 0,05$ ]. Wykazano, że samo okołoperacyjne stosowanie statyn zmniejszało 3-krotnie ryzyko wystąpienia udaru mózgu (OR = 0,35; 95% CI: 0,15–0,85;  $p < 0,05$ ), a zgonu 5-krotnie (OR = 0,20; 95% CI: 0,04–0,99;  $p = 0,05$ ). Zmniejszenie częstości okołoperacyjnego udaru mózgu obserwowane przy stosowaniu statyn utrzymywało się niezależnie od roku wykonania operacji.

Przeprowadzono dwa prospektywne randomizowane badania oceniające skuteczność okołoperacyjnego stosowania statyn u pacjentów poddawanych dużym operacjom naczyniowym. W pierwszym badaniu, przeprowadzonym przez Durazzo i wsp. [124], chorych poddawanych CEA lub innej dużej operacji naczyniowej, losowo przydzielano do grupy przyjmującej 20 mg atorwastatyny lub do grupy otrzymującej placebo raz na dobę przez okres 45 dni, bez względu na stężenie cholesterolu w surowicy. Operację naczyniową przeprowadzano średnio po 30 dniach po randomizacji, a chorych objęto prospektywną obserwacją przez okres 6 miesięcy. U pacjentów otrzymujących statynę w tym badaniu stwierdzono 3-krotne zmniejszenie (8% vs. 26%,  $p < 0,031$ ) częstości występowania złożonego punktu składającego się z incydentów sercowo-naczyniowych, w tym ostrego zawału serca, niedokrwiennego udaru mózgu, niestabilnej dławicy i zgonu z przyczyn sercowych w ciągu 6 miesięcy. W innym prospektywnym nierandomizowanym badaniu klinicznym przeprowadzonym przez Schouten i wsp. [125] pacjenci otrzymywali statyny przez 40 dni przed planowym zabiegiem naczyniowym, a leczenie kontynuowano, gdy chorzy wznawiali doustne przyjmowanie pokarmów w okresie pooperacyjnym. W badaniu tym wykazano, że leczenie statyną wiązało się z istotnym zmniejszeniem częstości występowania złożonego punktu końcowego składającego się ze zgonu w okresie okołoperacyjnym i zawału serca (8,8% vs. 14,7%;  $p < 0,01$ ).

Przyjmując, że stosowanie statyn jest korzystne w okresie okołoperacyjnym, zarówno dzięki mechani-

zmom plejotropowym, jak i hipolipemizującym, rozsądne wydaje się ich zalecanie pacjentom przed zabiegiem tak wcześnie, jak jest to możliwe [126]. Obecnie brakuje obiektywnych danych sugerujących przewagę jednej statyny nad inną w okresie okołoperacyjnym.

#### Zalecenie dotyczące leczenia inwazyjnego

##### 12. Leczenie farmakologiczne w okresie okołoperacyjnym

- Przed zabiegiem CEA, w jego trakcie i po nim należy podawać kwas acetylosalicylowy w dawce 75–325 mg na dobę wraz ze statyną [A].

#### Najważniejsza kwestia

- Niezbędna jest większa liczba danych z badań randomizowanych w celu ustalenia roli kłopidogrelu w czasie CEA.

## B2. Technika stentowania tętnicy szyjnej

### B2.1. Wstęp

W tej sekcji opisano podstawy techniki zabiegów oraz ich powikłania, podjęto też próbę wyróżnienia czynników, które mogą wpływać na wyniki okołozabiegowe. Powszechnie wiadomo, że występują liczne odmiany podstawowej techniki — celem tej sekcji nie jest zalecanie jednej z nich. Dane, tam, gdzie było to możliwe, uzyskano z recenzowanych publikacji.

### B2.2. Podstawowa technika

- Najlepiej, aby decyzję o wykonaniu CAS podjął wielodyscyplinarny zespół.
- Należy ocenić czynniki ryzyka u pacjentów; zazwyczaj powinno się u nich stosować podwójne leczenie przeciwplatekcyjne [127].
- Typowo miejscem dostępu naczyniowego jest tętnica udowa wspólna, chociaż dopuszcza się także bezpośrednie nakłucie tętnicy szyjnej oraz uzyskanie dostępu przez tętnice kończyny górnej [128].
- Podaje się 5000–7500 j.m. heparyny [5000 j.m. zapewni utrzymanie aktywowanego czasu krzepnięcia (ACT, *activated clotting time*) 2-krotnie powyżej normy przez 45 min]. Niektóre oddziały monitorują ACT do uzyskania wartości 2-krotnie przekraczającej normę.
- Poniżej rozwidlenia tętnicy szyjnej należy umieścić długą koszulkę lub cewnik prowadzący.
- W większości przypadków na tym etapie stosuje się mechaniczną protekcję mózgu. Do dostępnych obecnie metod protekcji mózgu należą: (a) zamknięcie proksymalne (zacisk wewnątrznaczyniowy lub odwrócenie przepływu), (b) dystalne zamknięcie z wykorzystaniem balonu oraz (c) fil-

try. Nie wykazano przewagi jednej z technik nad innymi [129].

- W celu zmniejszenia stymulacji baroreceptorów tętnicy szyjnej podaje się atropinę (0,6–1,2 mg) lub glikopiryrolat (0,6 mg) [130].
- Niektórzy operatorzy wykonują predylatację zwężenia w przypadkach występowania zwężeń niemal zamykających naczynie w celu ułatwienia późniejszego umieszczenia stentu.
- Umieszcza się stent samorozprężalny pokrywający całą zmianę. Nie stosuje się obecnie stentów rozprężanych na balonie ze względu na ryzyko zmiążdżenia mogące prowadzić do zamknięcia tętnicy; nie wykazano przewagi jednego typu stentów samorozprężalnych nad innymi.
- Na tym etapie wykonuje się postdylatację. Obecna praktyka preferuje niepełne poszerzenie zwężenia („*under-dilatation*”) w celu ograniczenia zatorowości dystalnej.
- Usuwa się mechaniczny system protekcji mózgu.
- Często stosuje się urządzenia zamykające tętnice w obrębie tętnicy udowej, aby skrócić okres unieruchomienia.

Nadrzędne znaczenie dla przeprowadzenia dokładnego, bezpiecznego leczenia ma dobrej jakości obrazowanie, dlatego wskazane jest wykonywanie zabiegu z zastosowaniem odpowiedniego systemu angiografii subtrakcyjnej z ruchomym stołem i obracanym ramieniem.

Możliwość powiększania i wzmacniania obrazu ułatwia zabiegi na dużym polu, a pomiary w czasie rzeczywistym zapewniają użycie prawidłowego rozmiaru systemu protekcyjnego i stentu. Niezbędna jest obecność anestezjologa lub innego lekarza potrafiącego zapewnić odpowiednią kontrolę hemodynamiczną.

### B2.3. Powikłania

Często występują powikłania związane z systemami protekcji mózgu [131]. Powszechnie stwierdza się skurcz naczyń w miejscu ulokowania filtra, co w większości przypadków jest nieznaczące i nie wymaga interwencji. Niekiedy skurcz naczyń może być na tyle silny, że spowoduje zatrzymanie przepływu. Jego leczenie polega w pierwszej kolejności na usunięciu filtra, następnie w momencie odtworzenia się jakiegokolwiek przepływu należy podać lek rozkurczowy (np. nitrat w dawce 200 µg).

Innymi przyczynami zatrzymania przepływu są: rozwarstwienie, ostra zakrzepica w stencie oraz wypełnienie filtra przez resztki zatorowe. Najlepszym sposobem leczenia rozwarstwienia ograniczającego przepływ jest wszczepienie kolejnego stentu. Ostra zakrzepica w stencie występuje niezwykle rzadko, najprawdopodobniej

najlepszym sposobem leczenia jest stosowanie inhibitorów GP IIb/IIIa (np. abciximab) lub leków trombolitycznych [np. rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (rtPA, *recombinant tissue plasminogen activator*)] połączone z użyciem systemów protekcji mózgu. W przypadku wykrycia obecności dużego zatoru w obrębie filtra przed jego usunięciem najlepszym sposobem postępowania jest częściowe zamknięcie i usunięcie filtra, jeśli jest to możliwe, albo próba powtórnego użycia inhibitora GP IIb/IIIa (np. abciximab) lub leku trombolitycznego (np. rtPA).

Niekiedy może dojść do ostrego incydentu niedokrwienia półkuli mózgu w trakcie zabiegu. Przy wykrzestaniu systemu protekcji mózgu występuje on obecnie bardzo rzadko, jest spowodowany widocznym zaturem w krążeniu wewnątrzczaszkowym. Jeśli zator zostanie uwidoczniiony w czasie angiografii, można zastosować jego mechaniczne rozkawałkowanie, usunięcie lub lizę. Wszystkich metod używa się z powodzeniem i nie ma obecnie przesłanek do uznawania jednej techniki za lepszą od pozostałych. Zwykle nie udaje się jednak uwidocznić zatoru, dlatego prawdopodobnym mechanizmem jest wtedy dystalna mikroembolizacja. Należy potwierdzić ją za pomocą badania MRI, wykluczając krwotok. Następnie zaleca się utrzymywanie leczenia przeciwkrzepliwego w celu ograniczenia poszerzania się zakrzepu.

Spadek ciśnienia tętniczego bezpośrednio po CAS występuje u 19–51% pacjentów, ale jest zwykle przemijający i rzadko wiąże się z występowaniem objawów [130, 132–135]. Może utrzymywać się ponad 24 godziny u 3–4% chorych. Dotychczas nie ustalono, u których pacjentów należy stosować leki naczynioskurczowe.

Często stwierdza się także bradykardię. W przypadkach profilaktycznego podawania atropiny doniesienia wskazują na częstość występowania wynoszącą 2,3–37% [130, 136–138] oraz 23–62% w przypadkach niestosowania profilaktycznego atropiny [130, 135, 139–141]. Do istotnych czynników ryzyka wystąpienia bradykardii w czasie CAS należą: wiek, zmiany objawowe, obecność owrzodzeń i zwapnień oraz zmiany w obrębie opuszki tętnicy szyjnej. Powszechnie nie stosuje się profilaktycznego wszczepienia czasowego stymulatora serca, a profilaktyczne podawanie atropiny jest dyskusyjne z powodu jej potencjalnych działań niepożądanych, w tym tachykardii, która zwiększa zapotrzebowanie na tlen.

Duże powikłania dotyczące miejsca dostępu naczyniowego występują u około 3% pacjentów, należą do nich krwotok i zamknięcie tętnicy.

Inne powikłania (pogorszenie czynności nerek itd.) są wspólne dla wszystkich zabiegów wewnątrznaczyniowych.

## B2.4. Poprawa wyników stentowania tętnic szyjnych

### Szkolenia i doświadczenie

Kilka doniesień *Italian Consensus Carotid Stenting (ICCS)*/grupy SPREAD, Amerykańskiego Towarzystwa Radiologii Interwencyjnej i Leczniczej (*American Society of Interventional and Therapeutic Radiology*), Amerykańskiego Towarzystwa Neuroradiologii (*American Society of Neuroradiology*) oraz Towarzystwa Chirurgii Naczyniowej (*Society for Vascular Surgery*) skupiło się na szkoleniach, umiejętnościach oraz standardach przyznawania kwalifikacji dotyczących wykonywania CAS [142–144].

Właściwe szkolenia dla lekarzy zajmujących się wewnątrznaczyniowymi zabiegami w obrębie tętnic nad-aortalnych powinny uwzględniać następujące kwestie:

1. Przyswojenie wiedzy teoretycznej dotyczącej chorób naczyniowo-mózgowych.
2. Szkolenie z zakresu angiografii diagnostycznej: wirtualna rzeczywistość może być pomocna.
3. Szkolenia obejmujące postępowanie zabiegowe: dotyczące poszczególnych urządzeń pochodzących od różnych producentów.
4. Szkolenie chirurgiczne.

Należy podtrzymywać uzyskane umiejętności techniczne. Można to osiągnąć poprzez zapewnienie minimalnej wymaganej liczby leczonych przypadków na rok.

Należy zwrócić uwagę, że w zaleceniach różnych towarzystw występuje szeroki zakres minimalnych wymagań dotyczących szkoleń i kwalifikacji. W oświadczeniu *Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCAI)*/*Society for Vascular Medicine and Biology (SVMB)*/*Society for Vascular Surgery (SVS)* dotyczącym umiejętności klinicznych potrzebnych przy zabiegach na tętnicach szyjnych wymaga się, aby osoba szkoląca się wykonała samodzielnie co najmniej 15 diagnostycznych angiografii szyjno-mózgowych przed rozpoczęciem zabiegów stentowania jako pierwszy operator [143]. Odpowiednio liczba wymagana przez *NeuroVascular Coalition Writing Group* wynosi 100 diagnostycznych angiografii szyjno-mózgowych wykonanych pod właściwym nadzorem [144], podczas gdy połączona komisja ICCS-SPREAD wymaga 150 procedur w obrębie naczyń nadaortalnych (zarówno zabiegów diagnostycznych, jak i interwencyjnych), spośród których co najmniej 100 powinno się wykonać jako pierwszy operator [136]. Podobnie, minimalne szkolenie w celu uzyskania podstawowych kwalifikacji i umiejętności technicznych niezbędnych pierwszemu operatorowi wykonującemu stentowanie tętnic szyjnych stanowi przeprowadzenie od 25 procedur stentowania tętnic szyjnych (połowa jako pierwszy operator) [143] i 75 procedur (w tym  $\geq 50$  jako pierwszy operator) [142]. Wykazano użyteczność symulatorów



CAS zarówno w szkoleniu, jak i ocenie umiejętności technicznych, nie mogą one jednak zastąpić prawdziwego doświadczenia.

Różnorodność standardów umiejętności odzwierciedla się także w różnych progach wymaganych dla badaczy uczestniczących w randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych. W badaniu SPACE wymagano 25 kolejnych udanych przezskórnych angioplastyk lub zabiegów stentowania [28], podczas gdy w badaniu EVA-3S wymagano co najmniej 12 zabiegów stentowania tętnic szyjnych lub co najmniej 35 zabiegów stentowania w obrębie pni nadaortalnych, w tym co najmniej 5 w obrębie tętnicy szyjnej [27]. W badaniach SAPPHERE [26] i CREST [145] doświadczenie lekarza zabiegowego musiało być równe lub większe od opublikowanych wyników stentowania tętnic szyjnych (tj. częstość występowania udaru mózgu lub zgonu w okresie okołozabiegowym mniejsza niż 6–8%).

#### Leki

Przeprowadzono tylko jedno randomizowane kontrolowane badanie kliniczne oceniające efekty podwójnego leczenia przeciwplatekowego u pacjentów poddawanych CAS [146]. W tym badaniu porównywano leczenie kwasem acetylosalicylowym w dawce 75 mg stosowanym z heparyną podawaną przez 24 godz. z terapią kwasem acetylosalicylowym w dawce 75 mg stosowanym z kłopidogrelem w wysycającej dawce 300 mg podawanej 6–12 godz. przed zabiegiem. Wykazano, że podwójne leczenie przeciwplatekowe wiązało się ze znamienym zmniejszeniem częstości występowania powikłań neurologicznych (25% vs. 0%) bez dodatkowego zwiększenia częstości powikłań krwotocznych. Optymalna dawka kwasu acetylosalicylowego wynosi 75–325 mg, podczas gdy dawka kłopidogrelu — 75 mg; oba leki stosuje się co najmniej 3 dni przed zabiegiem stentowania [27, 28, 147–149]. W przypadku pilnych zabiegów można podać pojedynczą dawkę 300 mg kłopidogrelu 6–12 godz. przed zabiegiem. Podwójne leczenie przeciwplatekowe powinno być kontynuowane co najmniej przez 1 miesiąc po zabiegu wszczęcia stentu do tętnicy szyjnej, a optymalnie przez 3 miesiące, uwzględniając fakt, że endotelializacja stentu jest procesem powolnym, trwającym 28–96 dni [150].

Mimo braku badań randomizowanych dotyczących leczenia przeciwplatekowego po CAS dowody z badań CURE i CREDO obejmujących pacjentów z dławicą niestabilną lub przezskórną angioplastyką wieńcową sugerują, że przedłużone podwójne leczenie przeciwplatekowe może redukować częstość incydentów niedokrwiennej u osób po stentowaniu tętnic szyjnych [151,

152]. Wykazanie, że podgrupy dużego ryzyka, takie jak chorzy na cukrzycę lub pacjenci po zabiegu kardiochirurgicznym, odnoszą większe korzyści ze stosowania kłopidogrelu w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym, pozwala przypuszczać, że jest prawdopodobne, iż w szczególności te podgrupy mogą osiągnąć korzyści z przedłużonego podwójnego leczenia przeciwplatekowego [153].

Uwzględniając korzystne działania statyn u pacjentów poddawanych CEA, zrozumiałe wydaje się przekonanie o ich skuteczności u chorych poddawanych CAS. Brakuje jednak dowodów z odpowiednich randomizowanych lub prospektywnych badań. W retrospektywnym badaniu przeglądowym przeprowadzonym przez Groschel i wsp. [154] zidentyfikowano 180 pacjentów, u których wykonano CAS z powodu istotnego objawowego zwężenia tętnicy szyjnej. Częstość występowania wszystkich incydentów sercowo-naczyniowych wynosiła 4% wśród osób przyjmujących statyny, podczas gdy u osób ich nieotrzymujących 15% ( $p < 0,05$ ). Częstość występowania udarów mózgu wynosiła w tym badaniu 4% vs. 12%, zawału serca 0% vs. 2%, a śmiertelność 0% vs. 2%. Konieczne jest jednak przeprowadzenie dalszych badań.

Wydaje się prawdopodobne, że leki, które mają hamować baroreceptory w tętnicach szyjnych, zapewniają pewną ochronę przed ciężką bradykardią i asystolią w czasie manipulacji w obrębie opuszki tętnicy szyjnej [130].

#### Mechaniczne systemy protekcji mózgu

Brakuje randomizowanych badań potwierdzających korzyści ze stosowania mechanicznych systemów protekcji mózgu. W przeglądzie wszystkich badań informujących o częstości powikłań CAS opublikowanych w latach 1990–2002 wystąpienie złożonego punktu końcowego — udaru mózgu i zgonu — w ciągu 30 dni odnotowano u 1,8% pacjentów leczonych z użyciem systemów protekcji mózgu i u 5,5% chorych leczonych bez wykorzystania tych urządzeń ( $p < 0,001$ ) [155]. W tym przeglądzie uwzględniono 2537 zabiegów CAS wykonywanych bez systemów protekcji i 896 procedur CAS z zastosowaniem tych urządzeń. W późniejszym raporcie *Global Carotid Artery Stent Registry* udokumentowano, że częstość występowania udaru mózgu i zgonów związanych z zabiegiem w 6753 przypadkach wykonanych bez urządzeń protekcji mózgu wynosiła 5,3%, podczas gdy odpowiednia częstość w 4221 przypadkach przeprowadzonych z urządzeniami protekcji mózgu wynosiła 2,2% [156]. Opublikowanie tych danych doprowadziło do niemal powszechnego i rutynowego stosowania urządzeń protekcji mózgu w czasie CAS.

Jednak w ostatniej metaanalizie wykonanej przez *Cochrane Collaboration* wywnioskowano, że brakuje istotnych różnic w zakresie częstości zgonu i jakiegokolwiek udaru mózgu pomiędzy leczeniem wewnątrznacyniowym z protekcją mózgu i bez niej (OR = 0,77, 95% CI: 0,41–1,46,  $p = 0,43$ ) [30]. Metaanalizą objęto dwa nierandomizowane badania (EVA-3S i SPACE), w których porównano efekty przeprowadzenia zabiegu angioplastyki z zastosowaniem urządzeń protekcji mózgu i bez nich.

Niedawno opublikowano wyniki pierwszego prospektywnego badania dotyczącego wykonywania CAS z dystalnym filtrem ochronnym lub bez niego. Wykazano w nim, przeciwnie do wstępnych oczekiwań, że nowe zmiany odnotowane w badaniu MRI wystąpiły u 72% osób z grupy, w której zastosowano urządzenia protekcji mózgu, podczas gdy w grupie, w której ich nie użyto, odsetek ten wynosił 44% ( $p = 0,09$ ) [157]. Większość z tych zmian była niema klinicznie, a częstość występowania udaru mózgu była jednakowa w obu grupach (11%). Głównym ograniczeniem tego badania była mała liczba włączonych przypadków (36 zabiegów stentowania u 35 osób), co wynikało z niechęci pacjentów do udziału w badaniu z grupą bez urządzeń protekcji mózgu.

#### Zalecenie dotyczące leczenia inwazyjnego

##### 1.3. Poprawa wyników CAS

- Zabieg CAS powinno się wykonywać przy podwójnym leczeniu przeciwplatekowanym z zastosowaniem kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu [A].
- Podwójne leczenie przeciwplatekowe należy rozpocząć przed CAS i kontynuować przez 3 miesiące po zabiegu stentowania [C].
- Konieczny jest rozwój programów szkoleń poddawanych stałej ocenie [B].
- Stosowanie systemów protekcji mózgu prawdopodobnie jest korzystne [C].

##### Najważniejsze kwestie

- Korzyści ze stosowania urządzeń protekcji mózgu nie zostały poparte dowodami klasy A.
- Należy określić optymalny rodzaj protekcji mózgu.
- Nie stworzono jeszcze doskonałego stentu.

### B3. Leczenie współistniejącej choroby tętnic obwodowych i zwężenia tętnicy szyjnej

#### B3.1. Wstęp

Przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych (PAD, *peripheral arterial disease*) jest markerem uogólnionej miażdżycy zwiększającym ryzyko udaru mózgu, zawału serca, jak również zgonu z przyczyn sercowo-naczy-

niowych [158–161]. Miażdżycą jest chorobą uogólnioną i postępującą, dotyczy różnych odcinków tętnic w organizmie. Częstość jednoczesnego występowania istotnego zwężenia tętnicy szyjnej w grupie pacjentów z PAD jest duża. W kilku badaniach wykazano współistnienie zmian w tętnicach szyjnych (> 50-procentowe zwężenie) obecne u do 33% pacjentów z objawową PAD [162, 163]. Wyniki te muszą zostać porównane z rezultatami badań przekrojowych i populacyjnych, w których częstość występowania zwężenia większego niż 50% wydaje się mieścić w granicach 0,8–8%. Zgłaszano nawet większą częstość występowania (do 60%), jeśli dokonano podziału według dodatkowych czynników ryzyka, takich jak cukrzyca, wiek powyżej 70 lat, wartość wskaźnika kostka–ramię (ABI, *ankle-brachial index*) mniejsza niż 0,8 [164, 165]. U znaczącej większości tych chorych nie stwierdza się objawów; postępowanie kliniczne jest jednak skomplikowane zarówno pod względem bezpośredniego leczenia, jak i prewencji wtórnej.

#### B3.2. Rozpoznanie

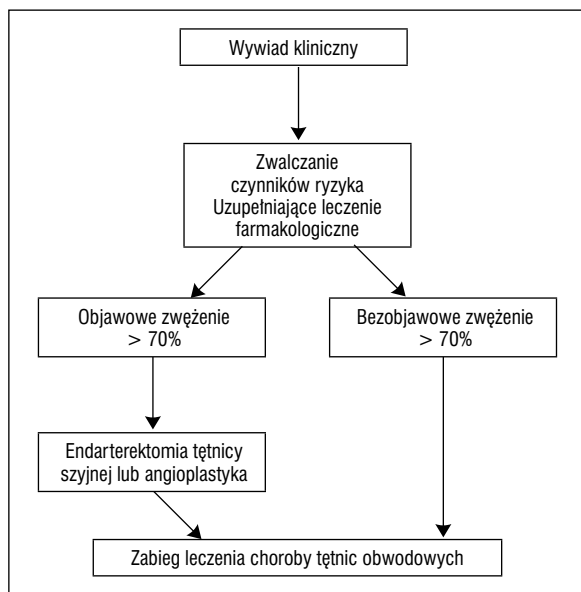
Szczególne znaczenie ma uważne zbieranie wywiadu u pacjentów zakwalifikowanych do interwencyjnego leczenia PAD, aby wychwycić objawy, które mogą być wynikiem CAD. Ważne jest także badanie kliniczne i neurologiczne, w tym palpacja oraz osłuchiwanie tętnic szyjnych. Konieczna jest jednak ostrożna interpretacja odchyleń, ponieważ szmer nad tętnicą szyjną nie musi koniecznie wskazywać na istotne zwężenie. Podobnie, brak szmeru nie oznacza braku nieprawidłowości w tętnicy [166].

U pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono niedawno przebyte (< 6 miesięcy) TIA/udar mózgu, należy przeprowadzić badanie tętnic szyjnych metodą duplex. Można rozważyć także badanie duplex u wszystkich pacjentów z chorobami naczyniowymi, ale takie podejście jest kontrowersyjne i należy wykazać jego opłacalność. Według badania Cina i wsp. wartość wskaźnika ABI mniejsza niż 0,4 w połączeniu z dwoma lub więcej czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego usprawiedliwia badania przesiewowe w tej szczególnej podgrupie [163].

Do innych metod diagnostycznych należą angiografia rezonansu magnetycznego (MRA, *magnetic resonance angiography*) i klasyczna angiografia z podaniem kontrastu, ale wykonywanie tych badań powinno się ograniczyć do przypadków z nierozstrzygającymi wynikami badania duplex.

#### B3.3. Postępowanie kliniczne

Obligatoryjne jest leczenie chorób będących czynnikami ryzyka, w tym uzyskanie kontroli cukrzycy oraz leczenie niewydolności serca i nadciśnienia tętniczego.



**Rycina 1.** Algorytm postępowania przy współistnieniu zwężenia tętnicy szyjnej i choroby tętnic obwodowych. Zaadaptowano z Clement i wsp. [167]

Leki przeciwplatekcyjne i statyny są ważne jako terapia wspomagająca, redukując ryzyko zatorowości i prawdopodobnie stabilizując także blaszkę miażdżycową.

Leczenie przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych (PAD) nie powinno być opóźniane z powodu bezobjawowego zwężenia tętnicy szyjnej. Leczenie takiego zwężenia może się odbyć w dalszej kolejności w zależności od strategii ośrodka (ryc. 1) [167].

Jednocześnie w przypadku zwężenia tętnicy szyjnej większego niż 70%, powodującego objawy w ciągu ostatnich 6 miesięcy, priorytetowe jest leczenie tego schorzenia przed postępowaniem chirurgicznym dotyczącym PAD.

Innym możliwym podejściem jest jednoczesne wykonanie obu zabiegów, chociaż takie rozwiązanie może być bardziej obciążające dla chorego. Brakuje dowodów naukowych dotyczących tego sposobu postępowania.

#### Zalecenie dotyczące leczenia inwazyjnego

##### 14. Leczenie współistniejącego przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych i zwężenia tętnicy szyjnej

- Zwężenie tętnicy szyjnej, niepowodujące objawów przez ostatnie 6 miesięcy, nie musi opóźnić leczenia operacyjnego przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych [C].

#### **B4. Leczenie współistniejącej choroby wieńcowej i zwężenia tętnicy szyjnej**

U pacjentów poddawanych zabiegowi pomostowania wieńcowego (CABG) istotne zwężenie tętnicy szyjnej

występuje z częstością 2,8–22% [168, 169], podczas gdy u 28–40% pacjentów poddawanych endarterektomii (CEA) współistnieje istotna choroba wieńcowa [170, 171]. Na ogół chorych z łagodną lub umiarkowaną chorobą wieńcową można poddać zabiegowi CEA z akceptowalnie małym ryzykiem okołoperacyjnym. Jednak u pacjentów z ciężką chorobą wieńcową, objawiającą się jako dławica niestabilna lub niewydolność serca w klasach czynnościowych III lub IV według klasyfikacji *New York Heart Association* (NYHA) i z objawowym, krytycznym zwężeniem tętnicy szyjnej, optymalna strategia leczenia chirurgicznego pozostaje kwestią do dyskusji. Operowanie zmiany w tętnicy szyjnej w pierwszej kolejności naraża pacjenta na zwiększone ryzyko śmiertelności i chorobowości z powodu zawału serca; operowanie w pierwszej kolejności tętnic wieńcowych naraża pacjenta na zwiększone ryzyko udaru mózgu w okresie okołoperacyjnym, natomiast przeprowadzenie obu operacji jednocześnie może wywoływać u chorego nadmierny stres chirurgiczny.

Przeprowadzono kilka metaanaliz w celu podsumowania licznych rozbieżnych danych z piśmiennictwa. Do ostatniej metaanalizy [172] włączono 97 opublikowanych badań, obejmujących 8972 etapowe lub jednoczasowe operacje. Wywnioskowano, że nie ma znamiennej różnicy w wynikach pomiędzy procedurami etapowymi a synchronicznymi. Połączone ryzyko zgonu/udaru mózgu lub zawału serca wynosiło 10–12% dla obu strategii. Jednak przy braku badań randomizowanych nie jest możliwe wyciągnięcie dokładnych wniosków dotyczących najlepszej strategii leczenia. Do czasu, gdy nowoczesne, w pełni randomizowane badanie kliniczne rozwiąże zamieszanie wokół wyboru odpowiedniego postępowania u pacjentów ze współistniejącą ciężką chorobą wieńcową i zwężeniem tętnicy szyjnej, podejście chirurgiczne powinno być zindywidualizowane i oparte na ocenie szczególnego profilu ryzyka każdego pacjenta.

Pozostaje więc ocenić, czy stentowanie tętnicy szyjnej może być rozwiązaniem dla jednoczesnego leczenia choroby wieńcowej i zwężenia tętnicy szyjnej. W badaniu SAPHIRE wykazano przewagę stentowania tętnicy szyjnej nad endarterektomią pod względem powikłań sercowych u pacjentów z grupy dużego ryzyka [26]. W celu uzyskania jednoznacznych odpowiedzi konieczne jest przeprowadzenie badania randomizowanego obejmującego wyłącznie chorych, u których konieczne jest wykonanie CABG.

#### Zalecenie dotyczące leczenia inwazyjnego

##### 15. Leczenie współistniejącej choroby wieńcowej i zwężenia tętnicy szyjnej

- Do czasu uzyskania danych z randomizowanych badań klinicznych postępowanie chirurgiczne u chorych

ze współistniejącą ciężką chorobą wieńcową i zwężeniem tętnicy szyjnej powinno być zindywidualizowane i oparte na ocenie szczególnego profilu ryzyka każdego pacjenta [C].

### B5. Nowości (trwające badania kliniczne)

Głównymi punktami zainteresowania trwających wieloośrodkowych, międzynarodowych, randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych dotyczących wyników leczenia zwężeń tętnic szyjnych są: rola przezskórnej angioplastyki i stentowania (leczenie wewnątrznacyniowe), optymalne leczenie chorych, u których nie występują objawy, oraz CEA w znieczuleniu ogólnym lub miejscowym. Innymi obszarami zainteresowania są: zapobieganie zakrzepowo-zatorowemu udarowi mózgu w okresie pooperacyjnym oraz leczenie zamknięcia tętnicy szyjnej.

Poniżej przedstawiono informacje o kilku trwających obecnie badaniach:

- *International Carotid Stenting Study (ICSS)* — badanie porównujące pierwotne stentowanie z CEA w leczeniu objawowego zwężenia tętnicy szyjnej;
- *Carotid Revascularisation Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST)* — badanie porównujące leczenie wewnątrznacyniowe z endarterektomią u pacjentów z objawowym lub bezobjawowym zwężeniem tętnicy szyjnej;
- *Transatlantic Asymptomatic Carotid Intervention (TACIT)* — badanie porównujące optymalne leczenie zachowawcze (BMT, *best medical therapy*) stosowane łącznie ze stentowaniem tętnicy szyjnej lub endarterektomią z samym optymalnym leczeniem zachowawczym w zapobieganiu udarowi mózgu i zgonom u pacjentów z bezobjawowym zwężeniem tętnicy szyjnej;
- *Asymptomatic Carotid Surgery Trial 2 (ACST-2)* — badanie porównujące endarterektomię tętnicy szyjnej i CAS w leczeniu bezobjawowych zwężeń tętnicy szyjnej;
- *Asymptomatic Carotid Stenosis, Stenting Versus Endarterectomy Trial (ACT I)* — badanie porównujące leczenie wewnątrznacyniowe z CEA u pacjentów z krytycznym zwężeniem tętnicy szyjnej, bez objawów w ciągu ostatnich 180 dni;
- *Carotid Occlusion Surgery Study (COSS)* — celem badania jest wyjaśnienie, czy zespolenie chirurgiczne tętnicy skroniowej powierzchownej z tętnicą środkową mózgu w połączeniu z najlepszym optymalnym leczeniem zachowawczym zmniejszy ryzyko wystąpienia niedokrwiennego udaru mózgu po leczonej stronie o co najmniej 40% u pacjentów z objawowym zamknięciem tętnicy szyjnej wewnętrznej;

— badanie SPACE-2 — składające się z trzech grup, porównuje optymalne leczenie zachowawcze, CAS i CEA u pacjentów z bezobjawowym zwężeniem tętnic szyjnych.

### Finansowanie

Praca została sfinansowana wyłącznie przez ESVS w postaci grantów podróżnych.

### Konflikty interesów

Nie zgłoszono.

Grupa robocza ESVS zajmująca się wskazaniami do leczenia i leczenia zwężenia tętnicy szyjnej

Nazwisko	Udział	Dyscyplina
K. Balzer		Chirurgia naczyniowa
E. Bastounis		Chirurgia
J. Beard		Chirurgia naczyniowa
J.-P. Becquemin		Chirurgia naczyniowa
F. Benedetti-Valentini		Chirurgia naczyniowa
M. Brown		Neurologia
P. Cao		Chirurgia naczyniowa
A. Cremonesi		Kardiologia
P. Dimakos		Chirurgia naczyniowa
A. Froio		Chirurgia naczyniowa
P. Gaines		Radiologia
G. Gensini		Kardiologia/ /Choroby wewnętrzne
A. Halliday		Chirurgia naczyniowa
M. Heikkinen		Chirurgia naczyniowa
M. Horrocks		Chirurgia naczyniowa
J. Kakisis		Chirurgia naczyniowa
C. Karkos		Chirurgia naczyniowa
K. Katsenis		Chirurgia naczyniowa
D. Kiskinis		Chirurgia naczyniowa
K. Konstantinidis		Chirurgia naczyniowa
T. Kotsis		Chirurgia naczyniowa
M. Lavitrano		Patomorfologia/ /Immunologia
T. Mätzsch		Chirurgia naczyniowa
R. Naylor		Chirurgia naczyniowa
B. Norrving	Recenzent	Neurologia
H. Pärsson		Chirurgia naczyniowa
J. Powell	Recenzent	Medycyna naczyniowa
D. Raitel		Chirurgia naczyniowa
J. Salenius		Chirurgia naczyniowa
C. Setacci		Chirurgia naczyniowa

## Podziękowania

Członkowie Komitetu niniejszych zaleceń bardzo dziękują za pomoc i wsparcie Radzie ESVS (*ESVS Council and Executives*). Autorzy są wdzięczni swym kolegom za udostępnienie informacji zawartych w niniejszym raporcie.

\*Efthimios D. Avgerinos, Francis Becker, Fabrizio Benedetti Valentini, Jean-Pierre Becquemin, Hans-Christof Diener, Alberto Froio, Peter A. Gaines, Gianfranco Gensini, Grigoris Gerotziakas, Maura Griffin, Weyner Hacke, Maarit A. Heikkinen, Bo Norrving, Janet Powell, John Kakisis, Christos Karkos, Konstantinos Konstantinidis, Thomas Kotsis, Marialuisa Lavitrano, T. Matzsch, Hakan Parsson, Luis Mendes Pedro, Juha-Pekka Salenius, Michael Schachter, Henrik Sillesen, Dafydd J. Thomas.

## Piśmiennictwo

- Thom T, Haase N, Rosamond W et al (2006) American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*, 113: e85–e151.
- Kleindorfer D, Panagos P, Pancioli A et al (2005) Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study. *Stroke*, 36: 720–723.
- White H, Boden-Albala B, Wang C et al (2005) Ischemic stroke subtype incidence among whites, blacks, and Hispanics: the Northern Manhattan Study. *Circulation*, 111: 1327–1331.
- Bonita R, Stewart A, Beaglehole R (1990) International trends in stroke mortality: 1970–1985. *Stroke*, 21: 989–992.
- Mohr JP, Caplan LR, Melski JW et al (1978) The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry. *Neurology*, 28: 754–762.
- Robinson RW, Demirel M, LeBeau RJ (1968) Natural history of cerebral thrombosis: 9–19 years follow-up. *J Chronic Dis*, 21: 221.
- Veith FJ, Amor M, Ohki T et al (2001) Current status of carotid bifurcation angioplasty and stenting based on a consensus of opinion leaders. *J Vasc Surg*, 33 (2 suppl): S111–S116.
- Bogousslavsky J, Van MG, Regli F (1988) The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*, 19: 1083–1092.
- Foulkes MA, Wolf PA, Price TR, Mohr JP, Hier DB (1988) The Stroke Data Bank: design, methods, and baseline characteristics. *Stroke*, 19: 547–554.
- 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*, 342: 1693–1700.
- Timsit SG, Sacco RL, Mohr JP et al (1992) Early clinical differentiation of cerebral infarction from severe atherosclerotic stenosis and cardioembolism. *Stroke*, 23: 486–491.
- Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M et al (1998) Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med*, 339: 1415–1425.
- The European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group (1995) Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. *Lancet*, 345: 209–212.
- Moore WS, Barnett HJ, Beebe HG et al (1995) Guidelines for carotid endarterectomy. A multidisciplinary consensus statement from the ad hoc committee. *Stroke*, 26: 188–201.
- Setacci C, Cremonesi A (2007) SPACE and EVA-3s Trials: The need of standards for carotid stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 33: 48–49.
- AHCPR (1993) United States Department of Health and Human Services. Agency for Health Care Policy and Research. Acute pain management: operative on medical procedures and trauma. [107]. AHCPR, Rockville.
- European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group (1998) Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*, 351: 1379–1387.
- Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW et al (1999) The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: Surgical results in 1415 patients. *Stroke*, 30: 1751–1758.
- Moneta GL, Edwards JM, Chitwood RW et al (1993) Correlation of North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) angiographic definition of 70% to 99% internal carotid artery stenosis with duplex scanning. *J Vasc Surg*, 17: 152–159.
- Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA et al (2003) Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet*, 361: 107–116.
- Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ (2004) Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet*, 363: 915–924.
- Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (1995) Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA*, 273: 1421–1428.
- Halliday A, Mansfield A, Marro J et al (2004) MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet*, 363: 1491–1502.
- ACST Writing Committee, on behalf of the ACST Collaborative Group (2004) ACST: which subgroups will benefit most from carotid endarterectomy? Authors' reply. *Lancet*, 364: 125–126.
- CAVATAS investigators (2001) Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomized trial. *Lancet*, 357: 1729–1737.
- SAPPHIRE Investigators (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) (2004) Protected carotid-artery stenting versus en-

- arterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med*, 351: 1493–1501.
27. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B et al (2006) EVA-3S Investigators. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med*, 355: 1660–1671.
  28. Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H et al. SPACE Collaborative Group (2006) 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 368: 1239–1247.
  29. Liapis CD, Satiani B, Florance CL, Evans WE (1981) Motor speech malfunction following carotid endarterectomy. *Surgery*, 89: 56–59.
  30. Ederle J, Featherstone RL, Brown MM (2007) Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 4: CD000515. doi: 10.1002/14651858.CD000515.pub3.
  31. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P et al. SAPHIRE Investigators (2008) Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med*, 358: 1572–1579.
  32. Mas JL, Trinquart L, Leys D et al. EVA-3S investigators (2008) 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*, 7: 885–892.
  33. Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR et al (2008) 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*, 7: 893–902.
  34. Brooks WH, McClure RR, Jones MR, Coleman TC, Breathitt L (2001) Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: randomised trial in a community hospital. *J Am Coll Cardiol*, 38: 1589–1595.
  35. de Donato G, Setacci C, Deloose K, Peeters P, Cremonesi A, Bosiers M (2008) Long-term results of carotid artery stenting. *J Vasc Surg*, 48: 1431–1441.
  36. Hobson 2<sup>nd</sup> RW, Howard VJ, Roubin GS et al. CREST Investigators (2004) Carotid artery stenting is associated with increased complications in octogenarians: 30-day stroke and death rates in the CREST lead-in phase. *J Vasc Surg*, 40: 1106–1111.
  37. Featherstone RL, Brown MM, Coward LJ (2004) International carotid stenting study: protocol for a randomised clinical trial comparing carotid stenting with endarterectomy in symptomatic carotid artery stenosis. *Cerebrovasc Dis*, 18: 69–74.
  38. Brown MM, Hacke W (2004) Carotid artery stenting: the need for randomised trials. *Cerebrovasc Dis*, 18: 57–61.
  39. Ringleb PA, Kunze A, Allenberg JR et al. Steering Committee of the SPACE Study (2004) The Stent-Supported Percutaneous Angioplasty of the Carotid Artery vs. Endarterectomy Trial. *Cerebrovasc Dis*, 18: 66–68.
  40. Hacke W, Brown MM, Mas JL (2006) Carotid endarterectomy versus stenting: an international perspective. *Stroke*, 37: 344.
  41. Endarterectomy vs. Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) Trial (2004) *Cerebrovasc Dis*, 18: 62–65.
  42. Mozes G, Sullivan TM, Torres-Russotto DR et al (2004) Carotid endarterectomy in SAPHIRE-eligible high-risk patients: implications for selecting patients for carotid angioplasty and stenting. *J Vasc Surg*, 39: 958–966.
  43. Nguyen LL, Conte MS, Reed AB, Belkin M (2004) Carotid endarterectomy: who is the high-risk patient? *Semin Vasc Surg*, 17: 219–223.
  44. Ballotta E, Da Giau G, Baracchini C, Manara R (2004) Carotid endarterectomy in high-risk patients: a challenge for endovascular procedure protocols. *Surgery*, 135: 74–80.
  45. Pulli R, Dorigo W, Barbanti E et al (2005) Does the high-risk patient for carotid endarterectomy really exist? *Am J Surg*, 189: 714–779.
  46. Gasparis AP, Ricotta L, Cuadra SA et al (2003) High-risk carotid endarterectomy: fact or fiction. *J Vasc Surg*, 37: 40–46.
  47. Illig KA, Zhang R, Tanski W, Benesch C, Sternbach Y, Green RM (2003) Is the rationale for carotid angioplasty and stenting in patients excluded from NASCET/ACAS or eligible for ARCHER justified? *J Vasc Surg*, 37: 575–581.
  48. Stanziale SF, Marone LK, Boules TN et al (2006) Carotid artery stenting in octogenarians is associated with increased adverse outcomes. *J Vasc Surg*, 43: 297–304.
  49. Ballotta E, Da Giau G, Militello C et al (2006) High-grade symptomatic and asymptomatic carotid stenosis in the very elderly. A challenge for proponents of carotid angioplasty and stenting. *BMC Cardiovasc Disord*, 6: 12.
  50. Reed AB, Gaccione P, Belkin M et al (2003) Preoperative risk factors for carotid endarterectomy: defining the patient at high risk. *J Vasc Surg*, 37: 1191–1199.
  51. Ohki T, Marin ML, Lyon RT et al (1998) *Ex vivo* human carotid artery bifurcation stenting: correlation of lesion characteristics with embolic potential. *J Vasc Surg*, 27: 463–471.
  52. Biasi GM, Froio A, Diethrich EB et al (2004) Carotid plaque echolucency increases the risk of stroke in carotid stenting: the Imaging in Carotid Angioplasty and Risk of Stroke (ICAROS) study. *Circulation*, 110: 756–762.
  53. Reiter M, Bucek RA, Effenberger I et al (2006) Plaque echolucency is not associated with the risk of stroke in carotid stenting. *Stroke*, 37: 2378–2380.
  54. Nicolaides AN, Kakkos SK, Griffin M et al (2005) Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group. Effect of image normalization on carotid plaque classification and the risk of ipsilateral hemispheric ischemic events: results from the asymptomatic carotid stenosis and risk of stroke study. *Vascular*, 13: 211–221.
  55. Liapis CD, Kakisis JD, Kostakis AG (2001) Carotid stenosis: factors affecting symptomatology. *Stroke*, 32: 2782–2786.
  56. Mathiesen EB, Bonna KH, Joakimsen O (2001) Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the tromso study. *Circulation*, 103: 2171–2175.
  57. Gronholdt ML, Nordestgaard BG, Schroeder TV, Vorstrup S, Sillesen H (2001) Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. *Circulation*, 104: 68–73.
  58. Pedro LM, Pedro MM, Goncalves I et al (2000) Computer-assisted carotid plaque analysis: characteristics of plaques associated with cerebrovascular symptoms and cerebral infarction. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 19: 118–123.

59. de Bray JM, Baud JM, Delanoy P et al (1998) Reproducibility in ultrasonic characterization of carotid plaques. *Cerebrovasc Dis*, 8: 273–277.
60. Arnold JA, Modaresi KB, Thomas N, Taylor PR, Padayachee TS (1999) Carotid plaque characterization by duplex scanning: observer error may undermine current clinical trials. *Stroke*, 30: 61–65.
61. Montauban van Swijndregt AD, Elbers HR, Moll FL, de Letter J, Ackerstaff RG (1998) Ultrasonographic characterization of carotid plaques. *Ultrasound Med Biol*, 24: 489–493.
62. Maldonado TS (2007) What are current preprocedure imaging requirements for carotid artery stenting and carotid endarterectomy: have magnetic resonance angiography and computed tomographic angiography made a difference? *Semin Vasc Surg*, 20: 205–215.
63. Wintermark M, Jawadi SS, Rapp JH et al (2008) High-resolution CT imaging of carotid artery atherosclerotic plaques. *AJNR Am J Neuroradiol*, 29: 875–882.
64. Fabiano S, Mancino S, Stefanini M et al (2008) High-resolution multicontrast-weighted MR imaging from human carotid endarterectomy specimens to assess carotid plaque components. *Eur Radiol*, 18: 2912–2921.
65. U-King-Im JM, Tang T, Moustafa RR, Baron JC, Warburton EA, Gillard JH (2007) Imaging the cellular biology of the carotid plaque. *Int J Stroke*, 2: 85–96.
66. Howarth SP, Tang TY, Trivedi R et al (2008) Utility of USPIO-enhanced MR imaging to identify inflammation and the fibrous cap: A comparison of symptomatic and asymptomatic individuals. *Eur J Radiol*, doi:10.1016/j.ejrad.2008.01.047.
67. Prabhudesai V, Phelan C, Yang Y, Wang RK, Cowling MG (2006) The potential role of optical coherence tomography in the evaluation of vulnerable carotid atheromatous plaques: a pilot study. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 29: 1039–1045.
68. Jo JA, Fang Q, Papaioannou T et al. Diagnosis of vulnerable atherosclerotic plaques by timeresolved fluorescence spectroscopy and ultrasound imaging. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 1: 2663–2666.
69. Ding S, Zhang M, Zhao Y et al (2008) The role of carotid plaque vulnerability and inflammation in the pathogenesis of acute ischemic stroke. *Am J Med Sci*, 336: 27–31.
70. Koenig W, Khuseynova N (2007) Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 27: 15–26.
71. Bosiers M, de Donato G, Deloose K et al (2007) Does free cell area influence the outcome in carotid artery stenting? *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 33: 135–143.
72. Schillinger M, Gschwendtner M, Reimers B et al (2008) Does carotid stent cell design matter? *Stroke*, 39: 905–909.
73. Sandmann W, Kolvenbach R, Willeke F (1993) Risks and benefits of shunting in carotid endarterectomy (letter). *Stroke*, 24: 1098.
74. Gumerlock MK, Neuwelt EA (1988) Carotid endarterectomy: to shunt or not to shunt. *Stroke*, 19: 1485–1490.
75. Fletcher JP, Morris JGL, Little JM, Kershaw LZ (1988) EEG monitoring during carotid endarterectomy. *Aust NZ J Surg*, 58: 285–288.
76. Bond R, Rerkasem K, Rothwell PM (2002) Routine or selective carotid artery shunting for carotid endarterectomy (and different methods of monitoring in selective shunting). *Cochrane Database Syst Rev*, 2. Art. No.: CD000190. doi: 10.1002/14651858.CD000190.
77. Bond R, Warlow CP, Naylor AR, Rothwell PM. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group (2002) 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*, 23: 117–126.
78. Bond R, Rerkasem K, AbuRahma AF, Naylor AR, Rothwell PM (2006) Patch angioplasty versus primary closure for carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev*, 1.
79. AbuRahma AF, Khan JH, Robinson PA et al (1996) 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*, 24: 998–1007.
80. De Vleeschauwer P, Wirthle W, Holler L, Krause E, Horsch S (1987) Is venous patch grafting after carotid endarterectomy able to reduce the rate of restenosis? Prospective randomized pilot study with stratification. *Acta Chirurg Belg*, 87: 242–246.
81. Eikelboom BC, Ackerstaff RGA, Hoeneveld H et al (1988) Benefits of carotid patching: a randomized study. *J Vasc Surg*, 7: 240–247.
82. Katz D, Snyder SO, Gandhi RH et al (1994) 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*, 19: 198–205.
83. Lord RSA, Raj TB, Stary DL, Nash PA, Graham AR, Goh KH (1989) Comparison of saphenous vein patch, polytetrafluoroethylene patch, and direct arteriotomy closure after carotid endarterectomy. Part I: Perioperative results. *J Vasc Surg*, 9: 521–529.
84. Myers SI, Valentine RJ, Chervu A, Bowers BL, Clagett GP (1994) Saphenous vein patch versus primary closure for carotid endarterectomy: Long term assesment of a randomized prospective study. *J Vasc Surg*, 19: 15–22.
85. Ranaboldo CJ, Barros D'Sa ABB, Bell PRF, Chant ADBPerry PM for the Joint Vascular Research Group (1993) Randomized controlled trial of patch angioplasty for carotid endarterectomy. *Br J Surg*, 80: 1528–1530.
86. Mannheim D, Weller B, Vahadim E, Karmeli R (2005) Carotid endarterectomy with a polyurethane patch versus primary closure: a prospective randomized study. *J Vasc Surg*, 41: 403–408.
87. Bond R, Rerkasem K, Naylor R, Rothwell PM (2006) Patches of different types for carotid patch angioplasty. *Cochrane Database Syst Rev*, 1.
88. AbuRahma A, Hannay S, Khan JH, Robinson PA, Hudson JK, Davis EA. Prospective randomised study of carotid endarterectomy with polytetrafluoroethylene versus collagenimpregnated Dacron (Hemashield) patching: perioperative (30-day) results. *J Vasc Surg*, 35: 125–130.
89. Gonzalez-Fajardo JA, Perez JL, Mateo AM (1994) Saphenous vein patch versus polytetrafluoroethylene patch after carotid endarterectomy. *J Cardiovasc Surg*, 35: 523–528.
90. Katz SG, Kohl RD (1996) Does the choice of material influence early morbidity in patients undergoing carotid patch angioplasty? *Surgery*, 119: 297–301.

91. Hayes PD, Allroggen H, Steel S et al (2001) Randomized trial of vein versus Dacron patching during carotid endarterectomy: influence of patch type on postoperative embolization. *J Vasc Surg*, 33: 994–1000.
92. Naylor R, Hayes PD, Payne DA et al (2004) Randomized trial of vein versus Dacron patching during carotid endarterectomy: long-term results. *J Vasc Surg*, 39: 985–993.
93. O'Hara PJ, Hertzner NR, Mascha EJ, Krajewski LP, Clair DG, Ouriel K (2002) A prospective, randomized study of saphenous vein patching versus synthetic patching during carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*, 35: 324–330.
94. O'Hara PJ, Hertzner NR, Krajewski LP, Beven EG (1992) Saphenous vein patch rupture after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*, 15: 504–509.
95. Riles TS, Lamparello PJ, Giangola G, Imparato AM (1990) Rupture of the vein patch: a rare complication of carotid endarterectomy. *Surgery*, 107: 10–12.
96. Scott EW, Dolson L, Day AL, Seeger JM (1992) Carotid endarterectomy complicated by vein patch rupture. *Neurosurgery*, 31: 373–377.
97. Ballotta E, Da Giau G, Saladini M, Abbruzzese E, Renon L, Toniato A (1999) Carotid endarterectomy with patch closure versus carotid eversion endarterectomy and reimplantation: a prospective randomized study. *Surgery*, 125: 271–279.
98. Ballotta E, Renon L, Da Giau G, Toniato A, Baracchini C, Abbruzzese E (2000) A prospective randomized study on bilateral carotid endarterectomy: patching versus eversion. *Clinical outcome and restenosis*. *Ann Surg*, 232: 119–125.
99. Balzer K (1998) Eversion versus conventional carotid endarterectomy. In: Horsch S, Ktenidis K, editors. *Perioperative monitoring in carotid surgery*. Steinkopff Springer, Darmstadt: 159–165.
100. Cao P, Giordano G, De Rango P et al and collaborators of the EVEREST Study Group (1998) A randomized study on eversion versus standard carotid endarterectomy: study design and preliminary results: the EVEREST trial. *J Vasc Surg*, 27: 595–605.
101. Vanmaele RG, Van Schil PE, DeMaeseneer MG, Meese G, Leher PH, Van Look RF (1994) Division-endarterectomy-anastomosis of the internal carotid artery: a prospective randomized comparative study. *Cardiovasc Surg*, 2: 573–581.
102. Cao PG, De Rango P, Zannetti S, Giordano G, Ricci S, Celani MG (2006) Eversion versus conventional carotid endarterectomy for preventing stroke. [Systematic Review]. *Cochrane Stroke Group Cochrane Database Syst Rev*, 1.
103. Forssell C, Takolander R, Bergqvist D, Johansson A, Persson NH (1989) Local versus general anaesthesia in carotid surgery. A prospective, randomised study. *Eur J Vasc Surg*, 3: 503–509.
104. Kasprzak P, Altmeyden J, Rosin L, Metz CH, Horn M, Jauch KW (1999) Local versus general anaesthesia in carotid surgery: results of a prospective randomised study. *Cardiovasc Surg*, 7 (suppl 1): 16 (Abs 4.2).
105. McCarthy RJ, Nasr MK, McAteer P, Horrocks M (2002) Physiological advantages of cerebral blood flow during carotid endarterectomy under local anaesthesia. A randomised clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 24: 215–221.
106. McCleary AJ, Maritati G, Gough MJ (2001) Carotid endarterectomy: local or general anaesthesia? *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 22: 1–12.
107. Pluskwa F, Bonnet F, Abhay K et al (1989) Blood pressure profiles during carotid endarterectomy. Comparing flunitrazepam/fentanyl/nitrous oxide with epidural anaesthesia (author's translation). *Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation*, 8: 26–32.
108. Sbarigia E, DarioVizza C, Antonini M et al (1999) Locoregional versus general anaesthesia in carotid surgery in carotid surgery: is there an impact on perioperative myocardial ischemia? results of a prospective monocentric randomized trial. *J Vasc Surg*, 30: 131–138.
109. Rerkasem K, Bond R, Rothwell PM (2004) Local versus general anaesthesia for carotid endarterectomy [Systematic Review] *Cochrane Stroke Group. Cochrane Database Syst Rev*, 2: CD000126. Doi: 10.1002/14651858.CD000126.pub2.
110. Lewis SC, Warlow CP, Bodenham AR et al. GALA Trial Collaborative Group (2008) General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA): a multicentre, randomized controlled trial. *Lancet*, 372: 2132–2142.
111. Gough MJ, Bodenham A, Horrocks M et al (2008) GALA: an international multicentre randomized trial comparing general anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery. *Trials*, 9: 28.
112. Liapis CD, Paraskevas KI (2006) Role of residual defects following carotid endarterectomy in the occurrence of cerebrovascular symptoms. *Vasc Endovasc Surg*, 40: 119–123.
113. Donaldson MC, Ivarsson B, Manick J, Whittemore AD (1993) Impact of completion angiography on operative conduct and results of carotid endarterectomy. *Ann Surg*, 6: 682–687.
114. Kinney EV, Seabrooke G, Kinney LY, Bandyk DF, Towne JB (1993) The importance of intra-operative detection of residual flow abnormalities after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*, 17: 912–922.
115. Blaisdell FW, Lim R, Hall AD (1967) Technical results of carotid endarterectomy: arteriographic assessment. *Am J Surg*, 114: 239–246.
116. Pratesi C, Dorigo W, Troisi N et al (2006) Routine completion angiography during carotid endarterectomy is not mandatory. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 32: 369–373.
117. Engelter S, Lyrer P (2003) Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev*, 3: CD001458. doi: 10.1002/14651858.CD001458.
118. Lindblad B, Persson N, Takolander R, Bergqvist D (1993) Does lowdose acetylsalicylic acid prevent stroke after carotid surgery? A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke*, 24: 1125–1128.
119. Taylor DW, Barnett HJM, Haynes RB et al (1999) Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomized controlled trial. *Lancet*, 353: 2179–2184.
120. Payne DA, Jones CI, Hayes PD et al (2004) Beneficial effects of clopidogrel combined with aspirin in reducing cerebral emboli in patients undergoing carotid endarterectomy. *Circulation*, 109: 1476–1481.
121. Szeder V, Torbey MT (2008) Prevention and treatment of perioperative stroke. *Neurologist*, 14: 30–36.



122. Palareti G, Legnani C (1996) Warfarin withdrawal. Pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations. *Clin Pharmacokinet*, 30: 300–313.
123. McGirt MJ, Perler BA, Brooke BS et al (2005) 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors reduce the risk of perioperative stroke and mortality after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*, 42: 829–836.
124. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT et al (2004) Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg*, 39: 967–976.
125. Schouten O, Kertai MD, Bax JJ et al (2005) Safety of perioperative statin use in high-risk patients undergoing major vascular surgery. *Am J Cardiol*, 95: 658–660.
126. Perler B (2007) The effect of statin medications on perioperative and long term outcomes following carotid endarterectomy or stenting. *Semin Vasc Surg*, 20: 252–258.
127. Chaturvedi S, Yadav JS (2006) The role of antiplatelet therapy in carotid stenting for ischemic stroke prevention. *Stroke*, 37: 1572–1577.
128. Feldtman RW, Buckley CJ, Bohannon WT (2006) How I do it: cervical access for carotid artery stenting. *Am J Surg*, 192: 779–781.
129. Iyer V, de Donato G, Deloose K et al (2007) The type of embolic protection does not influence the outcome in carotid artery stenting. *J Vasc Surg*, 46: 251–256.
130. Cayne NS, Faries PL, Trocciola SM et al (2005) Carotid angioplasty and stent-induced bradycardia and hypotension: Impact of prophylactic atropine administration and prior carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*, 41: 956–961.
131. Kwon BJ, Han MH, Kang HS, Jung C (2006) Protection filter-related events in extracranial carotid artery stenting: a single-center experience. *J Endovasc Ther*, 13: 711–722.
132. Gupta R, Horowitz M, Jovin TG (2005) Hemodynamic instability after carotid artery angioplasty and stent placement: a review of the literature. *Neurosurg Focus*, 18: e6.
133. Park B, Shapiro D, Dahn M, Arici M (2005) Carotid artery angioplasty with stenting and postprocedure hypotension. *Am J Surg*, 190: 691–695.
134. Trocciola SM, Chaer RA, Lin SC et al (2006) Analysis of parameters associated with hypotension requiring vasopressor support after carotid angioplasty and stenting. *J Vasc Surg*, 43: 714–720.
135. Lin PH, Zhou W, Kougiaris P, El Sayed HF, Barshes NR, Huynh TT (2007) Factors associated with hypotension and bradycardia after carotid angioplasty and stenting. *J Vasc Surg*, 46: 846–854.
136. Pappada G, Beghi E, Marina R et al (2006) Hemodynamic instability after extracranial carotid stenting. *Acta Neurochir (Wien)*, 148: 639–645.
137. Taha MM, Toma N, Sakaida H et al (2008) Periprocedural hemodynamic instability with carotid angioplasty and stenting. *Surg Neurol*, 70: 279–286.
138. Mlekusch W, Schillinger M, Sabeti S et al (2003) Hypotension and bradycardia after elective carotid stenting: frequency and risk factors. *J Endovasc Ther*, 10: 851–861.
139. Harrop JS, Sharan AD, Benitez RP, Armonda R, Thomas J, Rosenwasser RH (2001) Prevention of carotid angioplasty-induced bradycardia and hypotension with temporary venous pacemakers. *Neurosurgery*, 49: 814–822.
140. Gupta R, Abou-Chebl A, Bajzer CT, Schumacher HC, Yadav JS (2006) Rate, predictors, and consequences of hemodynamic depression after carotid artery stenting. *J Am Coll Cardiol*, 47: 1538–1543.
141. Nano G, Dalainas I, Bianchi P et al (2006) Ballooning-induced bradycardia during carotid stenting in primary stenosis and restenosis. *Neuroradiology*, 48: 533–536.
142. Cremonesi A, Setacci C, Bignamini A et al (2006) Carotid artery stenting: first consensus document of the ICCS-SPREAD Joint Committee. *Stroke*, 37: 2400–2409.
143. Rosenfield KM. SCAI/SVMB/SVS Writing Committee (2005) Clinical competence statement on carotid stenting: training and credentialing for carotid stenting — multi-specialty consensus recommendations. *J Vasc Surg*, 41: 160–168.
144. Connors JJ 3<sup>rd</sup>, Sacks D, Furlan AJ et al. NeuroVascular Coalition Writing Group; American Academy of Neurology; American Association of Neurological Surgeons; American Society of Interventional and Therapeutic Radiology; American Society of Neuroradiology; Congress of Neurological Surgeons; AANS/CNS Cerebrovascular Section; Society of Interventional Radiology (2005) Training, competency, and credentialing standards for diagnostic cervicocerebral angiography, carotid stenting, and cerebrovascular intervention: a joint statement from the American Academy of Neurology, American Association of Neurological Surgeons, American Society of Interventional and Therapeutic Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, AANS/CNS Cerebrovascular Section, and Society of Interventional Radiology. *Radiology*, 234: 26–34.
145. Hobson 2<sup>nd</sup> RW, Howard VJ, Roubin GS et al (2004) CREST. Credentialing of surgeons as interventionalists for carotid artery stenting: experience from the lead-in phase of CREST. *J Vasc Surg*, 40: 952–957.
146. McKeivitt FM, Randall MS, Cleveland TJ, Gaines PA, Tan KT, Venables GS (2005) The benefits of combined anti-platelet treatment in carotid artery stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 29: 522–527.
147. Bates ER, Babb JD, Casey Jr DE et al.; American College of Cardiology Foundation; American Society of Interventional & Therapeutic Neuroradiology; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Vascular Medicine and Biology; Society of Interventional Radiology (2007) 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 Coll Cardiol*, 49: 126–170.
148. Bohannon WT (2008) Technical tips for carotid angioplasty and stenting. *Semin Vasc Surg*, 21: 3–7.
149. Gopalan D, Thomas SM (2006) Pharmacotherapy for patients undergoing carotid stenting. *Eur J Radiol*, 60: 14–19.
150. Grewe PH, Deneke T, Machraoui A, Barmeyer J, Muller KM (2000) Acute and chronic tissue response to coronary stent implantation: pathologic findings in human specimen. *J Am Coll Cardiol*, 35: 157–163.
151. CURE Investigators (2001) Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 345: 494–502.

152. Steinhubl SR, Berger PB, Mann III JT et al (2002) Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*, 288: 2411–2420.
153. Hirsh J, Bhatt DL (2004) Comparative benefits of clopidogrel and aspirin in high-risk patient populations: lessons from the CAPRIE and CURE studies. *Arch Intern Med*, 164: 2106–2110.
154. Groschel K, Ernemann U, Schulz JB, Nagele T, Terborg C, Kastrup A (2006) Statin therapy at carotid angioplasty and stent placement: effect on procedure-related stroke, myocardial infarction, and death. *Radiology*, 240: 145–151.
155. Kastrup A, Gröschel K, Krapf H, Brehm BR, Dichgans J, Schulz JB (2003) Early outcome of carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection devices: a systematic review of the literature. *Stroke*, 34: 813–819.
156. Wholey MH, Al-Mubarek N, Wholey MH (2003) Updated review of the global carotid artery stent registry. *Catheter Cardiovasc Interv*, 60: 259–266.
157. Barbato JE, Dillavou E, Horowitz MB et al (2008) A randomized trial of carotid artery stenting with and without cerebral protection. *J Vasc Surg*, 47: 760–765.
158. Fowkes FG (1988) Epidemiology of atherosclerotic arterial disease in the lower limbs. *Eur J Vasc Surg*, 2: 283–291.
159. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA et al (1993) Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation*, 88: 37–45.
160. Belch JJ, Topol EJ, Agnelli G et al (2003) Critical issues in peripheral arterial disease detection and management: a call to action. *Arch Intern Med*, 163: 884–892.
161. Simons PC, Algra A, Eikelboom BC, Grobbee DE, van der Graaf Y (1999) Carotid artery stenosis in patients with peripheral arterial disease: the SMART study. *J Vasc Surg*, 30: 519–525.
162. Alexandrova NA, Gibson WC, Norris JW, Maggiano R (1996) Carotid artery stenosis in peripheral vascular disease. *J Vasc Surg*, 23: 645–649.
163. Cina CS, Safar HA, Maggiano R, Bailey R, Clase CM (2002) Prevalence and progression of internal carotid artery stenosis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg*, 36: 75–82.
164. Colgan MP, Strode GR, Sommer JD, Gibbs JL, Sumner DS (1988) Prevalence of asymptomatic carotid disease: results of duplex scanning in 348 unselected volunteers. *J Vasc Surg*, 8: 674–678.
165. McDermott MM, Liu K, Criqui MH et al (2005) Ankle-brachial index and subclinical cardiac and carotid disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol*, 162: 33–41.
166. AbuRahma AF, Robinson PA (1990) Prospective clinicopathophysiologic follow-up study of asymptomatic neck bruit. *Am Surg*, 56: 108–113.
167. Clement DL, Boccalon H, Dormandy J, Durand-Zaleski I, Fowkes G, Brown T (2000) A clinical approach to the management of the patient with coronary (Co) and/or carotid (Ca) artery disease who presents with leg ischaemia (Lis). *Int Angiol*, 19: 97–125.
168. Hertzner NR, Loop FD, Beven EG, O'Hara PJ, Krajewski LP (1989) Surgical staging for simultaneous coronary and carotid disease: a study including prospective randomization. *J Vasc Surg*, 9: 455–463.
169. Schwartz LB, Bridgman AH, Kieffer RW et al (1995) Asymptomatic carotid artery stenosis and stroke in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Vasc Surg*, 1995; 21: 146–153.
170. Hertzner NR, Young JR, Beven EG et al (1985) Coronary angiography in 506 patients with extracranial cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*, 145: 849–852.
171. Urbinati S, Di Pasquale G, Andreoli A et al (1994) Preoperative noninvasive coronary risk stratification in candidates for carotid endarterectomy. *Stroke*, 25: 2022–2027.
172. Naylor AR, Cuffe RL, Rothwell PM, Bell PR (2003) A systematic review of outcomes following staged and synchronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 25: 380–389.