



ESC preporuke za dijagnozu i lečenje periferne arterijske bolesti

Dokument uključuje aterosklerotsku bolest ekstrakranijalnih karotidnih i vertebralnih, mezenteričnih, renalnih i arterija gornjih i donjih ekstremiteta

Izvršna grupa (Task force) za za dijagnozu i lečenje periferne arterijske bolesti Evropskog kardiološkog društva
Prihvaćeno od Evropskog udruženja za moždani udar (ESO)



European Heart Journal (2011) 32, 2851-2906

ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases

Original English version available at www.escardio.org/guidelines

Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries

The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)

Endorsed by: the European Stroke Organisation (ESO)

Authors/Task Force Members: Michal Tendera (Chairperson) (Poland), Victor Aboyans (Co-Chairperson) (France), Marie-Louise Bartelink (The Netherlands), Iris Baumgartner (Switzerland), Denis Cle´ment (Belgium), Jean-Philippe Collet (France), Alberto Cremonesi (Italy), Marco De Carlo (Italy), Raimund Erbel (Germany), F. Gerry R. Fowkes (UK), Magda Heras (Spain), Serge Kownator (France), Erich Minar (Austria), Jan Ostergren (Sweden), Don Poldermans (The Netherlands), Vincent Rimbaut (Spain), Marco Roffi (Switzerland), Joachim Ro¨tther† (Germany), Horst Sievert (Germany), Marc van Sambeek (The Netherlands), Thomas Zeller (Germany).

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): Jeroen Bax (CPG Chairperson) (The Netherlands), Angelo Auricchio (Switzerland), Helmut Baumgartner (Germany), Claudio Ceconi (Italy), Veronica Dean (France), Christi Deaton (UK), Robert Fagard (Belgium), Christian Funck-Brentano (France), David Hasdai (Israel), Arno Hoes (The Netherlands), Juhani Knuuti (Finland), Philippe Kolh (Belgium), Theresa McDonagh (UK), Cyril Moulin (France), Don Poldermans (The Netherlands), Bogdan Popescu (Romania), Zeljko Reiner (Croatia), Udo Sechtem (Germany), Per Anton Sirnes (Norway), Adam Torbicki (Poland), Alec Vahanian (France), Stephan Windecker (Switzerland).

Sadržaj

1. Predgovor

2. Uvod

3. Opšti aspekti

3.2. Faktori rizika

3.3. Opšti dijagnostički pristup

3.3.1. Anamneza

3.3.2. Fizički pregled

3.3.3. Laboratorijski pregled

3.3.4. Ultrazvučne metode

3.3.4.1. Brahijalni indeksi

3.3.4.2. Duplex ultrazvuk

3.3.5. Angiografija

3.3.6. Kompjuterizovana tomografska angiografija

3.3.7. Magnetna rezonantna angiografija

3.4. Lečenje-opšta pravila

3.4.1. Prestanak pušenja

3.4.2. Lekovi za snižavanje vrednosti lipida

3.4.3. Antiagregacioni i antitrombotični lekovi

3.4.4. Antihipertenzivni lekovi

4. Specifična vaskularna područja

4.1. Bolest ekstrakranijalnih karotidnih i vertebralnih arterija

4.1.1 Bolest karotidnih arterija

4.1.1.1 Definicija i klinička prezentacija

4.1.1.2 Dijagnostički postupak

4.1.1.2.1 Klinička procena

4.1.1.2.2 Vizuelizacijske metode

4.1.1.3 Načini lečenja

4.1.1.3.1 Medikamentna terapija

4.1.1.3.2 Hirurgija

4.1.1.3.3 Endovaskularne tehnike

4.1.1.3.4 Iskustvo operatora i ishod stentiranja karotidne arterije

4.1.1.3.5 Pomagala za zaštitu od embolije

4.1.1.4 Lečenje karotidne arterijske bolesti

4.1.1.4.1 Asimptomatska bolest karotidnih arterija

4.1.1.4.1.1. Hirurgija

4.1.1.4.1.2. Endovaskularna terapija

4.1.1.4.2 Simptomatska bolest karotidnih arterija

4.1.1.4.2.1 Hirurgija

4.1.1.4.2.2 Endovaskularna terapija protiv hirurgije

4.1.2 Bolest vertebralnih arterija

4.1.2.1 Definicija i istorija

4.1.2.2 Imidžing

4.1.2.3 Lečenje bolesti vertebralnih arterija

4.2 Arterijska bolest gornjih ekstremiteta (UEAD)

4.2.1 Definicija i klinička prezentacija

4.2.2 Uzroci bolesti

4.2.3 Klinički pregled

4.2.4 Dijagnostičke metode

4.2.4.1 Duplex ultrasonografija

4.2.4.2 Kompjuterizovana tomografska angiografija

4.2.4.3 Magnentna rezonantna angiografija

4.2.4.4 Digitalna subtrakciona angiografija

4.2.5 Lečenje

4.3 Bolest mezenteričnih arterija

4.3.1 Definicija

4.3.2 Klinička prezentacija

4.3.3 Prevalenca i istorija

4.3.4 Dijagnostička strategija

4.3.5 Prognostička stratifikacija

4.3.6 Lečenje

4.4 Bolest renalnih arterija

4.4.1 Klinička prezentacija

4.4.2 Uzroci oboljenja

4.4.3 Dijagnostička strategija

4.4.4 Stratifikacija prognoze

4.4.5 Lečenje

4.4.5.1 Medikamentno lečenje

4.4.5.2 Revaskularizacija

4.4.5.2.1. Uticaj revaskularizacije na kontrolu krvnog pritiska

4.4.5.2.2. Uticaj revaskularizacije na renalnu funkciju

4.4.5.2.3. Uticaj revaskularizacije na preživljavanje

4.4.5.2.4. Tehnički ishodi endovaskularne revaskularizacije

4.4.5.2.5. Uloga hirurške revaskularizacije

4.5. Arterijska bolest donjih ekstremiteta (LEAD)

4.5.1 Klinička prezentacija

4.5.1.1. Simptomi

4.5.1.2. Klinički pregled

4.5.2. Dijagnostički testovi

4.5.2.1. Brahijalni indeks (ABI)

4.5.2.2. Test opterećenja Treadmill

4.5.2.3. Ultrazvučne metode

4.5.2.4. Kompjuterizovana tomografska angiografija (CTA)

4.5.2.5. Magnentna rezonantna angiografija (MRA)

4.5.2.6. Digitalna subtrakciona angiografija

4.5.2.7. Drugi testovi

4.5.3. Terapijska strategija

4.5.3.1. Konzervativno lečenje

4.5.3.1.1. Fizikalna terapija

4.5.3.1.2. Medikamentna terapija

4.5.3.1.2.1. Cilostazol

4.5.3.1.2.2. Naftidrofuril

4.5.3.1.2.3. Pentoksifilin

4.5.3.1.2.4. Karnitini propionil-L-karnitin

4.5.3.1.2.5. Buflomedil

4.5.3.1.2.6. Antihipertenzivni lekovi

4.5.3.1.2.7. Statini

4.5.3.1.2.8. Antiagregacioni lekovi

4.5.3.2. Endovaskularno lečenje arterijske bolesti donjih ekstremiteta

4.5.3.2.1. Aortoilijačni segment

4.5.3.2.2. Femoropoplitealni segment

4.5.3.2.3. Infrepoplitealne arterije

4.5.3.3. Hirurgija

4.5.3.3.1. Aortoilijačna bolest

4.5.3.3.2. Infraingvinalna bolest

4.5.3.3.3. Nadzor

4.5.3.3.4. Antiagregaciona i antikoagulantna terapija posle revaskularizacije

4.5.3.4. Stem ćelije i genetska terapija za revaskularizaciju

4.5.4. Lečenje intermitentnih klaudikacija

4.5.4.1. Medikamentna terapija

4.5.4.2. Interventna terapija

4.5.5. Kritična ishemija perifernog mišića (CLI)

4.5.5.1. Definicija i klinička prezentacija

4.5.5.2. Terapijske opcije

4.5.6. Akutna ishemija perifernog mišića (ALI)

4.6. Polivaskularna arterijska bolest

4.6.1 Definicija

4.6.2 Uticaj polivaskularne arterijske bolesti na prognozu

4.6.3 Skrining i lečenje polivaskularne arterijske bolesti

4.6.3.1. Periferna arterijska bolest kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolesti

4.6.3.1.1. Karotidna arterijska bolest kod pacijenata sa bolešću koronarnih arterija

4.6.3.1.1.1. Stenoza karotidne arterije kod pacijenata koji nisu planirani za koronarni arterijski bajpas graft

4.6.3.1.1.2. Stenoza karotidnih arterija kod pacijenata planiranih za koronarni arterijski bajpas graft

- 4.6.3.1.1.2.1. Skrining za otkrivanje karotidne stenoze kod pacijenata podvrgnutih CABG
- 4.6.3.1.1.2.2. Lečenje karotidne arterijske bolesti kod pacijenata podvrgnutih koronarnom arterijskom bajpas graftu
- 4.6.3.1.2. Renalna arterijska bolest kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću
- 4.6.3.1.3. Arterijska bolest donjih ekstremiteta kod pacijenata sa koronarnom bolešću
- 4.6.3.2. Skrining i lečenje koronarne arterijske bolesti kod pacijenata sa perifernom arterijskom bolesti
- 4.6.3.2.1. Skrining i lečenje koronarne arterijske bolesti kod pacijenata koji se prezentuju karotidnom arterijskom bolesti
- 4.6.3.2.2. Skrining i lečenje koronarne arterijske bolesti kod pacijenata koji se prezentuju sa arterijskom bolešću donjih ekstremiteta
- 4.6.3.2.2.1. Pacijenti sa arterijskom bolešću donjih ekstremiteta podvrgnuti hiruriji
- 4.6.3.2.2.2. Pacijenti sa arterijskom bolešću donjih ekstremiteta koji nisu za hiruršku intervenciju

5. Nedostaci dokaza

Skraćenice i akronimi

2D Dvodimenzionalni
 3D Trodimenzionalni
 ABI Brahijalni indeks
 ACAS Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study
 ACCF Američki fakultet fondacije kardiologije
 ACE angiotenzin-konvertujući enzim
 ACS akutni koronarni sindrom
 ACST Asymptomatic Carotid Surgery Trial
 ALI akutna ishemija donjih ekstremiteta
 ASTRAL Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions trial
 BASIL Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg
 BOA Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin
 CABG koronarni arterijski bajpas graft
 CAD koronarna arterijska bolest
 CAPRIE Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk for Ischaemic Events
 CAPTURE Carotid ACCULINK/ACCUNET Post Approval Trial to Uncover Rare Events
 ESC Guidelines 2853 CARP Coronary Artery Revascularization Prophylaxis
 CAS stentiranje karotidnih arterija
 CASPAR Clopidogrel and Acetylsalicylic Acid in Bypass Surgery for Peripheral Arterial Disease
 CASS Coronary Artery Surgery Study
 CAVATAS Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study
 CEA karotidna endarterektomija
 CHARISMA Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischaemic Stabilization, Management and Avoidance
 CI interval poverenja
 CLEVER Claudication: Exercise Versus Endoluminal Revascularization
 CLI kritična ishemija donjih ekstremiteta
 CORAL Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions
 COURAGE Clinical Outcomes Utilization Revascularization and Aggressive Drug Evaluation
 CPG Komitet za praktične preporuke

CREST Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial
 CT kompjuterizovana tomografija
 CTA kompjuterizovana tomografska angiografija
 CVD kardiovaskularne bolesti
 DECREASE-V Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation
 DRASTIC Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study
 DSA digitalna subtrakciona angiografija
 DUS dupleks ultrasonografija
 EACTS Evropska asocijacija za kardiorakalnu hirurgiju
 EAS Evropsko udruženje za ateroskleroza
 ECST European Carotid Surgery Trial EPD embolic protection device
 ESC Evropsko udruženje kardiologa
 ESH Evropsko udruženje za hipertenziju
 ESRD terminalna faza bubrežne bolesti
 EUROSCORE Evropski sistem za procenu rizika od kardiohirurgije
 EVA-3S Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis
 EXACT Emboshield and Xact Post Approval Carotid Stent Trial
 GALA General Anaesthesia versus Local Anaesthesia for Carotid Surgery
 GFR vrednost glomerularne filtracije
 GRACE Globalni registar akutnih koronarnih događaja
 HbA1c glikozilirani hemoglobin
 HDL lipoprotein velike gustine
 HOPE Heart Outcomes Prevention Evaluation
 HR hazard ratio
 IC intermitentne klaudikacije
 ICSS International Carotid Stenting Study
 IMT intima-medija zadebljanje
 ITT intention to treat
 LDL lipoprotein male gustine
 LEAD arterijska bolest donjih ekstremiteta
 MACCEs glavne posledice kardijalnih i cerebrovaskularnih događaja
 MDCT multidetektorska kompjuterizovana tomografija
 MONICA Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease

MRA magnetna rezonantna angiografija
 MRI magnetno rezonantni imidžing
 NASCET North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
 ONTARGET Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial
 OR odds ratio
 PAD periferna arterijska bolest
 PARTNERS Periferna arterijska bolest, svesnost, rizici i lečenje: nova sredstva za preživljavanje
 PCI perkutana koronarna intervencija
 PET pozitron emisija tomografija
 PRO-CAS Prediktori smrtnosti i moždanog udara kod stentiranja karotidnih arterija
 PTA perkutana transluminalna angioplastika
 RAAS renin-angiotenzin-aldosteron sistem
 RADAR Randomized, Multicentre, Prospective Study Comparing Best Medical Treatment Versus Best Medical Treatment Plus Renal Artery Stenting in Patients With Haemodynamically Relevant Atherosclerotic Renal Artery Stenosis
 RAS stenoza renalne arterije
 RCT randomizovana kontrolisana studija
 REACH Redukcija ateroskleroze za kontinuirano zdravlje
 RR risk ratio
 SAPHIRE Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy
 SCAI Udruženje za kardiovaskularne angiografije i intervencije
 SIR Udruženje interventnih radiologa
 SPACE Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy
 SPARCL Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Study
 STAR Stent Placement in Patients With Atherosclerotic Renal Artery Stenosis and Impaired Renal Function
 SSYLVA Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries
 SVMB Udruženje za vaskularnu medicinu i biologiju
 TASC transatlanski međunarodni konsenzus
 TIA tranzitorni ishemijski atak
 UEAD arterijska bolest gornjih ekstremiteta
 VA vertebralne arterije

1. Preambula

Vodiči sumiraju i vrše procenu svih trenutno dostupnih dokaza o određenoj oblasti sa ciljem da pomognu lekarima u odabiru najboljeg načina lečenja za svakog pacijenta individualno, uzimajući u obzir uticaj na prognozu kao i odnos rizik-korist određene dijagnostičke ili terapijske procedure. Vodiči nisu zamena, ali su komplementarni knjigama i pokrivaju sve teme iz kardiologije u ESC priručnicima. Vodiči i preporuke treba da pomo-

gnu lekarima u donošenju odluka u svakodnevnoj praksi. Međutim, konačnu odluku za svakog pacijenta individualno treba da donese odgovorni lekar(i).

Veliki broj vodiča razmatran je poslednjih godina od strane Evropskog društva kardiologa (ESC), kao i drugih društava i organizacija. Zbog uticaja na kliničku praksu, ustanovljeni su kvalitativni kriterijumi za razvoj vodiča u cilju donošenja svih odluka dostupnih korisnicima. Preporuke za formulaciju ESC vodiča mogu se naći na ESC sajtu (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc>)

guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx). ESC vodiči predstavljaju zvanično mišljenje ESC o datim temama i redovno se osavremenjuju. Članovi radne grupe su provereni profesionalci koji se ozbiljno bave ovom patologijom. Izabrani eksperti iz određene oblasti publikuju revizijalni prikaz objavljenih dokaza za dijagnozu, lečenje i/ili prevenciju datih stanja prema ESC propozicijama (pravilima) za izradu praktičnih vodiča. Pravi se kritična procena dijagnostičkih i terapijskih procedura, uključujući odnos rizik-korist. Tamo gde postoje podaci, uključena je i procena očekivanih zdravstvenih rezultata za veću populaciju. Nivo dokaza i jačina preporuka za određenu opciju lečenja su procenjeni i gradirani prema postojećim definisanim skalama kao što je prikazano u tabelama 1 i 2.

Eksperti koji su učestvovali u pisanju i revidiranju preporuka su zvanično potvrdili sve o realnim, ali i mogućim konfliktima interesa. Ova dokumenta se nalaze u arhivi na zvaničnom sajtu ESC. Svaka promena u odnosu na konflikt interesa koja se pojavljuje tokom perioda pisanja preporuka ESC mora se notirati i obnoviti. Naučni odbor je u potpunosti finansiran od strane ESC bez učešća industrijskog zdravstva.

Komiteta za praktične preporuke CPG u okviru ESC je bio koordinator i supervizor pripreme novih preporuka koje su predložile ekspertske grupe i konsultativni odbori. Komitet je takođe odgovoran za sprovođenje (usvajanje) preporuka. CPG i spoljni saradnici, eksperti, podrobno su revidirali ESC preporuke. Posle adekvatne revizije preporuke su odobrene od strane eksperata i članova naučnog odbora. Finalni dokument je odobren za štampu u *European Heart Journal*.

Cilj obnovljenih preporuka nije bio samo integracija najnovijih istraživanja nego i stvaranja planova za edukaciju i implementaciju preporučenih programa. Za implementaciju preporuka su pripremljene skraćene (džepne) verzije preporuka, jezgroviti slajdovi, priručnici sa esencijama iz preporuka i elektronske verzije za digitalne aplikacije (smart phone). Ove verzije su skraćene tako da se, ukoliko je potrebno, uvek mogu pozvati i dopuniti sa kompletnom tekstulanom verzijom preporuka koja je uvek besplatno dostupna na web sajtu ESC. Nacionalna udruženja ESC su motivisana da primenjuju prevode i implementiraju ESC preporuke. Programi implementacije su potrebni jer je pokazano da tok i ishod bolesti značajno zavise od primene kliničkih preporuka.

Ankete i registratori su potrebni da verifikuju primenu preporuka u svakodnevnoj praksi, objedinjujući tako kliničko istraživanje, pisanje preporuka i njihovu implementaciju u kliničkoj praksi.

Preporuke, svakako, ne mogu da zanemare (prevideti) individualnu odgovornost lekara-profesionalca da donese odgovarajuću odluku u slučaju pojedinačnog bolesnika, u dogovoru sa samim bolesnikom posebno kada je neophodan poseban oprez i zaštita. Takođe, odgovornost lekara profesionalca se ogleda i u poštovanju pravila i regulativa koji se odnose na lekove i na pomoćna sredstva u vreme preskripcije.

Sledeće tabele pokazuju klase preporuka i nivo dokaza koji su korišćeni u daljem tekstu.

Tabela I: Klasa preporuka

Klase preporuka	Definicija
Klasa I	Postoje dokazi i/ili opšta saglasnost da je određen tretman ili procedura delotvorna, korisna, efikasna.
Klasa II	Postoje protivrečni dokazi i/ili različiti stavovi o korisnosti/efikasnosti određenog tretmana ili procedure.
Klasa IIa	Najveći broj dokaza/stavova govori u prilog korisnosti/efikasnosti.
Klasa IIb	Korisnost/efikasnost je mnogo manje zasnovana na dokazima/stavovima.
Klasa III	Postoje dokazi ili opšta saglasnost da određeni tretman ili procedura nije korisna/efikasna i u nekim slučajevima može biti štetna.

Tabela II: Nivo dokaza

Nivo dokaza A	Dokazi potiču iz više randomizovanih kliničkih studija ili meta-analiza.
Nivo dokaza B	Dokazi potiču iz jedne randomizovane kliničke studije ili velikih nerandomizovanih studija.
Nivo dokaza C	Konsenzus ili mišljenje eksperata i/ili male studije, retrospektivne studije, registri.

2. Uvod

Kardiovaskularne bolesti (KVB) su vodeći uzrok smrti i radne nesposobnosti u Evropi, i predstavljaju veliko socijalno i ekonomsko opterećenje. Koronarna arterijska bolest (CAD) je u velikom procentu uzrok smrti, ali nepovoljnoj (lošoj) prognozi takođe doprinose i moždani udar, bubrežna slabost i komplikacije teške ishemije donjih ekstremiteta. S obzirom da je ateroskleroza sistemska bolest, lekari moraju da cene važnost otkrivanja ateroskleroze u drugim krvnim sudovima u cilju utvrđivanja pravog načina lečenja kako bi se sprečilo oštećenje organa. Kao što je nedavno pokazano od strane Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registra (REACH), znatan procenat pacijenata sa CAD ima udruženu i cerebrovaskularnu bolest i arterijsku bolest donih ekstremiteta (lower artery extremity artery disease -LEAD) ili obe. Ovo je prvi dokument ESC koji pokazuje različite aspekte periferne arterijske bolesti. Ovaj zadatak je preduzet zbog rastućeg procenta pacijenata sa srčanim oboljenjima kojima je potrebna procena vaskularnih problema drugih lokalizacija, simptomatskim ili asimptomatskim, koja može da utiče na prognozu ili strategiju lečenja. Takođe je prepoznato da će uzrok za letalni ishod bolesnika sa PAD biti uznapredovala CAD.²

U daljem tekstu, termin Periferna arterijska bolest (PAD) je korišćen da opiše sve krvne sudove, uključujući karotidne, vertebralne, mezenterične, renalne, krvne sudove gornjih i donjih ekstremiteta. Bolesti aorte nisu obuhvaćene.

Iako različiti procesi mogu uzrokovati PAD, radna grupa je odlučila da se fokusira na aterosklerozu. Ostali uzroci, specifični za različita vaskularna korita su spomenuti, ali o njima nije raspravljano.

Ateroskleroza perifernih arterija je hronično, sporo progredirajuće stanje koje dovodi do suženja arterija. U zavisnosti od stepena suženja svakog vaskularnog me-

sta, mogu se pojaviti različiti simptomi, dok će dosta pacijenata celog života ostati asimptomatsko. Povremeno se desi akutni događaj, često udružen sa trombozom i/ili embolijom i/ili okluzijom velike arterije.

U prvom delu ovog dokumenta, dat je opšti pregled, a detaljna klinička prezentacija nalazi se u posebnim delovima za svako vaskularno mesto. Posebno je naglašena višesudovna arterijska bolest (npr. pacijenti sa CAD i sa bolešću na drugom vaskularnom mestu), koja predstavlja najčešći aspekt različitosti složenih kliničkih scenarija, koji se mogu sresti u kliničkoj praksi. Konačno, identifikovani su značajni nedostaci dokaza koji će podsticati nova istraživanja.

Ovi vodiči su rezultat saradnje između lekara različitih specijalnosti: kardiologije, vaskularne hirurgije, vaskularne medicine/angiologije, neurologije, radiologije itd., koji su radili zajedno sa ciljem da obezbede medicinskoj zajednici podatke koji će olakšati donošenje kliničkih odluka kod pacijenata sa PAD.

3. Opšti aspekti

Ovaj deo obuhvata epidemiologiju PAD i udružene faktore rizika, kao i aspekte dijagnostikovanja i lečenja, zajedničke za sve vaskularne lokalizacije.

3.1. Epidemiologija

Epidemiologija LEAD ispitivana je u mnogim zemljama, uključujući i nekoliko u Evropi. U nedavnoj studiji koja je obuhvatila populaciju od 60 do 90 godina u Švedskoj, prevalenca LEAD bila je 18 %, od čega su intermitentne klaudikacije bile 7 %. Karakteristično, trećina svih LEAD u zajednici su simptomatske. Prevalenca kritične ishemije perifernog mišića (CLI) je registrovana u 0.4 % ispitanika preko 60 godina starosti u švedskoj studiji. Procenjena godišnja incidenca CLI kreće se od 500 do 1000 novoobolelih na 1000000 stanovnika, sa većom incidencom kod pacijenata sa šećernom bolešću.

Učestalost LEAD snažno je povezana sa godinama starosti: neuobičajena je pre 50 godine, sa postepenim porastom u starijoj dobi. U nedavnoj studiji u Nemačkoj, prevalenca simptomatskih i asimptomatskih LEAD kod muškaraca starosti od 45 do 49 godina je 3 %, sa porastom na 18,2 % kod muškaraca starosti od 70 do 75 godina. Odgovarajuće vrednosti za žene su 2,7 % i 10,8 %.⁴ Odnos prevalencije između muškaraca i žena su nesrazmerne. Postoje, međutim, nagoveštaji za izjednačavanje između polova sa starošću. Odnosi incidence su manje prijavljivani, ali takođe pokazuju snažnu vezu sa starosnom dobi. U Framingham studiji incidenca intermitentnih klaudikacija raste sa 0,4 na 1000 muškaraca starosti od 35 do 45 godina, sa 6 na 1000 muškaraca starosti 65 i više godina.⁵ Incidenca kod žena iznosila je otprilike polovinu u odnosu na muškarce, ali sa približavanjem u starijoj životnoj dobi.

Učestalost velikih amputacija na godišnjem nivou je između 120–500 na milion ljudi u opštoj populaciji, od čega je otprilike jednak broj amputacija iznad i ispod kolena. Prognoza za takve pacijente je loša. Ishodi kod dvogodišnjeg praćenja amputacija ispod kolena su 30 % smrtni ishod, 15 % amputacija iznad kolena, 15 % kontralateralnih amputacija i kod samo 40 % se dobija puna pokretljivost.⁶

Buduće trendove u epidemiologiji LEAD je teško predvideti s obzirom na promenu faktora rizika u populaciji, posebno pušenja i šećerne bolesti, kao i zbog povećanja broja preživelih nakon CAD i moždanog udara što omogućuje da LEAD postane manifestna. Limitirajući dokazi o trendovima poslednjih nekoliko decenija ukazuju na opadanje incidence intermitentnih klaudikacija.

Kod 50-godišnjeg Islandanina incidenca opada sa 1,7 na 1000 (1970), sa 0,6 na 1000 (1984)⁷, a u Framingham studiji incidenca opada sa 282 na 100000 osoba u periodu od 1950. do 1959, sa 225 na 100000 osoba u periodu od 1990. do 1999.⁸

U Rotterdam studiji, u osoba preko 55 godina starosti, redukcija lumena desne unutrašnje karotidne arterije sa 16 % na 49 % nađena je kod 3 % ljudi, a značajna stenoza (preko 50 % suženja) nađena je kod 1,4 %.⁹ Isto tako u Tromso studiji u opštoj populaciji preko 50 godina starosti prevalenca karotidne stenoze bila je 4,2 % kod muškaraca, što je značajno više nego kod žena 2,7 % ($P=0,001$).¹⁰ Manji stepeni stenoze su mnogo češći. U kardiovaskularnoj Jealht studiji kod osoba preko 65 godina starosti, 75 % muškaraca i 62 % žena imalo je karotidne plakove¹¹, a u Framingham studiji kod muškaraca starosti 75 godina, preko 40 % imalo je stenoze preko 10 %.⁸

Bolest renalnih arterija često je otkrivena u postmortalnim studijama, ali su dokazi o prevalenci u opštoj populaciji limitirani. U kardiovaskularnoj Health studiji kod starije populacije prosečne starosti 77 godina, prevalenca oboljenja renalnih arterija, koja je definisana kao stenoza koja redukuje lumen arterije za 60 % i više ili okluzija, nađena je kod 9,1 % muškaraca i 5,5 % žena. Međutim, većina informacija o prevalenci oboljenja renalnih arterija dobijena je iz studija kod pacijenata kojima je rađena koronarografija ili abdominalna aortografija, a kod kojih je verifikovana angiografija renalne arterije. Sistematski pregled takvih studija otkrio je da između 10 i 50 % pacijenata ima stenozu renalnih arterija u zavisnosti od rizične grupe koja je ispitivana.¹³ Zahvaljujući selekciji pacijenata za takve studije, prevalenca će verovatno biti mnogo veća od one u opštoj populaciji.

Hronična simptomatska bolest mezenteričnih arterija retka je u kliničkoj praksi iako je ponekad pogrešno dijagnostikovana. Čini samo 5 % svih intestinalnih ishemijskih događaja i tada je često ozbiljna, čak fatalna. Prevalenca simptomatske bolesti mezenteričnih arterija u opštoj populaciji nije ustanovljena. Kod pacijenata sa aterosklerozom na drugim vaskularnim mestima, ateroskleroza mezenterične arterije može biti relativno česta: kod pacijenata sa LEAD i bolešću renalne arterije, 27 % pacijenata ima 50 % i više procenata suženje mezenterične arterije.¹⁴

Ateroskleroza je mnogo češća na arterijama donjih nego na arterijama gornjih ekstremiteta. Arterija subklavija je često zahvaćena. U studiji u kojoj su korišćeni podaci iz 4 kohorte u USA, prevalenca stenoze arterije subklavije u opštoj populaciji bila je 1,9 % sa neznačajnom razlikom između polova.¹⁵ Prevalenca raste sa starošću, sa 1,4 % kod mlađih od 50 godina na 2,7 % kod starijih od 70 godina. Stenoza subklavije je u ovoj studiji definisana kao razlika u pritiscima između obe ruke veća od 15 mmHg, međutim koristeći angiografiju kao zlatni standard, senzitivnost ovih podataka iznosi približno 50 %, a specifičnost 90 %. Tako, tačna prevalenca stenoze arteri-

je subklavije može biti mnogo veća od one zapažene u kohortama. Većina ovih slučajeva su asimptomatski.

Imajući u vidu zajedničku etiologiju periferne ateroskleroze u različitim vaskularnim koritima, prisustvo bolesti na jednom delu povećava učestalost simptomatske ili asimptomatske bolesti u drugom. Međutim, stepen podudarnosti između vaskularnih mesta zavisi od dijagnostičke metode i izabrane populacije. Iz kliničke perspektive, takva saznanja ukazuju na potrebu podizanja nivoa svesti o mogućnosti pojave aterosklerotske bolesti i na drugim mestima osim na onim sa kliničkom prezentacijom. Ovo posebno važi za starije osobe kod kojih je stepen preklapanja CAD, cerebrovaskularne bolesti i LEAD izrazito visok.

3.2. Faktori rizika

Faktori rizika za PAD su slični onima koji su važni u etiologiji CAD: pušenje, dislipidemija, šećerna bolest, hipertenzija. Međutim, za neka periferna arterijska mesta dokazi koji povezuju ove faktore sa razvojem bolesti su ograničeni. Takođe, specifični faktori rizika mogu biti značajniji za razvoj bolesti na određenim mestima, ali za to postoji malo komparativnih studija.

Kod LEAD, u nekoliko epidemioloških studija, pokazano je da je pušenje važan faktor rizika i da je zavisno od doze.^{16,17} Ispostavilo se da je pušenje veći faktor rizika za LEAD nego za CAD, i u većini studija pacijenti sa klaudikacijama bili su pušači u nekom trenutku života. Prestanak pušenja je udružen sa brzim opadanjem incidence klaudikacija, koja sa izjednačava sa onom kod nepušača posle godinu dana od prestanka pušenja.⁷ Šećerna bolest je drugi faktor rizika posebno važan za razvoj LEAD. Ovo je svakako tačno kod razvoja težih oboljenja, posebno gangrena i ulceracija, ali za intermitentne kaludikacije povezanost sa dijabetesom može se uporediti sa onom za koronarnu bolest. Podaci o povezanosti dijabetesa sa LEAD su kontradiktorni u svetlu multivarijantnih analiza, ali trajanje i težina dijabetesa pogoršava rizik od nastanka PAD.^{16,17}

Većina epidemioloških studija pokazuje povezanost između hipertenzije i prisustva LEAD, iako je interpretacija takvih nalaza teška zbog toga što je krvni pritisak u arterijskoj cirkulaciji komponenta same bolesti (ankle brachial index (ABI)) i kao takav može takođe uticati na stepen ishemije i pojavu simptoma. Međutim, nikakva povezanost nije otkrivena između povišenog krvnog pritiska i klaudikacija. Naprotiv, u Limburg PAD studiji hipertenzija je bila povezana sa povećanim relativnim rizikom od 2,8 za LEAD¹⁸, a u Rotterdam studiji nizak ABI (<0,90) bio je udružen sa povišenim sistolnim i dijastolnim pritiskom.¹⁹

Većina epidemioloških studija otkrila je da su povišen ukupni holesterol i nizak HDL holesterol nezavisno povezani sa povećanim rizikom za LEAD. U US Physicians Health studiji odnos ukupnog i HDL holesterola je lipid na mera najjače povezana sa bolešću.²⁰

Za druge faktore udružene sa kardiovaskularnim bolestima, kao što su gojaznost, konzumiranje alkohola, nivo plazma homocisteina, udruženost sa LEAD nije dosledna. Poslednjih godina posebno zanimanje za hemostatske, reološke i inflamatorne markere kao što su plazma fibrinogen i C-reaktivni protein²⁰ dovelo je do studija koje su pokazale nezavisnu povezanost sa prevalencom i inciden-

com LEAD, iako se ne zna sigurno da li je takva povezanost primarno uzrok ili rezultat. Trenutno se izučavaju genetski faktori i mnogi drugi novi biomarkeri.

Uopšteno, faktori rizika za karotidnu stenozu su slični onima za LEAD, iako pušenje, mada obično udruženo sa karotidnom bolešću, nije tako dominantno kao kod LEAD. Nekoliko studija u populaciji otkrilo je i kod simptomatskih i kod asimptomatskih oboljenja da su klasični faktori rizika pušenje, visok LDL holesterol, nizak HDL holesterol, hipertenzija i šećerna bolest povezani sa većim rizikom i kod muškaraca i kod žena nezavisno od godina starosti⁹⁻¹¹. Međutim, faktore rizika za bolest karotidnih arterija treba razlikovati od onih za ishemijski moždani udar koji nisu obično vezani za stenozu karotidnih arterija.

Takođe, za ateromatoznu bolest renalne arterije patogeneza je slična onoj u drugim vaskularnim koritima. Iako su dokazi ograničeni, izgleda da je udružena sa tipičnim kardiovaskularnim faktorima rizika.²¹ Ovo uključuje već postojeći povišen krvni pritisak gde hipertenzija nije neophodno komplikacija, već može biti i uzrok RAS i može delimično objasniti zašto kod mnogih pacijenata revaskularizacija ne mora da dovede do smanjenja krvnog pritiska.

Kod hronične bolesti mezenterične arterije ateromatozne lezije obično se pojavljuju u proksimalnim segmentima splanhičnih arterija. Učestalost difuzne ateroskleroze nije dovoljno opisana, ali se pojavljuje najčešće kod pacijenata sa terminalnom fazom bubrežne bolesti (ESRD) ili dijabetesom. Klasični kardiovaskularni faktori rizika su bitni, iako je hipoholesterolemija (pre nego hiperholesterolemija) prisutan laboratorijski pokazatelj u hroničnom stanju slabe uhranjenosti.

Nađena je značajna povezanost između godina starosti i povišenog sistolnog arterijskog pritiska sa prisustvom oboljenja arterija gornjih ekstremiteta (UEAD). Poređenjem sa nepušačima, rizici su bili povećani kod sadašnjih i bivših pušača, i to odnos (OR) 2,6 za sadašnje pušače bio je veći od bilo kog faktora rizika. Dok je visok HDL holesterol zaštitni faktor, iznenađujuće nikakva povezanost nije pronađena između ukupnog holesterola i stenozе subklavija. Dijabetes melitus takođe nije povezan, iako je u drugoj studiji otkriveno da je prevalenca UEAD nešto veća u dijabetesu u poređenju sa pacijentima koji nemaju dijabetes.²² Interesantno, u četiri kohort studije, LEAD u poređenju sa CAD i cerebrovaskularnom bolešću je mnogo više povezana sa UEAD.¹⁵

3.3. Opšti dijagnostički pristup

3.3.1. Anamneza

Anamneza faktora rizika i poznatih komorbiditeta je obavezna. Hipertenzija, dislipidemija, šećerna bolest, pušenje, kao i anamneza cerebrovaskularnih bolesti mora biti zabeležena. Medicinska istorija treba da obuhvati pregled različitih vaskularnih korita i njihove specifične simptome:

- porodična anamneza kardiovaskularnih bolesti;
- simptomi koji ukazuju na anginu;
- slabost pri hodu, malaksalost, bol, grčevi, ili bol lokalizovan u potkolenicama, butini, listu ili stopalu, posebno kada se simptomi povlače u miru;
- svaki bol u miru lokalizovan u potkolenicama ili stopalu i njegova povezanost sa položajem, uspravnim ili savijenom nogom;

- svako sporo zarastanje rana na ekstremitetima;
- bol pri naporu gornjih ekstremiteta, posebno ako je udružen sa nesvesticom i vrtoglavicom;
- bilo koji prolazni ili stalni neurološki simptom;
- anamneza hipertenzije ili bubrežne slabosti;
- postprandijalni bol u trbuhu i dijareja, posebno ako su povezani sa uzimanjem hrane i gubitkom telesne težine;
- erektilna disfunkcija.

Ovo ne sme biti potpun spisak i pregled treba da obuhvati sve oblasti. Važno je naglasiti da je anamneza kamen temeljac vaskularne procene. Treba zapamtiti da će mnogi pacijenti sa uznapredovalom bolešću ostati asimptomatski ili prijavljivati atipične simptome.

3.3.2. Fizički pregled

Iako je sam fizički pregled relativno male senzitivnosti, specifičnosti i reproduktivnosti, sistematičan prilaz je obavezan. On uključuje makar:

- merenje krvnog pritiska na obe ruke i beleženje razlike između dve ruke;
- auskultacija i palpacija cervikalne i supraklavikularne fossae areas;
- palpacija pulseva na gornjim ekstremitetima, ruke moraju biti pažljivo pregledane;
- abdominalna palpacija i auskultacija različitih nivoa uključujući bokove, periumbilikalni region i ilijačne regione;
- auskultacija femoralnih arterija u predelu prepona;
- palpacija femoralne, poplitealne, arterije dorsalis pedis i zadnje tibijalne arterije;
- stopala moraju biti pregledana, kao i boja, temperatura, integritet kože i prisustvo ulceracija;
- zabeležiti i dodatne nalaze koji ukazuju na LEAD, uključujući gubitak dlaka na listovima i kožne promene.

Pored njihove dijagnostičke važnosti, klinički znaci mogu imati i prognostičku vrednost. Meta analiza objavljena 2008. godine naglašava prognostički značaj šuma nad karotidama. Osobe sa šumom nad karotidama imaju dva puta veći rizik za infarkt miokarda i kardiovaskularnu smrt od onih koji ih nemaju. Ovaj prognostički značaj se može proširiti na druge kliničke znake, kao što je šum nad a. femoralis, abnormalnosti pulsa donjih ekstremiteta, ili različite vrednosti artrejskih pritisaka leve i desne ruke. Sve ove abnormalnosti mogu biti izraz subkliničke vaskularne bolesti.

3.3.3. Laboratorijski pregled

Cilj laboratorijskog pregleda je otkrivanje glavnih faktora rizika za CVD. Pregled treba uraditi prema ESC vodičima za prevenciju kardiovaskularnih bolesti²⁴ i ESC/EAS vodičima za regulisanje dislipidemija.²⁵

3.3.4. Ultrazvučne metode

3.3.4.1. Brahijalni indeks

ABI je snažan marker CVD i prediktor kardiovaskularnih događaja i smrtnosti. Niske vrednosti ABI (<0.90) su prediktori ateroskleroze, kao što je CAD i karotidna arterijska bolest. Smanjen ABI je u nekoliko studija udružen sa povećanim rizikom od kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.²⁶ Takođe, veoma visok ABI (>1.40) je u vezi sa arterijama manje rastegljivosti i udružen je sa povećanim

mortalitetom.²⁷ Nedavno se ABI pokazao kao validan metod prikaza kardiovaskularnog rizika kod različitih etničkih grupa, nezavisno od tradicionalnih i novih faktora rizika, kao i drugi markeri ateroskleroze kao što je kalcijumski skor koronarnih arterija.²⁷ ABI je preporučen kao zvanično merenje u selektovanoj populaciji i predstavlja visok rizik za CVDs. Kada se izvodi sa ručnim Dopler aparatom, merenje nije skupo i oduzima minimalno vremena.

Upotreba ABI za dijagnozu LEAD diskutuje se u poglavlju 4.5.2.1.

3.3.4.2. Duplex ultrazvuk

Duplex ultrazvuk (DUS) je danas široko dostupan za skrining i dijagnozu vaskularnih lezija. U početku, sa kontinuiranim Doplerom, značajne stenoze su identifikovane i kvantifikovane uglavnom merenjem brzine sistolnog protoka u arteriji. Danas, DUS uključuje B-mod ehografiju, pulsno talasni Dopler, kolor Dopler i power Doppler u cilju detekcije i lokalizacije vaskularnih lezija i kvantifikacije stepena i ozbiljnosti stenoze.

Detekcijom subkliničke arterijske bolesti, DUS obezbeđuje relevantne informacije u pogledu procene kardiovaskularnog rizika. B-mod ultrazvuka je takođe pouzdana tehnika za merenje intimo-medijalnog zadebljenja (IMT), koje je proučavano (uglavnom kod karotidnih arterija) i procenjeno u nekoliko epidemioloških i intervencionalnih studija kao marker težine ateroskleroze kod pojedinaca i kao prediktor kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. Nadalje, DUS nam omogućava kompletnu vaskularnu evaluaciju različitih korita i često je prvi korak u kliničkoj proceni. Nove tehnike kao što su dvodimenzionalni protok u realnom vremenu ili trodimenzionalna (3D) ehokardiografija, kao i upotreba ultrazvučnih kontrastnih sredstava, nadalje će unaprediti mogućnosti DUS-a.

3.3.5. Angiografija

U prošlosti digitalna subtrakciona angiografija (DSA) bila je zlatni standard vaskularnog imidžinga. S obzirom na invazivni pristup, ova metoda je danas zamenjena efektivnom neinvazivnom dijagnostičkom metodom i koristi se skoro isključivo tokom endovaskularnih procedura.

3.3.6. Kompjuterizovana tomografska angiografija

Uvođenje multidetektor kompjuterizovane tomografije (MDCT) skratilo je vreme ispitivanja i redukovalo artefakte nastale usled pokreta i respiracija, tokom snimanja krvnih sudova i organa. Upotreba kompjuterizovane tomografske angiografije (CTA) nije preporučljiva u svrhu skrininga s obzirom na korišćenje visoke doze radijacije, potencijalne kontrastne nefrotoksičnosti i nedostatka podataka, pokazujući efekat skrininga CT-om.

Kada je CTA korišćen u cilju dijagnostike, nefrotoksičnost može biti limitirana smanjivanjem zapremine kontrastnog sredstva i obezbeđivanjem adekvatne hidracije pre i posle snimanja. Potencijalna korist od acetilcisteina u ograničavanju nefrotoksičnosti nije sigurna.

3.3.7. Magnetna rezonantna angiografija

Skeniranje sa visokom performansom se koristi tokom magnetne rezonantne angiografije (MRA) sa visokim odnosom signal-zvuk i brzim prikupljanjem podataka. Morfološke i funkcionalne studije zahtevaju najma-

nje 1.0 Tesla sistem. U cilju povećanja rezolucije, specijalna spiralna fazno aranžirana površina se postavi direktno na telo, što obezbeđuje homogeno magnetsko polje preko velike površine.

Apsolutne kontraindikacije uključuju srčani pejsmejer, implantabilni kardioverter defibrilator, neurostimulator, kohlearne implante, prvi trimestar trudnoće, tešku bubrežnu slabost (stopa glomerularne filtracije (GFR) <30 ml/min. na 1,73²). Razvijeni su pejsing sistemi za magnetno rezonantno snimanje (MRI). Klaustrofobija, strani metalni predmeti i drugi i treći trimestar trudnoće su relativne kontraindikacije.

Time of flight angiografija i fazno-kontrastna angiografija bez intravenskog kontrasta mogu se koristiti za vizuelizaciju vaskularnog korita u celini. Razvoj „Angiosurf“ i „Bodysurf“ tehnika^{28,29} napravio je doprinos u vizuelizaciji. Zasnovan na „Angiosurf“ MRA prilazu, može se koristiti sveobuhvatan kombinovani protokol kojim se postiže prikaz glave, toraksa i svih perifernih arterija od karotida do gležnjeva (članka na nozi).^{30,31}

Detaljan opis CTA i MRA dat je u Apendiksu 1 (dostupan na internet adresi www.esccardio.org/guidelines).

3.4. Lečenje – opšta pravila

Lečenje pacijenata treba da obuhvati promenu životnih navika, fokusirajući se na prestanak pušenja, svakodnevno vežbanje (30 min. na dan), normalan indeks telesne težine (< ili jednako 25 kg/m²) i mediteranska dijeta.²⁴ Farmakološko lečenje može biti dodato za kontrolu krvnog pritiska i sniženje lipidnih vrednosti sa ciljem da se postigne LDL <2,5 mmol/L (100 mg/dL), a ako je moguće <1,8 mmol/L (<70 mg/dL). Kod pacijenata sa šećernom bolesti treba održati kontrolu glukoze sa ciljnim glikoziliranim hemoglobinom (HbA1c) <7 %. Lokalizaciono zavisna terapija i revaskularizaciona strategija diskutovani su u određenim delovima. Mora se naglasiti da vođenje pacijenata sa PAD treba uvek da bude odlučeno nakon multidisciplinarnе diskusije, uključujući (u zavisnosti od mesta lezije) specijaliste izvan oblasti kardiovaskularne medicine, npr. neurologe ili nefrologe.

3.4.1 Prestanak pušenja

Pušenje je važan faktor rizika za PAD³². U opštoj populaciji pušenje povećava rizik od LEAD između 2 i 6 puta.¹⁶ Aktivni pušači sa LEAD imaju takođe povećan rizik od amputacije i postoperativnih komplikacija i smrtnosti.³³ Pušačima treba savetovati da prekinu pušenje i ponuditi im programe odvikavanja od pušenja. Terapija zamene nikotina i /ili Bupropion ili Vareniclin mogu olakšati odvikavanje kod pacijenata sa visokim nivoom nikotinske zavisnosti, što se može proceniti Fagerstromovim upitnikom ili biomarkerima kao što je koncentracija izdahnutog ugljen-monoksida.³⁴ Sva tri leka bezbedna su za korišćenje kod pacijenata sa CVD³⁵.

3.4.2 Lekovi za snižavanje vrednosti lipida

Statini smanjuju rizik od smrtnosti, kardiovaskularnih događaja i moždanih udara kod pacijenata sa PAD, sa ili bez CAD. U Heart Protection studiji 6748 učesnika imalo je PAD; tokom petogodišnjeg praćenja simvastatin je doveo do značajnog relativnog smanjenja od 19 % i 6,3 % apsolutnog smanjenja kod glavnih kardiovaskularnih

događaja nezavisno od godina starosti, pola ili nivoa serumskih lipida.³⁶ Svi pacijenti sa PAD treba da imaju redukovani serumski LDL holesterol ispod 2,5 mmol/L (100 mg/dL) i optimalno ispod 1,8 mmol/L (<70 mg/dL) ili >jednako 50 % redukcije LDL holesterola kada se ciljni nivo ne može postići.^{24,25}

3.4.3 Antiagregacioni i antitrombotični lekovi

The antithrombotic Trialists' Collaboration meta-analiza kombinovala je podatke iz 42 randomizovane studije od 9706 pacijenata sa intermitentnim klaudikacijama i/ili perifernim arterijskim bajpasom ili angioplastikom. Incidenca vaskularne smrtnosti, nefatalnih infarkta miokarda i nefatalnih moždanih udara bila je značajno smanjena 23 % antiagregacionim lekovima.³⁷ Niske doze aspirina (75 mg-100 mg dnevno) bile su najmanje isto tako efikasne kao i više dnevne doze. Efikasnost klopidogetrela u poređenju sa aspirinom ispitivana je u randomizovanoj studiji *Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk for Ischaemic Events* (CAPRIE), uključujući podgrupu od 6452 pacijenata sa LEAD³⁸. U praeenju koje je trajalo godinu dana i 9 meseci godišnja kombinovana incidenca vaskularne smrtnosti, nefatalnih infarkta miokarda i nefatalnih moždanih udara u grupi sa LEAD bila je 3,7 %, odnosno 4,9 % u grupama sa klopidogetrelom i aspirinom, a značajno smanjenje od 23,8 % postignuto je u studiji samo sa klopidogetrelom. Pokazano je da je korist veća nego kod pacijenata sa CAD ili moždanim udarom. Mala korist od dvojne antiagregacione terapije ne opravdava njihove preporuke kod pacijenata sa LEAD zbog povećanog rizika od krvarenja.

3.4.4 Antihipertenzivni lekovi

Arterijska hipertenzija kod pacijenata treba da bude adekvatno kontrolisana prema trenutnim ESC/vodičima Evropskog društva za hipertenziju.⁴¹ U osnovi, preporučen ciljni krvni pritisak je manji/jednak 140/90 mmHg i 130/80 mmHg kod pacijenata sa dijabetesom ili hroničnom bubrežnom bolešću. Međutim, poslednje ciljne vrednosti su nedavno osporene.⁴²

Lečenje inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE) pokazalo je koristan efekat na smanjenje krvnog pritiska kod visoko rizičnih grupa. U *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE) studiji lečenje ACE inhibitorima, sa ramiprilom, značajno je smanjilo pojavu kardiovaskularnih događaja za 25 % kod pacijenata sa simptomatskom PAD, a bez poznate niske ejeckione frakcije ili srčane slabosti.⁴³ ONTARGET studija pokazala je jednakost telmisartana i ramiprila kod ovih pacijenata.⁴⁴

Važno je da beta blokatori nisu kontraindikovani kod pacijenata sa LEAD. Meta-analiza od 11 randomizovanih kontrolisanih studija otkrila je da beta-blokatori ne utiču negativno na kapacitet hodanja ili na simptome intermitentnih klaudikacija kod pacijenata sa blagom do umerenom LEAD.⁴⁵ U 32-mesečnom praćenju 490 pacijenata sa LEAD i prethodnim infarktom miokarda, beta blokatori su doveli do 53 % značajnog nezavisnog relativnog smanjenja novih koronarnih događaja.⁴⁶ Uzimajući u obzir kardioprotektivni efekat niskih doza, za bolesnike koji su u preoperativnoj pripremi, beta blokatori su preporučeni kod pacijenata planiranih za vaskularnu hirurgiju prema ESC vodičima.⁴⁷

Preporuke za pacijente sa PAD: opšti tretman

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Svim pacijentima sa PAD koji puše treba savetovati prestanak pušanja.	I	B	48
Svi pacijenti sa PAD treba da imaju LDL holesterol <2,5 mmol/L (100 mg/dL) i optimalno <1,8 mmol/L (70 mg/dL) ili veći/jednak 50 % kada ciljna vrednost ne može biti postignuta	I	C ^d	-
Svi pacijenti sa PAD treba da imaju kontrolisan krvni pritisak manji/jednak 140/90 mmHg	I	A	41
Beta blokatori nisu kontraindikovani kod pacijenata sa LEAD i treba ih razmotriti u slučajevima udružene koronarne arterijske bolesti i/ili srčane slabosti	IIa	B	46,47
Antiagregaciona terapija preporučljiva je kod pacijenata sa simptomatskom PAD	I	C ^d	37
Kod pacijenata sa PAD i dijabetesom, nivo HbA1c treba da bude manji/jednak 6,5 %	I	C ^d	-
Kod pacijenata sa PAD, preporučuje se multidisciplinarni pristup radi utvrđivanja strategije lečenja	I	C	-

^aKlasa preporuka; ^bNivo dokaza; ^cReference; ^dDokaz nije dostupan za sva vaskularna mesta. Kada jeste, preporuke specifične za određeno vaskularno mesto prezentovane su u odgovarajućem delu. HbA_{1c}=glikozilirani hemoglobin; LDL=lipoprotein male gustine; LEAD=arterijska bolest donjih ekstremiteta; PAD=periferna arterijska bolest.

4. Specifična vaskularna područja

4.1. Bolest ekstrakranijalnih karotidnih i vertebralnih arterija

4.1.1 Bolest karotidnih arterija

4.1.1.1 Definicija i klinička prezentacija

U zapadnom svetu ishemijski moždani udar ima veliki uticaj na javno zdravlje kao prvi uzrok dugogodišnje radne nesposobnosti i treći uzrok smrti. Smrtnost uzrokovana moždanim udarom iznosi od 10 do 30 %, a preživeli su u riziku od ponavljanih neuroloških i kardioloških ishemijskih događaja. Rizik od moždanog udara i ishemijskog tranzitornog udara (TIAs), koji se definiše u većini studija kao transitorni neurološki deficit uobičajenog trajanja 1-2 sata, ne duže od 24 sata, raste sa godinama. Glavni faktori rizika za nastanak moždanog udara su hipertenzija, hiperholesterolemija, pušanje, dijabetes, cerebrovaskularna bolest, atrijska fibrilacija, i druga kardiološka stanja koja povećavaju rizik od embolijskih komplikacija. Ateroskleroza velikih arterija i posebno stenozu unutrašnje karotidne arterije odgovorna je za oko 20 % svih ishemijskih moždanih udara.⁴⁹ Stenozu karotidnih arterija se smatra simptomatskom kada postoji TIA ili moždani udar koji pogađa odgovarajuću teritoriju u prethodnih 6 meseci.^{50,51} U ogromnoj većini slučajeva stenozu karotidne arterije je uzrokovana aterosklerozom. Retki uzroci su radijaciona terapija, vaskulitis, disekcija ili fibromuskularna displazija.

U svrhu ovih vodiča, termin stenozu karotidne arterije odnosi se na stenozu ekstrakranijalnog dela unutrašnje karotidne arterije i stepen stenozu se određuje prema NASCET kriterijumima (videti online Appendix 2).

U The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy studiji (NASCET) rizik od ponavljano istostranog moždanog udara kod pacijenata sa simptomatskom stenozom karotidne arterije konzervativno lečene bio je 4,4 % godišnje kod stenozu od 50 do 69 % i 13 % godišnje za stenozu od preko 70 %.⁵² Kod pacijenata sa asimptomatskom stenozom karotidne arterije od preko 60 % rizik od moždanog udara je oko 1-2 % godišnje.^{53,54} Međutim, rizik se može povećati na 3-4 % godišnje kod starijih pacijenata ili kada postoji kontralateralna stenozu karotidne arterije ili okluzija, dokaz tihe embolizacije moždanim imidžingom, heterogeni karotidni plak, slaba kolateralna cirkulacija, generalizovano inflamatorno stanje ili udružena koronarna ili periferna arterijska bolest.^{1,52} Trenutno postoje indikacije da je rizik od moždanog udara kod pacijenata sa asimptomatskom bolešću karotidnih arterija niži zahvaljujući boljem medikamentnom tretmanu.^{55,56}

4.1.1.2 Dijagnostički postupak

4.1.1.2.1 Klinička procena

Odluka o revaskularizaciji pacijenata sa stenozom karotidne arterije zasnovana je na prisustvu znakova i simptoma vezanih za pogođenu karotidnu arteriju, stepenu stenozu unutrašnje karotidne arterije i starošću pacijenta, polu, komorbiditetima i očekivanoj dužini života. Dodatni faktori kao što je prisustvo tihe infarkcije mozga odgovarajuće teritorije, mikroembolizacije viđene intrakranijalnim Doplerom ili stepen progresije stenozu, takođe mogu biti uzeti u obzir.

Neurološka procena osnovna je za diferenciranje asimptomatskih i simptomatskih pacijenata. Svi pacijenti sa neurološkim tegobama treba što pre da budu pregledani od strane neurologa, s obzirom da može biti izazov odrediti da li su simptomi povezani sa stenozom karotidne arterije. Manifestacije karotidne arterijske bolesti mogu se podeliti na hemisferne i/ili očne. Hemisferična (kortikalna) ishemija obično je kombinovana sa slabošću, paralizom, obamrlošću ili trnjenjem (sve zahvatajući istu stranu tela) i kontralateralna je pogođenoj karotidnoj arteriji. Takođe, mogu biti prisutni neuropsihološki simptomi, uključujući i afaziju ako je pogođena dominantna (obično leva) hemisfera, ili se mogu izbeći ukoliko je pogođena nedominantna hemisfera (obično desna, većinom kod levorukih osoba). Embolija retinalne arterije može uzrokovati privremeno ili stalno, parcijalno ili totalno slepilo na istostranom oku. Privremeni gubitak vida naziva se amauroza (amaurosis fugax). Neurološki simptomi karotidne bolesti obično su uzrokovani distalnom embolizacijom, a retko i moždanom hipoperfuzijom, bilo prolaznom („low-flow TIA“) ili stalnom (hemodinamski moždani udar).

4.1.1.2.2 Vizuelizacione metode (imidžing)

Urgentno snimanje mozga i supraaortnih krvnih sudova je osnovno kod svih pacijenata sa TIA ili moždanim udarom. Dok CT skener omogućava diferencijaciju između ishemijskog i hemoragijskog moždanog udara, magnetna rezonanca je senzitivnija za detekciju moždane ishemije.

Rizik ponavljanje TIA ili moždanog udara u prvih mesec dana je 10-30 %.⁵⁷ Kod pacijenta sa stenozom karotidne arterije snimanje daje važne podatke kao što su stepen stenozе karotidne arterije, morfologija karotidnog plaka, prisustvo intrakranijalne bolesti, intrakranijalna kolateralna cirkulacija, asimptomatski embolijski događaji ili druga intrakranijalna patologija.

DUS se obično koristi kao prvi korak u detekciji ekstrakranijalne stenozе karotidne arterije i za procenu njene ozbiljnosti. Vršna sistolna brzina izmerena u unutrašnjoj karotidnoj arteriji je prva varijabla koja se za ovu svrhu koristi; druge varijable uključuju enddiastolnu brzinu u unutrašnjoj karotidnoj arteriji, kao i odnos vršne sistolne brzine u unutrašnjoj karotidnoj arteriji i zajedničkoj karotidnoj arteriji.⁵⁸ Iako DUS evaluacija može biti otežana značajnim kalcifikacijama plaka, tortuoznim krvnim sudovima, tandem lezijama i sporim turbulentnim protokom kod subtotalnih stenozа, ovaj način snimanja omogućava pouzdanu procenu stepena stenozе, kao i procenu morfologije plaka u rukama iskusnog ispitivača.

Prednosti CTA i MRA obuhvataju simultani prikaz aortnog luka, zajedničke i unutrašnjih karotidnih arterija u celosti, intrakranijalnu cirkulaciju, kao i moždani parenhim. MRA traje duže nego CTA ali ne izlaže pacijenta zračenju i korišćena kontrastna sredstva su daleko manje toksična. CTA nudi odličnu senzitivnost i specifičnost za detekciju stenozе karotidnih arterija; međutim, postojanje ozbiljne kalcifikacije plaka može dovesti do precenjivanja stepena stenozе. U sistemskom pregledu i meta-analizama nije pronađena velika razlika između DUS, MRA i CTA u detekciji značajnih stenozа karotidnih arterija.⁵⁹ U cilju popravljivanja preciznosti dijagnostike, predlaže se korišćenje dva načina snimanja pre revaskularizacije. DSA može biti tražen u cilju dijagnostike samo u izabranim slučajevima (npr. protivrečni rezultati neinvazivnog snimanja, dodatna intrakranijalna vaskularna bolest). Kod pacijenata sa značajnom asimptomatskom stenozom karotidnih arterija treba razmotriti snimanje mozga u cilju otkrivanja asimptomatskih embolijskih događaja i transkranijalni Dopler u cilju otkrivanja embolije.

Preporuke za procenu stenozе karotidne arterije

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
DUS, CTA i/ili MRA indikovane su u proceni stenozе karotidne arterije	I	A	59

^aKlasa preporuka; ^bNivo dokaza; ^cReference

CTA= kompjuterizovana tomografska angiografija; DUS=dupleks ultrasonografija; MRA= magnetna rezonantna angiografija.

4.1.1.3 Načini lečenja

4.1.1.3.1 Medikamentna terapija

Ukupna korist aspirina u prevenciji kardiovaskularnih događaja kod pacijenata sa aterosklorozom prikazana je ranije (Sekcija 3.4.3). Iako upotreba antiagregacionih agenasa nije posebno rezervisana za pacijente sa bolešću karotidnih arterija (karotidnim plakovima), male doze aspirina (ili klopidogetrela u slučaju netolerancije aspirina), treba dati svim pacijentima bez obzira na simptome. Efikasnost statina kod pacijenata sa simptomat-

skom cerebrovaskularnom bolešću je dokazana bez obzira na inicijalne vrednosti holesterola. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels studija (SPARCL) procenivala je rezultat visokih doza atorvastatina (80 mg/dnevno) u odnosu na placebo kod 4731 pacijenta sa TIA ili moždanim udarom. Pacijenti kojima je dodeljen atorvastatin imali su značajno 26 % smanjenje relativnog rizika od fatalnog i nefatalnog moždanog udara za 5 godina.⁶⁰ Među 1007 pacijenata sa stenozom karotidne arterije uključenih u studiju korist od terapije statinima je još više naglašena sa 33 % redukcije moždanog udara, 43 % redukcije glavnih koronarnih događaja i 56 % redukcije karotidnih revaskularizacionih procedura za 5 godina.⁶¹

4.1.1.3.2 Hirurgija

Prednosti karotidne endarterektomije u odnosu na medikamentno lečenje su podvučene u randomizovanim studijama time što ove intervencije imaju retke postoperativne komplikacije (moždani udar i smrt u 5.8 % u NASCET studiji i 2,7 % u Asymptomatic Carotid Arteriosclerosis Study (ACAS)), tako da se specijalizovana hirurgija sprovodi kod bolesnika sa niskim rizikom.

Privremeni prekid moždane cirkulacije tokom CEA može uzrokovati hemodinamski neurološki deficit. Ovo je moguće izbeći korišćenjem šanta. Trenutno postoji nedovoljan dokaz koji će podržati ili opovrgnuti upotrebu rutinskog ili selektivnog šantovanja, kao i perioperativnog neurološkog monitoringa tokom CEA. Kao što je predloženo od strane Cochrane pregleda sedam studija, CEA koristeći patch (pač, graft, zakrpa) (bilo protetski ili venski), može smanjiti rizik od restenozе i neuroloških događaja u poređenju sa direktnom suturom (primarni šav).⁶² Novije randomizovane studije potvrdile su nižu stopu restenozа korišćenjem grafta, ali nisu pokazale razliku u perioperativnim komplikacijama.⁶³ Obično se CEA izvodi longitudinalnom arteriotomijom. Međutim, CEA sa arterijskom everzijom podrazumeva transversnu, arteriotomiju i reimplantaciju unutrašnje karotidne arterije na zajedničku karotidnu arteriju. Cochrane analiza ukazala je da CEA sa everzijom može imati niži rizik od (sub)akutne okluzije i restenozе nego konvencionalna CEA, ali razlike u kliničkim događajima nisu otkrivene.⁶⁴ Decenijama se raspravljalo o tome da li je lokalna anestezija superiornija od opšte anestezije za CEA. Randomizovana studija General Anaesthesia versus Local Anaesthesia for Carotid Surgery (GALA), koja je uključila 3526 pacijenata, nije pokazala razliku u smislu perioperativne smrti, moždanog udara ili infarkta miokarda između opšte (4,8 %) i lokalne (4,5 %) anestezije.⁶⁵

Svi pacijenti podvrgnuti CEA treba da dobiju odgovarajuću perioperativnu medikamentnu terapiju prema proceni kardiovaskularnog rizika. Male doze aspirina su efikasne u smanjenju pojave perioperativnog moždanog udara.^{37,52,54,66} Nema jasne prednosti dvojne terapije ili visokih doza antiagregacione terapije kod pacijenata podvrgnutih CEA.

Tehnički aspekti CEA prikazani su u Appendix 2.

4.1.1.3.3 Endovaskularne tehnike

Stentiranje karotidne arterije (CAS) je revaskularizaciona mogućnost manje invazivna od CEA. Izvodi se u

lokalnoj anesteziji, izbegava se disekcija vrata sa posledničim rizikom od oštećenja perifernih nerava, i manje je bolna. Iako visoko rizični pacijenti za operaciju nisu dobro definisani, CAS se često preporučuje pacijentima koji su u većem kardiopulmonalnom riziku ili sa nepovoljnom anatomijom vrata, restenozama posle CEA, prethodnom disekcijom vrata ili radijacionom terapijom, kao i u prisustvu stenozе karotidne arterije sa teškim pristupom (npr. visoka lezija unutrašnje karotidne ili niska lezija zajedničke karotidne arterije).

Optimalan antikoagulantni režim za CAS ostaje nepoznat. Periproceduralno se obično koristi nefrakcionisani heparin. Preporučuje se dvojna antiagregaciona terapija sa aspirinom i klopidozalom (ili tiklopidinom). Dve male, randomizovane studije poredile su aspirin sam i dvojni antiagregacionu terapiju za CAS, koje su se završile ranije zbog visoke stope stent tromboze i neuroloških događaja u grupi koja je dobijala samo aspirin.^{67,68}

Kod pacijenata sa dokazanom intolerancijom na dvojni antiagregacionu terapiju treba se opredeliti za CEA pre nego za CAS. Noviji antiagregacioni agensi kao što je prasugrel ili ticagrelor, još nisu adekvatno testirani u CAS.

4.1.1.3.5 Iskustvo operatora i ishod stentiranja karotidne arterije

Upoređujući rezultate CAS i CEA, treba znati da je CAS razvijen kasnije u odnosu na CEA i da endovaskularne tehnike brzo napreduju. Dostupni dokazi podržavaju mišljenje da iskustvo igra važnu ulogu za ishode CAS-a. Prednosti verovatno doprinosi optimalno vođenje procedure i odgovarajući izbor pacijenta. U skladu sa tim, nekoliko CAS protiv CEA studija, kritikovane su zbog nedovoljnog traženog endovaskularnog iskustva koje je neophodno da bi se bolesnici sa CAS ovako lečili.

Detaljnije informacije o značaju operativnog iskustva prikazane su u Apendiksu 2.

4.1.1.3.5 Pomagala za zaštitu od embolije

Upotreba embolijskih protektivnih uređaja (EPDs) tokom CAS ostaje kontroverzna. Do danas, samo su dve veoma male randomizovane studije procenjivale CAS sa i bez EPDs i nisu uspele da dokažu bolji klinički ishod pri upotrebi uređaja.^{70,71}

Suprotno ovim rezultatima, dva sistematska pregleda pokazala su smanjenje neuroloških događaja kod zaštićene CAS.^{72,73} Korist EPDs je takođe sugerisana u velikom prospektivnom registru, prikazujući stopu intrahospitalne smrtnosti i moždanog udara od 2,1 % među 666 pacijenata koji su podvrgnuti CAS sa EPD i 4,9 % u grupi pacijenata (n=789) tretiranih bez EPDs (P=0,004).⁷⁴ U istoj studiji, multivariabilna analiza je pokazala da je

upotreba EPDs nezavisan zaštitni faktor za ishod bolesnika (OR 0,45, P= 0,026). Istovremeno, stopa komplikacija udružena sa upotrebom EPDs niska (<1 %).⁷⁵

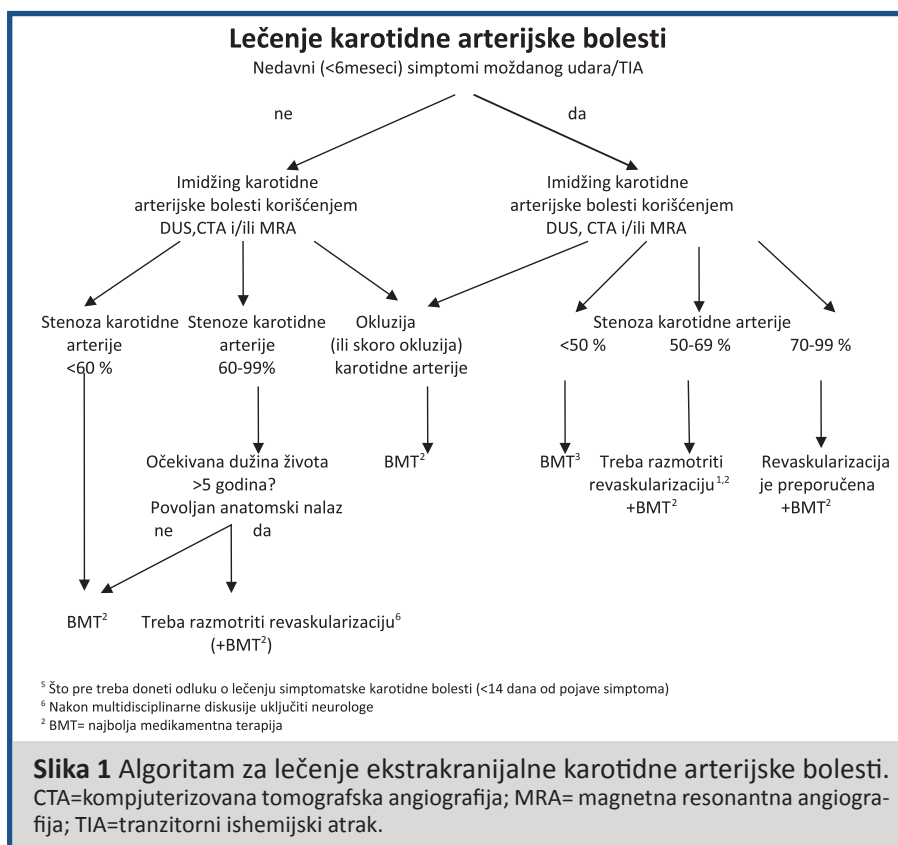
Nasuprot tome, sekundarne analize iz dve randomizovane studije CAS naspram CEA pokazale su da EPD nisu posebno korisni tokom CAS. U studiji SPACE stopa istostranog moždanog udara ili smrti 30 dana nakon CAS bila je 8,3 % među 145 pacijenata tretiranih EPDs i 6,5 % kod 418 pacijenata bez EPDs (P=0,40).⁷⁶ U substudiji ICSS studije nove lezije su detektovane putem MRI posle CAS kod 38 bolesnika (68 %) od 56 bolesnika sa stentom sa EPDs i kod 24 (35 %) od 68 bolesnika koji su imali stent bez zaštite (protekcije) (OR 3,28, 95 % interval poverenja (CI) 1,50-7,20; P=0,003).⁷⁷ Ono što je važno, odluka o upotrebi EPDs u obe studije donošena je prema sopstvenom nahođenju operatora. Do sada najbolji rezultati za CAS u randomizovanim studijama – i za simptomatske i za asimptomatske pacijente – postignuti su zaštitom od embolijskog događaja specifičnim pomagalom za čiju ugradnju su lekari trenirani i obučavani (*Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy* (SAPPHIRE)⁷⁸ i CREST⁷⁹, detaljnije u tekstu ispod). Konačno nedavno registrovani podaci pokazuju da sistemi za proksimalnu okluziju pokazuju najveći uspeh u zaštiti od embolije.⁸⁰

4.1.1.4 Lečenje karotidne arterijske bolesti

Lečenje karotidne arterijske bolesti sumirano je na grafikonu 1.

Lečenje karotidne arterijske bolesti

Lečenje bolesti karotidnih arterija je sumirano na tabeli 1



Preporuke za embolijsku zaštitu kod pacijenata kojima je rađena CAS

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Dvojna antiagregaciona terapija sa aspirinom klopidogrelom, preporučuje se kod svih pacijenata podvrgnutih CAS	I	B	67,68
Upotrebu EPDs treba razmotriti kod pacijenata podvrgnutih CAS	IIb	B	73

^aklasa preporuka; ^bNivo dokaza; ^cReference

CAS=stentiranje karotidnih arterija; EPD= embolijska protekciona pomagala

4.1.1.4.1 Asimptomatska bolest karotidnih arterija

4.1.1.4.1.1 Hirurgija

Ukupno 5233 pacijenata sa asimptomatskom bolešću karotidnih arterija učestvovali su u randomizovanoj multicentričnoj studiji, poredeći CEA i medikamentnu terapiju.^{53,54,66,81} Nakon praćenja 4657 pacijenata u randomizovanoj Asymptomatic Carotid Atherosclerosis studiji (ACAS), procenjen je 30-mesečni rizik ipsilateralnog moždanog udara u slučajevima stenoze karotidnih arterija preko 60 % na 5,1 % kod pacijenata kojima je rađena CEA i koji su dobijali najbolju medikamentnu terapiju (u tom trenutku), a na 11 % kod onih koji dobijali samo najbolju medikamentnu terapiju.⁵³ The Asymptomatic Carotid Surgery Trial studija (ASCT) randomizovala je 3120 asimptomatskih pacijenata sa neodloženom CEA ili sa neodređeno odlaganom CEA.⁵⁴ Petogodišnji rizici bili su 6,4 % naspram 11,8 % za sve moždane udare (apsolutna redukcija rizika 5,4 %, P=0,0001), 3,5 % naspram 6,1 % za fatalne ili radno onesposobljavajuće moždane udare (apsolutna redukcija rizika 2,6 %, p=0,004), i 2,1 % sa 4,2 % za fatalne moždane udare (apsolutna redukcija rizika 2,1 %, p=0,006). Kombinovani perioperativni događaji i moždani udari bili su tokom 5 godina 6.9 % vs 10.9 %, i tokom 10 godina 13,4 % vs 17.9 %.⁶⁶

Medikamenti su bili slični u obe grupe; tokom studije većina pacijenata bila je na antitrombocitnoj i antihipertenzivnoj terapiji.

Neposredna korist je bila značajna za muškarce i žene mlađe od 75 godina starosti na početku, nezavisno od upotrebe statina. U tri studije korist je bila veća kod muškaraca nego kod žena, ali je broj uključenih žena bio manji.

Može se zaključiti da je CEA korisna kod asimptomatskih pacijenata (posebno muškaraca), između 40 i 75 godina sa stenozom većom od 60 %, ako je njihov očekivani životni vek veći od 5 godina i operativna smrtnost manja od 3 %.^{66,70-77,79,81} Međutim, apsolutna korist od revaskularizacije u cilju prevencije moždanog udara je mala (1-2 % godišnje), i ove studije rađene su pre ekstenzivne upotrebe statina. Zato korist od revaskularizacije kao optimalne medicinske terapije treba ponovo proceniti.

4.1.1.4.1.2 Endovaskularna terapija

Nedavno su objavljeni rezultati osam CAS protokola koji su uključili više od 1000 pacijenata. (tabela 3)⁸² Protokoli su uključili više od 20000 pacijenata visokog rizika od operacije, uglavnom asimptomatskih. U većini studija zahtevani su neurološki pregled pre i posle procedure i podaci o kasnijim događajima su se uzimali slepo, tj. bez

ranijih podataka. Opšte uzeto, studije su pokazale da su stope smrtnosti i moždanog udara sa CAS u rangu očekivanih prema trenutnim preporukama za CEA, čak i kod pacijenata sa visokim operativnim rizikom, i da vremennom rezultati CAS imaju tendenciju poboljšanja.

Do sada randomizovani dokazi za CAS u asimptomatskih pacijenata su ograničeni. Dok nijedna studija nije poredila endovaskularni tretman sa medikamentnom terapijom, dve studije (SAPPHIRE i CREST), upoređujući CAS i CEA, takođe su uključile asimptomatske pacijente (za detalje videti poglavlje 4.1.1.4.2.2).

4.1.1.4.2 Simptomatska bolest karotidnih arterija

Treba naglasiti da neurološki pregled i odgovarajući tretman treba predložiti što je pre moguće nakon početnog događaja. Minimum pacijenata potrebno je da bude pregledano i lečeno unutar 2 nedelje, sa značajnim benefitom od osnovne medikamentne terapije⁸⁸ i izvođenjem revaskularizacije što je pre moguće od početka simptoma.^{88,89}

4.1.1.4.2.1 Hirurgija

Zajednički podaci iz NASCET, The European Carotid Surgery Trial (ECST) i Veterans Affairs Trial uključili su više od 35000 pacijenata (28 % žene) sa simptomatskom bolešću.^{50,51,91,92} CEA je povećala petogodišnji rizik od ipsilateralnog ishemijskog moždanog udara u odnosu na samo medikamentnu terapiju kod pacijenata sa stenozom ispod 30 % (n=1746, apsolutni rizik povećan za 2,2 %, P=0,05). CEA nije imala efekta kod pacijenata sa stenozom od 30 do 49 % (n=1429, smanjenje apsolutnog rizika 3,2 %, P=0,06) i imala je malu korist kod pacijenata sa stenozom od 50 do 69 % (n=1549, smanjenje apsolutnog rizika 4,6 %, <P=0,04). CEA je bila jako korisna kod pacijenata sa stenozom većom od 70 %, ali bez okluzije (n=1095, smanjenje apsolutnog rizika 16,0 %, P= 0,001; tokom 5 godina bilo je potrebno 6 pomagala za prevenciju istostranog moždanog insulta.

Suprotno, kod pacijenata sa stenozom od 99 % (skoro okluzijom) i sporim anterogradnim protokom („string-flow“) u unutrašnjoj karotidnoj arteriji, CEA nije pokazala nikakvu prednost nad medikamentnom terapijom.

Zajedničke analize ECST i NASCET studije (5893 pacijenata) ubedljivo pokazuju da karotidna revaskularizacija treba veoma brzo da bude izvedena kod simptomatskih pacijenata sa TIA ili blagim moždanim udarom. Broj onih koje je potrebno tretirati kako bi se sprečio jedan ipsilateralan moždani udar za 5 godina bio je 5, za randomizovane unutar 2 nedelje nakon poslednjeg ishemijskog događaja, a 125 za pacijente randomizovane nakon 12 nedelja.⁹³

Kod simptomatskih pacijenata korist od hirurgije jasno je utvrđena za pacijente sa stenozom većom od 70 % ali ne blizu okluzije, i manjeg stepena kod pacijenata sa stenozom 50-69 %. Treba podvući da medikamentna terapija u ovim starim studijama nije uključivala statine.

4.1.1.4.2.2 Endovaskularna terapija protiv hirurgije

Objavljeno je ukupno 6 velikih (koje uključuju preko 300 pacijenata) kliničkih studija koje upoređuju CEA i CAS. THE CAVATAS,⁹⁴ EVA-3S⁹⁵, ICSS⁹⁶ i SPACE⁹⁷ studije uključuju isključivo simptomatske pacijente. THE SAPPHIRE^{98,99} i CREST⁷⁹ studije uključuju i asimptomatske pacijente sa visokim i konvencionalnim rizikom za operaciju.

Tabela 3. Tridesetodnevne stope događaja u registrima koji obuhvataju preko 1000 pacijenata sa karotidnim arterijskim stentiranjem

Ime	Godina	N	Sponzorirana	Visok operativni rizik	EPD	Simpt. pacijenti	Neurolog ^a	CEC	D/S	D/S/MI	D/S simpt	D/S asimpt
CAPTURE ⁸³	2007	3500	Da	Da	obavezan	14 %	Da	Da	5,7%	6,3 %	10,6%	4,9 %
CASES-PMS ⁸⁴	2007	1493	Da	Da	Obavezan	22 %	Da	Da	4,5%	5,0 %	NA	NA
PRO-CAS ⁸⁵	2008	5341	Ne	Ne	75%	55 %	70%	Ne	3,6% ^b	NA	4,3%	2,7 % ^b
SAPPHIRE-W ⁷⁸	2009	2001	Da	Da	Obavezan	28 %	Ne ^c	Da	4,0%	4,4 %	NA	NA
Udruženje za vaskularnu hirurgiju ⁸⁶	2009	1450	Ne	Ne	95 %	45 %	Ne	Ne	NA	5,7 %	NA	NA
EXACT ⁸⁷	2009	2145	Da	Da	Obavezan	10 %	Da	Da	4,1%	NA	7,0 %	3,7 %
CAPTURE-2 ⁸⁷	2009	4175	Da	Da	Obavezan	13 %	Da	Da	3,4%	NA	6,2 %	3,0 %
Stabile et al ⁸⁰	2010	1300	Ne	Ne	Obavezan	28 %	Da	Ne	1,4%	NA	3,0 %	0,8 %

^aNezavisni pre i posle proceduralni pregled neurologa, ^bIntrahospitalni događaji, ^cNeurološki pregled izveden od strane člana stroke-scale-certified CAPTURE=Carotid ACCULINK/ACCUNET Post Approval Trial to Uncover Rare Events; CASES-PMS=Carotis Artery Stenting with Emboli Protection Surveillance Study; CEC=clinical event committee adjudication; D=death; EPD=embolic protection device; EXACT=Emboshield and Xact Post Approval Carotid Stent Trial; MI=myocardial infarction; N=number of patients; NA=not available; PRO-CAS=Predictors of Death and Stroke in Carotid Artery stentign; S=stroke; SAPPHIRE=Stentign and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy. Reproduced with permission from Raffi et al.⁸²

U CAVATAS studiji (504 simptomatskih pacijenata), rađenoj pre otkrića EPDs, većina pacijenata sa endovaskularnom terapijom tretirana je samo angioplastikom. Samo 26 % je dobilo stent. Nije bilo statističke razlike u uslovima moždanog udara ili smrti u toku 30 dana između CEA i angioplastike (9,9 %/10 %) ⁹⁴. Uprkos većoj stopi endovaskularnih restenoza, nije prijavljena razlika u stopi neperiproceduralnog istostranog moždanog udara tokom osmogodišnjeg praćenja.¹⁰⁰

The SAPPHIRE studija randomizovala je simptomatske i asimptomatske pacijente visokog operativnog rizika.⁹⁸ Svi endovaskularni pacijenti sistematski su tretirani istim stentom i zaštitnim uređajem. Studija je osmišljena da dokaže neinferiornost CAS i prevremeno je završena zbog sporog uključivanja u studiju.

Primarno je krajnja tačka studije bila kumulativna incidenca smrtnosti, moždanog udara ili infarkta miokarda unutar 30 dana posle procedure ili ipsilateralnog moždanog udara nastalog između 31-og dana i godinu dana. Među 334 randomizovana pacijenta (29 % simptomatska), primarna krajnja tačka ostvarena je kod 12,2 % u CAS grupi i 20,1 % u CEA grupi (P=0,053). Razlika je napravljena uglavnom kod stope infarkta miokarda (2,4 % u CAS grupi prema 6,1 % u CEA grupi; P=0,10). Nije bilo povrede kranijalnih nerava u CAS grupi, prema 5,3 % u CEA grupi. Dugotrajnost CAS dokumentovana je komparativnim kumulativnim procentom velikih (1,3 % za CAS prema 3,3 % za CEA) i manjih (6,1 % za CAS prema 3,0 % za CEA) ipsilateralnih moždanih udara tokom 3 godine i niska stopa ponavljanih revaskularizacija tokom istog perioda (3,0 % za CAS prema 7,1 % za CEA)⁹⁹.

SPACE studija randomizovala je 1200 simptomatskih pacijenata.¹⁰¹ Prema nahođenju ordinirajućih lekara, EPDs su korišćeni u 27 % slučajeva. Studija je prevremeno završena zbog sporog uključivanja u studiju i teškog regrutovanja bolesnika za studiju. Incidenca ipsilateralnog moždanog udara ili smrti za 30 dana bio je primarni

cilj studije i nije se razlikovao između dve grupe. Sa nedovoljnom veličinom uzorka, SPACE studija nije uspela da dokaže ne-inferiornost CAS sa unapred određenom apsolutnom razlikom 2,5 % (P=0,09). Prateće analize nisu pokazale razliku u dvogodišnjoj stopi neželjenih događaja između grupa (8,8 % za CEA i 9,5 % za CAS; P=0,62).¹⁰²

EVA-3S studija randomizovala je 527 simptomatskih pacijenata sa stenozom preko 60 % sa CAS ili CEA.⁹⁵ Primarni cilj bio je kumulativna incidenca bilo kojeg moždanog udara ili smrti unutar 30 dana nakon lečenja. Iako nije planirano, CAS bez EPD zaštite brzo je zaustavljen zbog visokog rizika od moždanog udara u poređenju sa onima koji imaju EPD (OR 3,9, 95 % CI 0,9-16,7).¹⁰³ Studija je prevremeno završena zbog porasta stope komplikacija CAS proteze u odnosu na CEA (smrt ili moždani udar 9,6 % naspram 3,9 % u CEA, p=0,01). Nakon 30 dana nije primećena razlika u stopi moždanih udara ili smrtnosti, ali tokom četvorogodišnjeg praćenja rezultati CEA su i dalje bili povoljniji od CAS i kada je reč o periproceduralnim komplikacijama.¹⁰⁴

ICSS studija randomizovala je 1710 simptomatskih pacijenata sa CEA ili CAS (upotreba EPD nije bila obavezna i zaštita CAS je izvedena kod 72 % pacijenata). Primarni cilj bilo je praćenje trogodišnje stope fatalnih ili moždanih udara sa invaliditetom. Tokom praćenja, jedna bezbedna analiza događaja urađena u periodu između randomizacije i 120 dana, prijavila je incidencu smrtnog ishoda, moždanih udara ili periproceduralnih infarkta miokarda koja je išla u prilog CEA, uz incidencu od 8,5 % u CAS grupi i 5,2 % u CEA grupi (hazard ratio (HR), 1,69, 95 % CI 1,16-2,45; P=0,004).⁹⁶ Razlika se ogledala uglavnom u nižoj stopi moždanih udara bez invaliditeta u CEA.

CREST studija je multicentrična randomizovana kontrolisana studija (RCT) sa primarnim ciljem praćenja skupa neželjenih događaja, moždanog udara, infarkta miokarda ili smrtnog ishoda tokom periproceduralnog

perioda, kao i ipsilateralnog moždanog udara tokom 4 godine od randomizacije. Studija je karakterisana strogim zahtevima u uslovima endovaskularnih procedura i uvodnom fazom studije koja uključuje randomizovano uključivanje i tretman 1541 pacijenta sa CAS. S obzirom na sporo uključivanje pacijenata, inicijalno osmišljena za simptomatske pacijente, proširena je zatim, uključujući i asimptomatske.⁷⁹ Incidenca primarnog neželjenog događaja bila je 7,2 % u CAS grupi i 6,8 % u CEA grupi (HR 1,11, 95 % CI 0,81-1,51; P= 0,51). U odnosu na smrtni ishod, moždani udar ili infarkt miokarda tokom periproceduralnog perioda, nije bilo zapažene razlike, sa incidencom neželjenih događaja od 5,2 % u CAS grupi i 4,5 % u CEA grupi (P=0,38). Pacijenti randomizovani u CAS grupi imali su više periproceduralnih moždanih udara (HR 1,79, 95 % CI 1,14-2,82; P= 0,01), ali su imali manje infarkta miokarda u odnosu na pacijente kojima je rađena CEA (1,1 % naspram 2,3 %; 95 % CI 0,26-0,94; P=0,03). Incidenca velikih periproceduralnih moždanih udara bila je niža i bez značajne razlike između dve grupe (0,9 % naspram 0,6 %; P=0,52). Paraliza kranijalnih nerava ima incidencu od 0,3 % kod pacijenata randomizovanih sa CAS i 4,7 % kod onih tretiranih sa CEA (HR 0,07, 95 % CI 0,02-0,18; P<0,0001). Tokom 4 godine nije zapažena značajna razlika u incidenci ipsilateralnog moždanog udara nakon periproceduralnog perioda (HR 0,94, 95 % CI 0,50-1,76; P= 0,85).

Meta-analiza koja je obuhvatila 13 randomizovanih studija, uključujući napred već pomenute, uključila je 7484 pacijenta, od kojih je 80 % imalo simptomatsku bolest. U poređenju sa CEA, CAS je povezan sa većim rizikom od bilo kojeg moždanog udara (RR 1,45; 95 % CI 1,06-1,99), manjim rizikom od periproceduralnog infarkta miokarda (RR 0,43; 95 % CI 0,26-0,71) i neznajnim povećanjem mortaliteta (RR 1,40; 95 % CI 0,85-2,33).¹⁰⁵

4.1.2 Bolest vertebralnih arterija

4.1.2.1 Definicija i istorija

Prevalenca bolesti vertebralnih arterija (VA) uzrokovana aterosklerotskom bolešću u opštoj populaciji nepoznata je s obzirom da ovo stanje često ostaje nedijagnostikovano, jer je ili asimptomatsko ili se simptomi vertebrobasilarne ishemije zanemaruju.¹⁰⁶ Procenjeno je da oko 20 % svih ishemijskih moždanih udara zahvata vertebrobasilarnu teritoriju.^{107,108} Vertebrobasilarni moždani udar je primarno rezultat embolijskog procesa – najčešće arterijsko – arterijske embolizacije iz ishodišta VA ili kardijalne embolizacije. Disekcija, tromboza ili hemodinamski mehanizmi usled usporenog protoka povremeno mogu biti uključeni.¹⁰⁹ Značajna stenoza ekstrakranijalne VA – uglavnom lokalizovana na njenom ishodištu – može uzrokovati do 20 % svih vertebrobasilarnih moždanih udara ili TIA.¹¹⁰

Preporuke za lečenje asimptomatske bolesti karotidnih arterija

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Reference ^c
Svi pacijenti sa asimptomatskom stenozom karotidnih arterija treba da budu lečeni dugoročnom antiagregacionom terapijom	I	B	52,54,66
Svi pacijenti sa asimptomatskom stenozom karotidnih arterija treba da budu lečeni dugoročnom terapijom statinima	I	C	-
Kod asimptomatskih pacijenata sa stenozom karotidnih arterija manjom/ jednakom 60 % treba razmotriti CEA ako je incidenca perioperativnog moždanog udara i smrtnog ishoda za procedure koje izvodi hirurški tim <3 % i ako očekivani životni vek pacijenta prevazilazi 5 godina	IIa	A	52,54,66
Kod asimptomatskih pacijenata kojima je indikovana karotidna revaskularizacija CAS se može razmotriti kao alternativa CEA u visoko-specijalizovanim centrima sa dokumentovanim stopom postoperativnog smrtnog ishoda ili moždanog udara <3 %	IIb	B	79,99

^aKlasa preporuka ^bNivo dokaza ^cReference

CAS-karotidni arterijski stenting

CEA-karotidna endarterektomija

4.1.2.2 Imidžing

Podaci o preciznosti neinvazivne dijagnostike za detekciju ekstrakranijalne VA limitirani su i nijedna od studija nije poredila različite modalitete imidžinga naspram kontrastne angiografije. Nedavni sistematski pregled ukazao je da MRA daje bolju senzitivnost i specifičnost od DUS za stenozu ekstrakranijalog dela VA.¹¹¹ Iako se CTA sve češće koristi za prikaz bolesti VA, ova tehnika još uvek zahteva proveru.¹¹¹ Obe, MRA i CTA, mogu biti neadekvatne za ostijalnu leziju VA, posebno u prisustvu značajne angulacije ili tortuoznosti ishodišta VA. Uprkos ograničenjima, kontrastna angiografija se retko koristi samo u dijagnostičke svrhe.

Preporuke za lečenje simptomatske bolesti karotidnih arterija

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Svi pacijenti sa simptomatskom stenozom karotidnih arterija treba da dobiju dugoročnu antiagregacionu terapiju.	I	A	37
Svi pacijenti sa simptomatskom stenozom karotidnih arterija treba da dobiju dugoročnu terapiju statinima.	I	B	60,61
Kod pacijenata sa simptomatskom stenozom unutrašnje karotidne arterije 70–99 %, preporučuje se CEA kao prevencija ponavljanih moždanih udara.	I	A	50,51,91,92
Kod pacijenata sa simptomatskom stenozom unutrašnje karotidne arterije 50–69 % treba razmotriti CEA kao prevenciju ponavljanih moždanih udara u zavisnosti od pacijenta, tj. njegovih specifičnih karakteristika.	IIa	A	50,51,91,92
Kod simptomatskih pacijenata koji imaju indikaciju za revaskularizaciju proceduru treba izvesti što je pre moguće, optimalno unutar 2 nedelje od početka simptoma.	I	B	93
Kod simptomatskih pacijenata visokog operativnog rizika, a koji zahtevaju revaskularizaciju, treba razmotriti CAS kao alternativu CEA.	IIa	B	79,99,102
Kod simptomatskih pacijenata koji zahtevaju karotidnu revaskularizaciju CAS se može razmotriti kao alternativa CEA u visoko specijalizovanim centrima koji imaju dokumentovanu stopu postoperativne smrtnosti ili moždanog udara <6 %.	IIb	B	79,99,102

^aKlasa preporuka ^bNivo dokaza ^cReference CAS-karotidni arterijski stenting CEA-karotidna endarterektomija

4.1.2.3 Lečenje bolesti vertebralnih arterija

Ukupna benefit od antiagregacione terapije i terapije statinima prezentovana je ranije u ovom vodiču (deo 3.4.3). Iako nema prospektivnih studija koje procenjuju različite terapijske strategije kod pacijenata sa bolešću VA, aspirin (ili u slučaju nepodnošenja klopidozola) i statini trebaju biti ordinirani svim pacijentima, nezavisno od simptoma. Asimptomatska bolest VA ne zahteva intervenciju. Uopšteno, potreba za intervencijom je umanjena činjenicom da se posteriorna cirkulacija snabdeva iz ušća dve vertebralne arterije, i veliki procenat pacijenata ostaje asimptomatski uprkos okluziji jedne vertebralne arterije. Međutim, kod pa-

cijenata sa ponavljanim ishemijskim događajima ili refraktornom vertebrobazilarnom hipoperfuzijom, a koji su na antiagregacionoj terapiji, treba razmotriti revaskularizaciju.

Iako se operacija ekstrakranijalne stenozе VA izvodi sa niskim stopama moždanog udara ili smrtnog ishoda od strane hirurga sa velikim iskustvom,¹¹² u većini centara je hirurški pristup zamenjen endovaskularnim tehnikama. Međutim, podaci o revaskularizaciji VA ograničeni su na retrospektivne studije koje su uglavnom izvedene u jednom centru.

Više informacija obezbeđeno je na online Appendix 2.

Preporuke za revaskularizaciju kod pacijenata sa stenozom VA

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Kod pacijenata sa ekstrakranijalnom stenozom VA može se razmotriti endovaskularno lečenje za lezije 50 % i više u slučajevima rekurentnih ishemijskih događaja uprkos optimalnoj medikamentnoj terapiji.	IIb	C
Revaskularizacija asimptomatske stenozе VA nije indikovana, nezavisno od stepena suženja.	III	C

^aKlasa preporuka ^bNivo dokaza

VA=vertebralne arterije

4.2. Arterijska bolest gornjih ekstremiteta (UEAD)

4.2.1 Definicija i klinička prezentacija

Arterija subklavija i brahiocefalični trunkus su najčešće lokalizacije aterosklerotskih lezija gornjih ekstremiteta. Međutim, UEAD može biti uzrokovana većim brojem stanja zahvatajući različite nivoe arterijskog sistema gornjih ekstremiteta (videti online Appendix 3). Najčešća manifestacija okluzivne bolesti arterije subklavije su različiti pritisci na levoj i desnoj ruci. Razlika od 15 mmHg i više je visoko suspektna za stenozu subklavije. Nije neobično otkriti ovu okluzivnu bolest kod asimptomatskih pacijenata. Ipak, kada stenoza subklavije ili brahiocefaličnog trunkusa postane simptomatska, klinički scenario može biti različit. Subklavija steal sindrom uzrokovan reverznim tokom u VA, koji se pogoršava podizanjem ruke, može izazvati simptome vertebrobazilarne insuficijencije (vrtoiglavicu, nesvesticu, zamagljen vid, hemiparezu, disfaziju, dizartriju, konfuziju, gubitak svesti, drop atake, ataksiju ili druge posturalne smetnje uključujući senzorne i vizuelne promene). Pacijenti sa aortokoronarnim bajpasom sa unutrašnjom mamarnom arterijom mogu razviti simptome infarkta miokarda kao manifestaciju subklavija steal sindroma. Brahiocefalična okluzivna bolest može takođe dovesti do moždanog udara vezanog za karotidnu i vertebralnu vaskularnu teritoriju. Simptomi ishemije na ruci, karakterišu se bolnim grčevima pri vežbanju, što se još naziva klaudikacijama ruku. U ozbiljnijim slučajevima, posebno kod distalne bolesti, mogu se razviti bol u miru i digitalna ishemija sa gangrenom.

4.2.2 Uzroci bolesti

Malo se zna o nastanku stenoze subklavije, ali je prognoza relativno benigna. Samo se subklavija steal fenomen sa ishemijom miokarda kod pacijenata revaskularizovanih korišćenjem unutrašnje mamarne arterije kao i simptomatska brahiocefalična ateroskleroza sa epizodama moždanog udara mogu smatrati životno ugrožavajućim kliničkim stanjima. Međutim, svaku simptomatsku okluzivnu bolest subklavije treba ispitati i lečiti. Vertebrobazilarna insuficijencija koja je povezana sa stenozom arterije subklavije može se ponavljati i nakon revaskularizacionih procedura. To može biti objašnjeno mnogim drugim stanjima kao što su srčane aritmije, ili bolest malih intracerebralnih krvnih sudova koja može imitirati simptome vertebrobazilarne insuficijencije. Kombinacija proksimalne i distalne bolesti ruke može predstavljati klinički izazov sa lošom prognozom za ekstremitet.

4.2.3 Klinički pregled

Klinička dijagnoza ishemije gornjih ekstremiteta bazira se na anamnezi i kliničkom pregledu koji uključuje obostrano merenje krvnog pritiska i pregled aksilarnih, brahijalnih, radijalnih i ularnih pulseva. Auskultacija je važan deo pregleda gornjih ekstremiteta i treba početi od supraklavikularne jame. Znaci i simptomi, kao što su nedostatak pulsa, bol ruke, bledilo, parestezije, hladnoća i različiti pritisci na rukama zahtevaju dalje ispitivanje u smislu okluzivne arterijske bolesti gornjih ekstremiteta. Treba izvesti Allen test kod pacijenata kojima je radijalna arterija pristup za koronarnu revaskularizaciju. Ovim testom treba potvrditi adekvatan kolateralni protok kroz ulnarnu arteriju.

4.2.4 Dijagnostičke metode

4.2.4.1 Duplex ultrasonografija

Proksimalna lokalizacija okluzivne bolesti arterije subklavije predstavlja izazov za DUS. Međutim, duplex skeniranje je od posebnog značaja za razlikovanje okluzije od stenoze, za određivanje pravca vertebralnog protoka krvi i za skrining istovremene stenoze karotidne arterije. Subklavija steal fenomen može biti prisutan i u odsustvu retrogradnog vertebralnog protoka u miru. Dinamično ispitivanje sa kompresivnom manžetnom ruke i posledičnom hiperemijom nakon dekompresije može promeniti pravac vertebralnog protoka.

4.2.4.3 Kompjuterizovana tomografska angiografija

Ateroskleroza gornjih ekstremiteta može biti prikazana jako detaljno koristeći CTA. Kako bi se izbegle pogrešne interpretacije, važno je otkriti kongenitalne anomalije u cilju preciznog definisanja četiri krvna suda koji vrše perfuziju glave. CTA treba analizirati interaktivno, kombinacijom aksijalnih preseka i postproceduralnim pregledima.

4.2.4.3 Magnentna rezonantna angiografija

Upotreba MRI i kontrastne MRA treba takođe razmotriti jer omogućava sticanje i funkcionalnih i morfoloških informacija. Ove informacije se mogu iskoristiti za razlikovanje anterogradnog od retrogradnog protoka. MRA

se može kombinovati sa specijalnim sekvencama u cilju otkrivanja edema zida krvnog suda i povećanja kontrasta nakon intravenskog ubrizgavanja kontrasta. MRA može otkriti dilataciju i stenozu supraaortnih krvnih sudova koja može biti udružena i sa arteritisom i sa aterosklerozom. Prikaz anterogradnog i retrogradnog protoka je posebno od pomoći kada je steal sindrom suspektan. MRA je posebno korisna za studijsko praćenje.

4.2.4.4 Digitalna subtrakciona angiografija

DSA je zlatni standard imidžinga. Međutim, sve više se zamenjuje drugim modalitetima kao što su CTA i MRA.

4.2.5 Lečenje

Kod svih pacijenata sa UEAD treba kontrolisati faktore rizika za aterosklozu, uključujući i asimptomatske osobe, zato što imaju povećani rizik od smrtnog ishoda.¹¹³

Revaskularizacija je ponekad indikovana kod asimptomatskih pacijenata kao što su pacijenti sa CAD kojima je planirano uzimanje unutrašnje mamarne arterije za koronarni bajpas graft, ili kod pacijenata sa bilateralnom lezijom gornjih ekstremiteta kojima je onemogućeno merenje krvnog pritiska.

Kod simptomatskih pacijenata dostupno je endovaskularno i hirurško lečenje.

Ni neposredni rezultati niti dugoročno praćenje prohodnosti arterije nisu upoređivani u randomizovanim studijama između ove dve tehnike. Rizik od ozbiljnih komplikacija je mali kod oba pristupa. Posebno je rizik od vertebrobazilarnog moždanog udara retko prijavljiv. Aterosklerotske lezije gornjih ekstremiteta, većinom lezije subklavije, danas su tretirane primarno endovaskularnim tehnikama. Primarna stopa uspešnosti je veoma visoka i slična onoj kod hirurškog lečenja. Manje invazivan pristup endovaskularnog lečenja daje, pretpostavlja se, bolje dugoročne rezultate od hirurških intervencija.¹¹⁴

Ostijalne lezije treba pre tretirati balon-ekspandirajućim stentovima jer se oni mogu preciznije postaviti nego samo ekspandirajući stentovi. Nadalje, veća je verovatnoća da su ostijalne lezije jako kalcifikovane i u ovim situacijama veća radijalna snaga balon-ekspandirajućih stentova može biti korisna.

Sixt i saradnici¹¹⁴ prijavili su primarnu stopu uspešnosti od 100 % za lečenje stenoze i 87 % za okluzije. Oni su takođe upoređivali stenting procedure sa balon angioplastikom i otkrili trend poboljšanja prohodnosti nakon jedne godine praćenja kod stentom podržane angioplastike (89 % naspram 79 %). Za okluzije stepen primarne prohodnosti bio je 83 %.

De Vries i saradnici¹¹⁵ prijavili su početnu tehničku stopu uspešnosti od 100 % za stenoze i 65 % za okluzije. Međutim, mehanička pomagala i iskustvo interventnih lekara je od tada unapređeno i udruženo sa boljim rezultatima, uključujući lečenje okluzija. Dugoročni klinički rezultati u toj studiji bili su povoljni, sa petogodišnjim stepenom prohodnosti od 89 %.

Kod okluzije arterije subklavije hirurška reimplantacija je pokazala dugotrajnost uz nisku stopu operativnog mortaliteta i morbiditeta. Kao dobra hirurška alternativa pokazao se karotidni-subklavija bajpas sa prostetskim graftom.

Drugi ekstra-anatomske bajpas modaliteti, kao što je aksilo-aksilarni i subklavija-subklavija, smatraju se trećom hirurškom metodom izbora za ovu patologiju. Transtorakalni pristup je rezervisan za pacijente sa multiplim lezijama aorte i supraaortnog stabla, koji se ne mogu operisati ekstra-anatomskim pristupom. Ove hirurške opcije povezane su sa većim mortalitetom i morbiditetom u poređenju sa transpozicijom ili ekstra anatomskom rekonstrukcijom.¹¹⁷

Pojedine kliničke ili anatomske okolnosti kao što su starost, visok hirurški rizik, prethodna sternotomija, ili kalcifikovana ascendentna aorta, mogu onemogućiti transtorakalni hirurški pristup. U tim slučajevima može se primeniti ekstraanatomski ili endovaskularni pristup.¹¹⁸ Međutim, nije urađena nijedna randomizovana studija koja bi uporedila različite terapijske opcije. Druge terapije, uključujući infuziju prostanoide i torakocervikalnu simpatektomiju, treba razmotriti kada revaskularizacija nije moguća.¹¹⁹

Preporuke za lečenje arterijske bolesti gornjih ekstremiteta

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Revaskularizacija je indicovana kod simptomatskih pacijenata.	I	C
Kada je revaskularizacija indicovana kod pacijenata sa aterosklerotskom lezijom gornjih ekstremiteta, preporučena je endovaskularna strategija.	I	C
Operaciju treba razmotriti nakon neuspeha endovaskularnog tretmana a kod pacijenata sa niskim operativnim rizikom.	IIb	C
Revaskularizaciju treba razmotriti kod asimptomatskih pacijenata sa već urađenim ili planiranim mamarnim-koronarnim bajpasom ili kod onih sa bilateralnom okluzijom gornjih ekstremiteta radi praćenja krvnog pritiska.	IIb	C

^aKlasa preporuka ^bNivo dokaza

4.3 Bolest mezenteričnih arterija

4.3.1 Definicija

Pacijenti sa bolešću mezenteričnih arterija mogu biti asimptomatski.¹²⁰ Simptomatska bolest mezenteričnih arterija je jedno neuobičajeno, potencijalno teško stanje za dijagnostikovanje, uzrokovano fiksnom stenozom ili okluzijom najmanje dve visceralne arterije. Stenoza jedne ili čak dve visceralne arterije obično se dobro podnosi zbog bogate kolateralne cirkulacije između celijačnog stabla, gornje mezenterične arterije i donje mezenterične arterije, kasnije povezane sa granama unutrašnje ilijačne arterije. Ateroskleroza je glavni uzrok bolesti mezenteričnih arterija (95 %). Obično, pacijenti sa bolešću mezenteričnih arterija imaju difuznu aterosklerotsku bolest uključujući CAD.^{120,121} Drugi, ne-aterosklerotski uzroci bolesti mezenteričnih arterija, kao što su fibromuskularna bolest, Dunbar sindrom (kompresija celijačnog stabla ligamentom arkuatnom) i vaskulitis, neći biti diskutovani na ovom mestu.

4.3.2 Klinička prezentacija

Pacijenti sa bolešću mezenteričnih arterija obično imaju abdominalnu anginu, klinički sindrom koji se karakteriše bolnim abdominalnim grčevima i kolikama tipično nakon obroka.¹²¹ Pacijenti mogu imati ishemijsku gastropatiju, stanje koje se karakteriše strahom od uzimanja hrane, mučninom, povraćanjem, dijarejom, malapsorcijom i nenamernim progresivnim gubitkom telesne težine.^{122,123} Akutna mezenterična ishemija može takođe biti uzrokovana trombozom mezenterične arterije sa lošom prognozom.

4.3.3 Prevalenca i istorija

Incidencija mezenterične arterijske bolesti u opštoj populaciji je oko 1 na 100000 godišnje.¹²⁴ Kod pacijenata sa poznatom aterosklerotskom bolešću prevalenca mezenterične arterijske bolesti ide od (% do 70 %, i stenoza preko 50 %, više od jedne splanhnične arterije može se otkriti u do 15 % slučajeva.¹²⁵⁻¹²⁸ Kod pacijenata sa abdominalnom aortnom aneurizmom, aortoiličnom okluzivnom bolesti i infraingvinalnom LEAD, značajna stenoza najmanje jedne od tri visceralne arterije može se otkriti u 40, 29, i 255 slučajeva.¹²⁰ Predisponirajuća stanja za razvoj mezenterične arterijske bolesti uključuju hipertenziju, šećernu bolest, pušanje i hiperholesterolemiju. Nelečena simptomatska mezenterična arterijska bolest može dovesti do izgladnelosti, infarkcije creva i smrti.

4.3.4 Dijagnostička strategija

DUS je postao imidžing medot izbora za mezenteričnu arterijsku bolest.¹²⁹⁻¹³³ Dijagnostika može biti unapređena postprandijalnim testom, otkrivajući povećanje brzine i turbulence, što se kod gojaznih pacijenata može videti. CTA i MRA sa gadolinijumom kao kontrastnim sredstvom korisni su početni testovi za potvrđivanje kliničke dijagnoze simptomatske mezenterične bolesti, kada rezultati DUS ne daju zaključke.¹³⁴⁻¹³⁷ Nedavno je 24-časovni gastrointestinalni tonometar procenjivan kao dijagnostičko sredstvo za otkrivanje splanhnične ishemije i kao vodič u terapiji.¹³⁸ U osnovi, gastrointestinalni tonometar meri intraluminalni CO₂ u crevima. Intraluminalni CO₂ je povišen kada je kompromitovana lokalna perfuzija, što je zasnovano na konceptu da u situaciji kada je gastrointestinalna perfuzija smanjena, snadbjevanje kiseonikom pada ispod kritičnog nivoa, dovodeći do anaerobnog ćelijskog metabolizma, lokalne laktične acidoze i stvaranja CO₂.

Ishemijski kolitis je često dijagnostikovano biopsijom tkiva dobijenog tokom endoskopije creva. DSA (digitalna subtraktivna angiografija) se i dalje smatra dijagnostičkim zlatnim standardom, ali je njena upotreba sada ograničena na periinterventni imidžing.^{139,140}

Preporuke za dijagnostikovanje simptomatske hronične mezenterične ishemije

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
DUS je indikovao kao prvi dijagnostički test kod pacijenata sa sumnjom na mezenteričnu arterijsku bolest.	I	A	129-133, 138
Kada DUS ne dovodi do zaključka, indikovana je CTA ili MRA sa gadolinijumom.	I	B	135-137, 139, 141
Kateter angiografija indikovana je jedino tokom endovaskularne terapijske procedure.	I	C	-

^aKlasa preporuka ^bNivo dokaza ^cReference

CTA-kompjuterizovana tomografska angiografija; DUS-duplex ultrasonografija; MRA-magnetna rezonantna angiografija.

4.3.5 Prognostička stratifikacija

Petogodišnji mortalitet kod asimptomatskih pacijenata sa mezenteričnom arterijskom bolesti je procenjen na 40 % i do 86 % ako su sve tri glavne visceralne arterije zahvaćene.¹²⁰ Difuznu mezenteričnu arterijsku bolest kod asimptomatskih osoba treba smatrati markerom povećanog kardiovaskularnog mortaliteta, što opravdava agresivni tretman kardiovaskularnih faktora rizika.

4.3.6 Lečenje

Nedavni izveštaji ukazali su da endovaskularna terapija, sa stentom ili bez njega, ima nižu stopu perioperativnog mortaliteta naspram hirurške revaskularizacije kod mezenterične arterijske bolesti. Retrospektivni podaci iz američke nacionalne bolničke analize uzorka (1988-2006), koja je uključila preko 22000 pacijenata, ukazali su na nižu stopu mortaliteta posle endovaskularne terapije u poređenju sa hirurškim bajpasom (3,7 % naspram 13 %, $P < 0,01$).¹⁴² Dodatak, resekcija creva je bila manje češća u endovaskularnoj nego u hirurškoj grupi (3 % naspram 7 %, $P < 0,01$). Resekcija creva je, generalno, udružena sa visokom intrahospitalnom stopom mortaliteta (kod perkutane transluminalne angioplastike (PTA)/stenting 25 %, odnosno 54 % kod hirurške terapije). Niža stopa intrahospitalnog mortaliteta, prijavljena posle angioplastike sa stentom ili bez njega, ukazuje na to da ovu strategiju treba predložiti kad god je moguće. Dugoročni podaci su potrebni kako bi se odredila dugotrajnost ovog benefita. Do sada nisu dostupni nikakvi randomizovani kontrolisani podaci.

Oslobađanje od simptoma, koje sledi nakon revaskularizacije, prijavljeno je u 100 % slučajeva, mada restenoze posle endovaskularne terapije mogu biti česte (29–40 %). Iako nema kontrolisanih podataka koji podržavaju ovu strategiju, dvojna antiagregaciona terapija četiri nedelje posle intervencije, praćena nadalje dugoročnim uzimanjem aspirina, postala je standard. Preporučuje se kontrolni DUS na svakih 6–12 meseci. Upotreba stentova sa lekom (DES), flared stent devices ili balona sa lekom paralelno sa BMS još uvek nije procenjena u velikim studijama.

Preporuke za lečenje mezenterične arterijske bolesti

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Mezenteričnu revaskularizaciju treba razmotriti kod simptomatske bolesti mezenteričnih arterija.	Ila	B	120, 143-150
U slučaju revaskularizacije, endovaskularni tretman treba razmotriti kao prvu liniju strategije.	Ila	C	-

^aKlasa preporuka ^bNivo dokaza ^cReference

4.4 Bolest renalnih arterija

Bolest renalnih arterija je veoma povezana sa aterosklerozom, starošću, hipertenzijom, dijabetesom, bubrežnom bolešću, aortoiličnom okluzivnom bolesti i CAD.¹⁵¹ U starijoj populaciji ateroskleroza je prisutna u oko 90 % slučajeva i obično zahvata ostijalni deo i proksimalnu trećinu glavne renalne arterije i perirenalnu aortu. Manje češći uzroci su fibromuskularna displazija i arteritis. Skrining angiografija kod potencijalnih donora bubrega pokazala je da RAS može biti asimptomatska i prisutna kod 3-6 % normotenzivnih osoba.¹⁵²

4.4.1 Klinička prezentacija

Glavni klinički znaci RAS obuhvataju refraktornu hipertenziju, neobjašnjenu bubrežnu slabost, akutni (flash) edem pluća (tabela 4). RAS može uzrokovati ili pogoršati arterijsku hipertenziju i/ili bubrežnu slabost. Hipoperfuzija bubrega aktivira renin-angiotenzin-aldosteron sistem (RAAS), uzrokujući klasičnu renalnu hipertenziju, primarno kod mlađih pacijenata sa fibromuskularnom displazijom.^{151,153} Međutim, kod pacijenata sa aterosklerozom RAS može indukovati akutno ili subakutno pogoršanje već postojeće esencijalne hipertenzije koje dovodi do akutnog plućnog edema uglavnom kod bilateralne bubrežne bolesti.¹⁵¹ Udruženost ozbiljnosti RAS i ishemijske nefropatije^{154,155} nedavno je ispitivana.¹⁵⁶ Smanjen filtracioni potencijal bubrega kod RAS može biti uzrokovan ne samo hipoperfuzijom već i re-kurentnim mikroembolizmom.

Bubrežna slabost se može razviti kod ozbiljne bilateralne RAS ili jednostrane stenoze u prisustvu jednog funkcionalnog bubrega.

Bubrežna i renovaskularna bolest prate CVD i hipertenziju. Povećan rizik od CVD kod pacijenata sa aterosklerotskom RAS rezultat je aktivacije RAAS i simpatičkog nervnog sistema, smanjene GFR ili udružene ateroskleroze u drugim vaskularnim koritima.¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ Prevalenca hipertrofije leve komore kod pacijenata sa RAS je 79 % naspram 46 % kod pacijenata sa esencijalnom hipertenzijom, sa znatnim uticajem na morbiditet i mortalitet.¹⁶⁰⁻¹⁶²

4.4.2 Uzroci oboljenja

Podaci o progresiji aterosklerotske RAS su nepouzdan. Nedavne studije pokazuju značajnu progresiju bolesti do visokostepene stenoze ili okluzije u samo 1,3-11,1 % pacijenata, gde su starije studije dokumentovale stopu okluzije do 18 % nakon 5 godina.¹⁶³⁻¹⁶⁶ Posle dve

godine 3,18 i 55 % izgubilo je svoju funkciju u slučajevima jednostrane stenoze, bilateralne stenoze i kontralateralne okluzije.¹⁶⁷

Tabela 4 Klinička stanja kod kojih treba razmotriti dijagnozu RAS

Klinička prezentacija
Početak hipertenzije pre 30 i posle 55 godine
Hipertenzija sa hipokalemijom, posebno kada se koriste tiazidni diuretici
Hipertenzija i abdominalni šum
Akceleracija hipertenzije (iznenadno i persistentno pogoršanje prethodno kontrolisane hipertenzije)
Rezistentna hipertenzija (neuspeh kontrole krvnog pritiska uprkos punoj dozi odgovarajuće trostepene terapije, uključujući diuretik)
Maligna hipertenzija (hipertenzija sa oštećenjem ciljnih organa, npr. akutna bubrežna slabost, akutni plućni edem, hipertenzivna insuficijencija leve komore, disekcija aorte, novonastale smetnje vida ili neurološke, i/ili napredovanje retinopatije)
Novonastala azotemija ili pogoršanje renalne funkcije nakon davanja inhibitora angiotenzin-konvertujućeg enzima ili blokatora angiotenzin II receptora
Neobjašnjena hipotrofija bubrega
Neobjašnjena bubrežna insuficijencija

RAS=stenozna renalnih arterija

4.4.3 Dijagnostička strategija

Osnovna dijagnostička evaluacija obuhvata fizički pregled, isključivanje drugih potencijalnih uzroka sekundarne hipertenzije i ambulantno merenje krvnog pritiska. U kliničkim situacijama (tabela 4), kada postoji sumnja na RAS, treba razmotriti imidžing renalnih arterija.

DUS je prvi izbor kod skrininga ateroskleroze RAS. Može se primeniti serijski za otkrivanje stepena stenoze i fizioloških parametara kao što su brzina protoka i vaskularni otpor. Povećan pik brzine u sistoli u glavnoj renalnoj arteriji, udružen sa poststenotičnom turbulencijom, najčešće se koristi za određivanje značajne RAS, i odgovara angiografski utvrđenoj stenozu od preko 60 % sa senzitivnošću i specifičnošću 71–98 % odnosno 62–98%.^{168–170} Treba koristiti nekoliko duplex kriterijuma za utvrđivanje značajne (>60 %) stenoze. Ovo obuhvata imidžing intrarenalnih, intralobarnih ili segmentnih arterija, kao i izračunavanje intrarenalnog indeksa rezistencije i njegove razlike između bubrega, izostavljajući rani sistolni pik, zakasnelu akceleraciju i povećano vreme akceleracije koji su manje specifični i treba ih koristiti da podrže dijagnozu zasnovanu na piku brzine u sistoli.^{171–173}

Uobičajena zamke (omaške) DUS-a obuhvataju neuspeh u vizuelizaciji cele renalne arterije i propuštanje najvišeg pika brzine u sistoli tokom spektralnog Dopler praćenja. Generalno, akcesorne renalne arterije nisu adekvatno ispitane i identifikovane. Preciznost DUS zavisi od operatora.

I 3D MRA i Multidetektor CTA pokazali su jednako visoku senzitivnost (>90 %) za detekciju hemodinamski značajnih stenoza, sa odličnom korelacijom između observera i među metodama vizuelizacije.¹⁷⁴

Trenutno CTA obezbeđuje veću prostornu rezoluciju nego MRA i dostupniji je. Međutim, neophodno korišćenje jednog kontrasta čini ga neomiljenim kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom.

MRA sa gadolinijumom obezbeđuje odličan opis renalnih arterija, susednih krvnih sudova, renalne mase i povremeno renalne funkcije. Manje je korisna kod pacijenata sa renalnim arterijskim stentnom zbog artefakta. Dodatno MRA ima tendenciju da preceni stepen suženja lumena. Ono što odnedavno zabrinjava kod upotrebe MRI sa gadolinijumom je pojava nefrogene sistemske skleroze sa incidencom od 1 % do 6 % za pacijente na dijalizi, te GFR<30 mL/min predstavlja kontraindikaciju za istu.¹⁷⁵

Poslednjih godina predloženo je merenje translezi-onog gradijenta pritiska sa odgovarajućom žicom za identifikaciju značajne RAS. Odnos između veličine lezije i aortnog pritiska u miru ≤ 0.9 je povezan sa povišenom produkcijom renina.¹⁵¹ Ovaj odnos takođe korelira sa hiperemičnom reakcijom na papaverin i porastom sistolnom pritiska za ≥ 21 mm Hg¹⁷⁶. Porast srednjeg arterijskog pritiska za ≥ 20 mm Hg predstavlja povoljan odgovor na ugradnju renalnog stenta.¹⁷⁷

DSA je generalno ograničena na vizuelizaciju i kvantifikaciju stenoza pre angioplastike. Može se takođe razmotriti kod pacijenata sa visokom kliničkom sumnjom na RAS, a već planiranih za drugo angiografsko ispitivanje (npr. koronarna angiografija) ili u slučaju nedonošenja zaključka neinvazivnom dijagnostikom.

Preporuke za dijagnostičku strategiju kod RAS

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
DUS se preporučuje kao prvi imidžing test u postavljanju dijagnoze RAS	I	B	171, 172
CTA (kod pacijenata sa klirensom kreatinina >60 mL/min) se preporučuje za utvrđivanje dijagnoze RAS	I	B	151, 174
MRA (kod pacijenata sa klirensom kreatinina >30 mL/min) preporučuje se za utvrđivanje dijagnoze RAS	I	B	174
Kada je klinički indeks sumnje visok i rezultati neinvazivnih testova su bez zaključka, DSA je preporučen kao dijagnostički test (priprema za intervenciju) za utvrđivanje dijagnoze RAS	I	C	-
Kaptopril renalna scintigrafija, selektivna merenja renina u bubrežnim venama, aktivnost renina u plazmi i kaptopril test nisu preporučeni kao korisni skrining testovi za utvrđivanje dijagnoze RAS	III	B	151, 178

^aKlasa preporuke ^bNivo dokaza ^cReference

CTA=kompjuterizovana tomografska angiografija; DSA=digitalna subtraktivna angiografija; DUS=duplex ultrasonografija; MRA=magnetna rezonantna angiografija; RAS=stenozna renalnih arterija.

4.4.4 Stratifikacija prognoze

Među pacijentima sa ESRD, očekivani životni vek onih sa RAS je najkraći.¹⁷⁹ Međutim, očekivani životni

vek kod pacijenata sa RAS a bez ESRD je takođe značajno smanjen.¹⁷⁹ Dvogodišnji mortalitet kod pacijenata sa bazalnom serumskom koncentracijom kreatinina pre revaskularizacije <1,2 mg/dL, 1,2–2,5 mg/dL i >2,5 mg/dL, bio je 5,11, i 70 %.¹⁸⁰ Više od 80 % umrlo je zbog kardiovaskularnih događaja.

4.4.5 Lečenje

Pored sekundarne prevencije ateroskleroze, cilj lečenja renalne arterijske bolesti treba da bude kontrola krvnog pritiska i očuvanje bubrežne funkcije.

4.4.5.1 Medikamentno lečenje

ACE inhibitori i blokatori kalcijumskih kanala su efektivni u lečenju hipertenzije kod postojanja RAS i mogu dovesti do usporenja progresije renalne bolesti.¹⁸¹ Većina pacijenata sa hemodinamski značajnom RAS toleriše RAAS blokatore bez teškoća. Međutim, ACE inhibitori mogu smanjiti glomerularni kapilarni hidrostatski pritisak dovoljno da izazove trenzitorno smanjenje GFR i povećanje serumskog kreatinina, što nalaže oprez i praćenje. Značajni (30 % i preko) pad GFR (ili > 0,5 mg/dL porast serumskog kreatinina) predstavljaju indikaciju za razmatranje renalne revaskularizacije. ACE inhibitori su kontraindikovani u slučaju obostrane RAS i kada ova lezija pogađa jedini funkcionalni bubreg.

Postoje dokazi da su tiazidi, hidralazin, blokatori angiotenzin II receptora i beta-blokatori efektivni u postizanju ciljnog krvnog pritiska kod osoba sa RAS.¹⁸²⁻¹⁸⁴

Svi pacijenti sa aterosklerotskom RAS treba da budu lečeni prema evropskim vodičima za prevenciju kardiovaskularnih bolesti.²⁴

4.4.5.2 Revaskularizacija

Ova odluka koja se odnosi na potencijalnu revaskularizacionu strategiju treba da bude zasnovana na individualnim karakteristikama pacijenata kao što su očekivani životni vek, komorbiditeti, kontrola krvnog pritiska i bubrežna funkcija.

Dokazi koji podržavaju prednost agresivne dijagnostike i odabir pravog trenutka renalne revaskularizacije, ostaju nejasni. Među pacijentima koji su samo na medikamentnoj terapiji postoji rizik pogoršanja bubrežne funkcije sa povećanim morbiditetom i mortalitetom. Renalna arterijska revaskularizacija obezbeđuje trenutno poboljšanje bubrežne funkcije i krvnog pritiska; međutim, kao i kod svih invazivnih procedura, može doći do smrtnog ishoda ili značajnog morbiditeta kod malog procenta pacijenata. Ovo je posebno slučaj kod renovaskularnih lezija koje nemaju neposredni rizik od pogoršanja ili progresije. Postoji opšta saglasnost da bubrežnu revaskularizaciju treba raditi kod pacijenata sa anatomskom i funkcionalnom značajnom RAS, a koji se klinički manifestuju kao iznenadni onset ili „flash“ edem pluća ili kongestivna srčana slabost sa očuvanom funkcijom leve komore i sa akutnom oligo-/anuričnom renalnom insuficijencijom sa bubrežnom ishemijom.

4.4.5.2.1 Uticaj revaskularizacije na kontrolu krvnog pritiska

21 nekontrolisana serija, objavljena pre 2007, sa 3368 pacijenata kojima je rađeno stentiranje/angioplastika nije dala jedinstveni obrazac koji se odnosi na sto-

pu mortaliteta. Izlečenje, poboljšanje ili pogoršanje arterijske hipertenzije dokumentovano je u opsegu od 4 do 18 %, od 35 do 79 % i od 0 do 13 %. Dve studije *New York Heart Association* pokazale su statistički značajno smanjenje funkcionalne klase kod pacijenata sa ili obostranom bolešću ili stenozom do samostalno funkcionalnog bubrega (globalna ishemija), nakon stavljanja stenta.

Ovim pacijentima sa kongestivnom srčanom insuficijencijom i ponavljanim plućnim edemom koji nije udružen sa CAD, poboljšana je regulacija volumena, obnovljena senzitivnost za diuretike i smanjena stopa ponovnih hospitalizacija, što ukazuje da pojedine kategorije pacijenata imaju značajnu korist od burežne revaskularizacije.¹⁸⁵⁻¹⁸⁸

Tri RCTs poredile su endovaskularno i medikamentno lečenje u praćenju od 6 i više meseci.^{166,183,189} Značajno je da su ove studije bile male i nisu imale adekvatan značaj za klinički ishod. Stentovi su retko korišćeni i medikamentna terapija je bila različita između dve studije i unutar studija. U randomizovanoj studiji koja je uključila 49 pacijenta istraživači su zaključili da endovaskularna terapija kod jednostrane aterosklerotske RAS omogućava smanjenja broja antihipertenzivnih lekova,¹⁸⁹ ali da su prethodne nekontrolisane studije prece-nile mogućnost snižavanja krvnog pritiska. U Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative (DRASTIC) studiji koja je uključila 106 pacijenata¹⁶⁶ nije bilo značajne razlike između grupa sa angioplastikom i medikamentnom terapijom u sistolnom i dijastolnom pritisku i bubrežnoj funkciji, a dnevne doze lekova su smanjena u grupi sa angioplastikom. Međutim, značajno poboljšanje sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska prijavljeno je nakon angioplastike u meta-analizama ove tri studije.¹⁹⁰ Dve nedavne randomizovane studije poredile su stent angioplastiku kombinovanu sa medikamentnom terapijom sa medikamentnom terapijom samom (Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions trial (ASTRAL) and the Stent Placement in Patients With Atherosclerotic Renal Artery Stenosis and Impaired Renal Function (STAR)) i nisu uspele da pokažu bilo kakvu značajnu razliku u vrednostima krvnog pritiska.^{191,192} Međutim, u ASTRAL studiji dnevne doze lekova su smanjene.¹⁹¹

4.4.5.2.2 Uticaj revaskularizacije na renalnu funkciju

ASTRAL studija je do sada najveća RCT koja utvrđuje da li perkutana revaskularizacija kombinovana sa medikamentnom terapijom u poređenju sa samo medikamentom terapijom poboljšava renalnu funkciju.¹⁹¹ U studiju je uključeno 806 pacijenata sa aterosklerotskom RAS kod kojih je potreba za revaskularizacijom bila nejasna. Prijavljeno je da 59 % pacijenata ima RAS >70 % i 60 % ima serumski kreatinin 150 i više umol/L. U prosečnom praćenju od 33,6 meseci (od 1 do 4 godine) razlike u bubrežnoj funkciji i bubrežnim i kardiovaskularnim događajima bile su neupečatljive, čak i u najrizičnijim grupama, koje uključuju pacijente sa globalnom ishemijom ili pogoršanom ili brzo opadajućom bubrežnom funkcijom. Primarni cilj studije – opadanje bubrežne funkcije tokom vremena – računato kao prosečni nagib kretanja krive recipročnih vrednosti serumskog

kreatinina tokom perioda praćenja, kretalo se sporije kod bolesnika sa revaskularizacijom, ali razlika nije bila statistički značajna. Multicentrična STAR studija uključila je 140 pacijenata u cilju otkrivanja 20 i više % smanjenja klirensa kreatinina.¹⁹² Za dve godine krajnja tačka studije postignuta je kod 16 % pacijenata u grupi sa stentom i kod 22 % pacijenata u grupi sa medikamentnom terapijom. Razlika nije bila statistički značajna i bez zaključka, sa širokim intervalom poverenja procene efekta. Bilo je vredno pažnje da je preko 50 % randomizovanih pacijenata sa stentom imalo manje od 70 % stepen suženja i 28 % pacijenata nije dobilo stent (19 % jer nemaju RAS>50 %. Ova jako slaba studija pokazala je da pogoršanje renalne funkcije može progredirati uprkos uspešnoj revaskularizaciji, naglašavajući složenost uzroka ishemijske nefropatije, sa važnom parenhimskom komponentom na koju deluju faktori rizika za ateroskleroza. Studija je takođe pokazala da ukoliko nedostaju tehničke veštine, može doći do znatnog broja komplikacija vezanih za stent (dva smrtna ishoda vezana za samu proceduru, jedan smrtni ishod nastao sekundarno na terenu infektivnog hematoma i jedan slučaj pogoršanja bubrežne funkcije koji se završio dijalizom).

4.4.5.2.3 Uticaj revaskularizacije na preživljavanje

U studijama ASTRAL i STAR nije utvrđena razlika u sekundarnim krajnjim tačkama (ciljevima) – kardiovaskularni morbiditet i smrtni ishod. Nedavne analize iz dva konsektivna registra u kojima su upoređivani konzervativni tretman i revaskularizacija, pokazale su smanjenje mortaliteta od 45 % u revaskularizacionoj kohorti.¹⁹³ Do danas nema značajne razlike u preživljavanju između pacijenata podvrgnutih bilo hirurškim ili endovaskularnim procedurama, iako postoji samo nekoliko studija koje su se bavile ovim pitanjem.

Nekoliko faktora koji govore protiv renalne revaskularizacije ili predviđaju lošiji ishod, prisustvo su proteiurije >1g/24 h, bubrežna atrofija, teška bubrežna parenhimska bolest i teška, difuzna bolest intrarenalnih arteriola. Nadalje, dokumentovane su štetne posledice renalne ateroembolizacije za vreme hirurške revaskularizacije.¹⁹⁴ Takođe, ateroembolizacija može biti izazvana perkutanom revaskularizacijom.^{192,195,196}

Potencijalni fiziološki benefit stentiranja renalnih arterija uključuje reperfuziju ishemijskog bubrega, što dovodi do smanjenog stvaranja renina, a samim tim i smanjenog stvaranja angiotenzina i aldosterona, stoga dolazi i do smanjenja periferne arterijske vazokonstrikcije i prevencije hipervolemije. Poboljšanje bubrežne perfuzije poboljšava glomerularnu filtraciju i samim tim pospešuje natriurezu. Štaviše, redukcija humoralne aktivacije, rezultuje u smanjenju mase leve komore i poboljšanju dijasolne funkcije.¹⁹⁷⁻¹⁹⁹

ASTRAL studija nije obezbedila informacije kako lečiti pacijente koji imaju kliničkih indikacija za revaskularizaciju. Ovo pitanje postavljeno je u dvema RCTs studijama koje su trenutno u toku. The Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions (CORAL) je studija koja testira hipotezu da stentiranje aterosklerotske RAS >60 % (gradijent sistolnog pritiska >20 mmHg) kod pacijenata sa sistolnom hipertenzijom, smanjuje incidencu

kardiovaskularnih i renalnih događaja. Randomizovana, multicentrična, prospektivna studija poredi najbolji medikamentni tretman nasuprot najboljeg medikamentnog tretmana sa stentiranjem renalnih arterija kod pacijenata sa hemodinamski značajnom aterosklerotskom stenozom renalne arterije (RADAR), proučavajući uticaj renalnog stentiranja na promenu renalne funkcije kod 300 pacijenata.²⁰⁰

Preporuke: postupak lečenja RAS

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Medikamentna terapija			
ACE inhibitori, blokatori angiotenzin II receptora i blokatori kalcijumskih kanala su efikasni lekovi za lečenje hipertenzije udružene sa jednostranom RAS.	I	B	166,182, 183,189, 192,219
ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora kontraindikovani su kod bilateralne, teške RAS i u slučaju RAS kod jednog funkcionalnog bubrega.	III	B	151,166, 182,183, 189,192
Endovaskularna terapija			
Angioplastiku, poželjno sa stentiranjem, treba razmotriti u slučaju simptomatske, aterosklerotske RAS >60 %.	IIb	A	151, 201-204
U slučaju postojanja indikacije za angioplastiku, preporučeno je stentiranje ostijalne aterosklerotske RAS.	I	B	205,220
Endovaskularno lečenje RAS treba razmotriti kod pacijenata sa pogoršanjem bubrežne funkcije.	IIb	B	193,206, 221-223
Tretman RAS, balon angioplastikom sa stentiranjem ili bez njega, treba razmotriti kod pacijenata sa RAS i neobjašnjenom ponavljanim kongestivnom srčanom slabošću ili akutnim plućnim edemom i očuvanom sistolnom funkcijom leve komore.	IIb	C	-
Hirurška terapija			
Hiruršku revaskularizaciju treba razmotriti kod pacijenata kojima je potrebno hirurško lečenje aorte, kod pacijenata sa kompleksnom anatomijom renalnih arterija ili nakon neuspeha endovaskularne procedure.	IIb	C	-

^aKlasa preporuka ^bNivo dokaza ^cReference

ACE= angiotenzin-konvertujući enzim; RAS= stenozna renalne arterije

4.4.5.2.4 Tehnički ishodi endovaskularne revaskularizacije

Balon angioplastika sa plasiranjem bailout stenta ako je potrebno, preporučena je kod fibromuskularnih displaznih lezija.²⁰¹⁻²⁰⁴ Kod aterosklerotske RAS stentiranje

se konstantno dokazuje superiornijim u odnosu na balon angioplastiku u lečenju aterosklerotskih lezija renalnih arterija.²⁰⁵ Stopa restenoza ide od 3,5 % do približno 20 %; nije još uvek pokazano da stentovi sa lekom daju značajno bolje ishode.^{208,209} Odgovarajući tretman instent stenozu RAS nije još uvek definisan. Balon angioplastika, stavljanje bare-metal stentova (BMS), pokrivnih stentova i stentova sa lekom (drug-eluting stent DES) još uvek se ispituje.²¹⁰⁻²¹³ Uloga distalnih zaštitnih sprava još uvek je diskutabilna. Nekoliko obećavajućih izveštaja iz pojedinačnih centara koji su rezultat malih, randomizovanih studija¹⁹⁶, nisu pokazali značajno poboljšanje bubrežne funkcije sa stavljanjem distalnog zaštitnog filtera tokom stent revaskularizacije, izuzev kada je korišćen antagonist glikoprotein IIb/IIIa receptora.

4.4.5.2.5 Uloga hirurške revaskularizacije

Hirurgija renalne arterije ima velike prednosti za pacijente kojima je potrebno hirurško lečenje aorte i za pacijente sa kompleksnom bolešću renalnih arterija, npr. aneurizme ili kod neuspeha endovaskularnih procedura. Tridesetodnevna stopa mortaliteta iznosi od 3,7 % do 9,4 %. Nakon 5-godišnjeg praćenja, potreba za ponovnom operacijom prijavljena je kod 5-15 %, a preživljavanje kod 65-81 % pacijenata.²¹⁴⁻²¹⁸ Glavni argumenti protiv hirurške revaskularizacije uključuju veći mortalitet tokom hirurške intervencije kod pacijenata sa komorbiditetima uz približno iste rezultate endovaskularnog lečenja.

Lista ključnih do sada objavljenih studija i onih koje su trenutno u toku, za pacijente sa RAS, nalazi se u Appendix 4.

4.5. Arterijska bolest donjih ekstremiteta (LEAD)

4.5.1 Klinička prezentacija

Postoji nekoliko različitih prezentacija LEAD koje su klasifikovane prema Fontaine ili Rutherford klasifikaciji (Tabela 5). Ono što je važno, da čak i sa sličnom rasprostranjenosti i nivoom progresije bolesti, simptomi i njihova ozbiljnost mogu varirati od jednog do drugog pacijenta.

4.5.1.1 Simptomi

Mnogi pacijenti su asimptomatski. U ovoj situaciji LEAD se dijagnostikuje kliničkim pregledom (odsustvom pulseva) ili korišćenjem ABI (ankle-brachial indeks). Važno je da su i asimptomatski pacijenti takođe visoko rizični za razvoj kardiovaskularnih događaja.²

Najtipičnija prezentacija LEAD su intermitentne klaudikacije, karakterišu se bolom u listovima koji se pojačava pri hodanju; bol obično nestaje u miru (II stadijum po Fontaineu, I stepen po Rutherfordu). U slučaju proksimalnijeg nivoa arterijske opstrukcije (npr. aortoilični segment), pacijenti se mogu žaliti na širenje bola u butine i sedalni region. Izolovane klaudikacije butina su retke i posledica su teške bilateralne bolesti hipogastričnih arterija. Ovaj bol treba razlikovati od bola vezanog za oboljenje vena (koji se obično javlja u miru, pojačava se noću, često nestaje sa mišićnom aktivnošću), artriti-

sa kuka ili kolena (bol se javlja pri hodu ali ne nestaje pri odmoru) i bola kod periferne neuropatije (karakterišu se nestabilnošću pri hodu, bol ne prolazi pri odmoru). Tipične intermitentne klaudikacije mogu takođe biti izazvane stenozom lumbalnog dela kičmenog stuba. The Edinburgh Claudication Questionnaire²²⁴ je standardizovani metod za skrining i dijagnozu intermitentnih klaudikacija, sa 80–90 % senzitivnosti i >95 % specifičnosti (dostupno na sajtu <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2560464/?page=1>). Nedavno je nekoliko studija istaklo da se znatan broj pacijenata sa simptomatskom LEAD prezentuje atipičnim simptomima.²²⁵

U ozbiljnijim slučajevima bol je prisutan u miru, u ležećem položaju (III stadijum po Fontaineu; II stepen po Rutherfordu). Bol u miru je češće lokalizovan u stopalu i treba ga razlikovati od mišićnih grčeva i artritisa. Pacijenti se često žale na konstantan osećaj hladnoće u stopalima. Ulkusi i gangrena (IV stadijum po Fontaineu; III stepen po Rutherfordu) ukazuju na tešku ishemiju i počinju uglavnom na nivou prstiju i distalnih delova ekstremiteta. Arterijske ulceracije su u većini slučajeva izrazito bolne; najčešće nastaju kao posledica lokalne traume, čak i male, i treba ih razlikovati od venskih ulceracija. Kada je bol odsutan, treba razmišljati o perifernoj neuropatiji. Ulceracije su često komplikovane lokalnom infekcijom i inflamacijom.

Kritična ishemija perifernog mišića (ekstremiteta) najozbiljnija je klinička manifestacija LEAD, definiše se prisustvom ishemijskog bola u miru i ishemijskih lezija ili gangrene koji se pripisuju okluzivnoj arterijskoj bolesti.

Tabela 5. Klinička klasifikacija LEAD

Klasifikacija po Fontainu		Klasifikacija po Rutherfordu		
Stadijum	Simptomi	Stepen	Kategorija	Simptomi
I	Bez simptoma	0	0	Bez simptoma
II	Intermitentne klaudikacije	I	1	Blage klaudikacije
		I	2	Umerene klaudikacije
		I	3	Teške klaudikacije
III	Ishemijski bol u miru	II	4	Ishemijski bol u miru
IV	Ulceracije i gangrene	III	5	Manji gubitak tkiva
		III	6	Veliki gubitak tkiva

LEAD=arterijska bolest donjih ekstremiteta

4.5.1.2 Klinički pregled

Klinički pregled može biti dovoljno informativan i za skrining i za dijagnostiku. Pacijenti treba da budu relaksirani i adaptirani na sobnu temperaturu. Inspekcijom se može videti bledilo kod ozbiljnijih slučajeva, ponekad i pri elevaciji noge. Palpacija pulsa je veoma informativna u svrhu skrininga i treba je raditi sistematično. Odsu-

stvo pulsa je pre specifičan nego senzitivni klinički znak. Auskultacija šuma nad femoralnom arterijom u predelu prepona i distalnije takođe je sugestivna, ali nedovoljno senzitivna. Vrednost kliničkog nalaza u pacijenata sa LEAD može se jako poboljšati merenjem ABI. Sindrom plavog prsta karakteriše se naglo nastalom cijanotičnom diskoloracijom jednog ili više prstiju; obično je uzrok aterosklerotska embolizacija iz proksimalnih arterija.

4.5.2 Dijagnostički testovi

4.5.2.1 Brahijalni indeks (ABI)

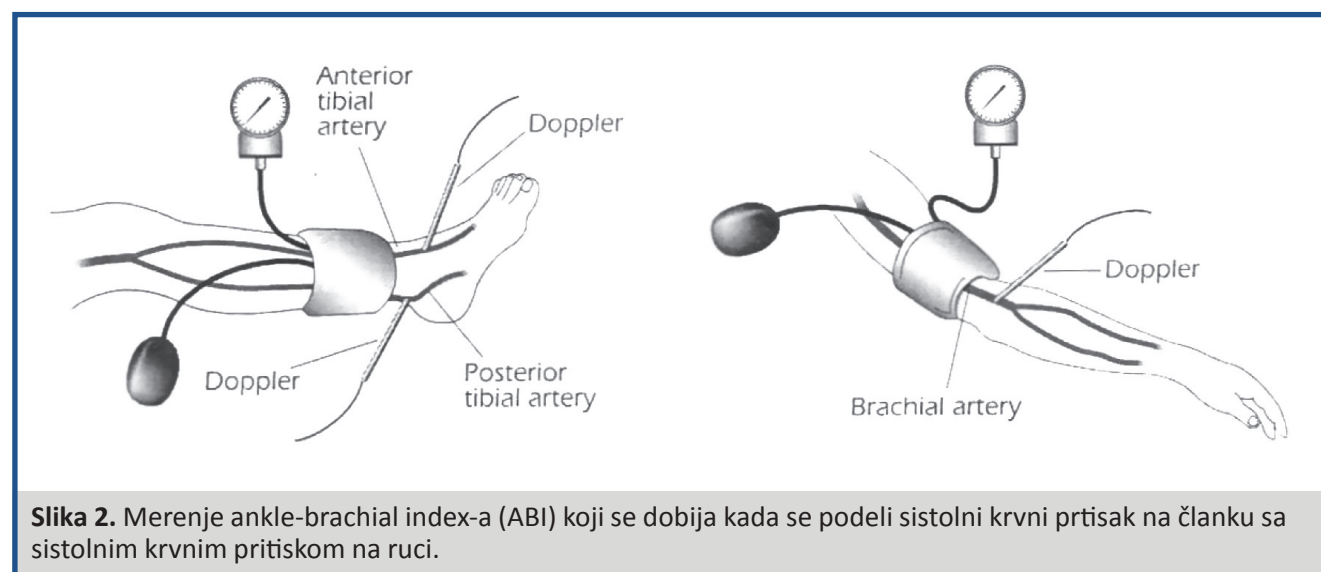
Primarni neinvazivni test za dijagnozu LEAD je ABI. Kod zdravih osoba ABI je $>1,0$. Obično $ABI > 0,90$ definiše LEAD. Trenutna senzitivnost i specifičnost su procenjene na 79 % odnosno 96 %.²²⁶ Za postavljanje dijagnoze u primarnoj zdravstvenoj zaštiti $ABI < 0,8$ ili srednja vrednost od tri $ABIs < 0,90$ ima pozitivnu prediktivnu vrednost od 95 % i više; $ABI > 1,10$ ili srednja vrednost od tri $ABIs > 1,00$ ima negativnu prediktivnu vrednost od 99 % i više.²²⁷ Vrednost ABI takođe korelira sa težinom LEAD, sa visokim rizikom za amputaciju kada je $ABI < 0,50$. Promena ABI za više od 0,15 zahteva razmatranje pogoršanja perfuzije ekstremiteta ili poboljšanje nastalo nakon revaskularizacije.²²⁸

Za merenje ABI (slika 2) koristi se manžetna sfingomanometra širine 10–12 cm koja se stavi neposredno

iznad članka i Dopler aparat (5–10 MHz) koji meri pritisak u prednjoj i zadnjoj tibijalnoj arteriji oba stopala. Obično se najviši sistolni pritisak izmeren iznad skočnog zgloba deli sa najvišim sistolnim pritiskom brahijalne arterije, dajući ABI za nogu. Nedavno je prijavljeno da se veća senzitivnost u detekciji LEAD postiže ako se za izračunavanje ABI koriste najniži pritisci u arterijama mereni obostrano iznad članaka.²²⁹

Merenje ABI nakon fizičkog napora omogućava otkrivanje još većeg broja osoba sa LEAD, koji imaju normalan ili granični ABI u miru. Pacijent se zamoli da hoda (obično na treadmill traci 3,2 km/h pri nagibu od 10 do 20 %) do trenutka pojave klaudikacionog bola koji ometa hodanje. Pad vrednosti ABI indeksa nakon napora posebno je koristan kada je ABI u miru normalan, a klinički postoji sumnja na LEAD.²³⁰

Neki pacijenti imaju $ABI > 1,40$ koji je povezan sa krutim (kalcifikovanim) arterijama, stanje koje se često viđa kod dijabetičara, ESRD (end stage renal disease) i kod veoma starih osoba. Važno je da znatan broj osoba sa povišenim ABI u stvari ima okluzivnu arterijsku bolest.²³¹ Alternativni testovi kao što je merenje sistolnog pritiska na nožnim prstima i analiza oblika Dopler talasa, korisne su za otkrivanje LEAD.²³¹ Brahijalni indeks prsta $< 0,70$ obično predstavlja dijagnostički znak za LEAD.



Slika 2. Merenje anke-brachial index-a (ABI) koji se dobija kada se podeli sistolni krvni pritisak na članku sa sistolnim krvnim pritiskom na ruci.

Preporuke za merenje ABI

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Merenje ABI indikovano je kao prvi neinvazivni test za skrining i dijagnostikovanje LEAD.	I	B	226
U slučaju nekompresibilnih arterija članaka ili $ABI > 1,40$, treba koristiti alternativne metode kao što su brahijalni indeks prsta, analiza oblika Dopler talasa ili pulsni volumen.	I	B	231

^aKlasa preporuka ^bNivo dokaza ^cReference

ABI=brahijalni indeks; LEAD=arterijska bolest donjih ekstremiteta.

4.5.2.2 Test opterećenja Treadmill

Testom opterećenja na traci dobijaju se objektivne funkcionalne informacije, uglavnom na osnovu simptoma na početku hodajuće distance i na maksimalnoj distanci. Koristan je kod pacijenata sa graničnim ABI u miru, a sa simptomima koji ukazuju na LEAD. Takođe može da pomogne u razlikovanju vaskularnih klaudikacija (pritisak u nozi pada nakon napora) od neurogenih klaudikacija (pritisak u nozi se ne menja ili raste). Standardizovani Treadmill test takođe se predlaže radi efikasnijeg lečenja (fizikalna rehabilitacija, medikamentna terapija i/ili revaskularizacija). Obično se test izvodi na Treadmill traci, hodajući 3,2 km/h pri nagibu trake od 10 %. Međutim, postoji nekoliko tehničkih varijacija,²³² kao što je uvođenje stalnog povećanja nagiba na traci na svakih 3

minuta uz održavanje konstantne brzine. Test sve vreme nadgleda lekar kako bi se zapazili svi simptomi do kojih u toku testa dolazi. Test ne bi trebalo raditi u slučaju teške CAD, srčanog popuštanja i kod ozbiljnih poremećaja hoda. Obično je test udružen sa merenjem ABI pre i posle napora. Pad pritiska od >20 % odmah nakon fizičkog opterećenja potvrđuje arterijsko poreklo simptoma.²³³ Za pacijente koji nisu u mogućnosti da urade test opterećenja na traci mogu se koristiti alternativni testovi kao što je ponavljana fleksija stopala koja odlično korelira sa treadmill testom.

Preporuke za korišćenje treadmill testa kod pacijenata sa LEAD

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Treadmill test treba razmotriti u cilju objektivnog određivanja lečenja radi poboljšanja simptoma klaudikacija.	Ila	A	234, 235
U slučaju tipičnih ili atipičnih simptoma koji ukazuju na LEAD, treadmill test treba razmotriti radi dijagnostičke potvrde i/ili za osnovnu kvantifikaciju funkcionalne ozbiljnosti.	Ila	B	234

^aKlasa preporuka ^bNivo dokaza ^cReference
LEAD=arterijska bolest donjih ekstremiteta.

4.5.2.3 Ultrazvučne metode

Dopler ultrazvuk (DUS) obezbeđuje opsežne informacije o anatomiji arterija i protoku krvi. U poređenju sa digitalnom subtrakcionom angiografijom (DSA), nekoliko konkordantnih meta-analiza procenilo je senzitivnost DUS-a u detekciji angiografske stenoze veličine >50 % na 85–90 % sa specifičnošću od >95 %.²³⁶⁻²³⁸ Nema značajne razlike između lezija iznad i ispod kolena.^{236,238} DUS takođe može da vizuelizuje kolateralne krvne sudove, posebno kada se koristi kolor mod. DUS veoma zavisi od iskustva onog koji pregleda, i neophodne su adekvatne kvalifikacije i trening. U kombinaciji sa ABI DUS obezbeđuje sve potrebne informacije za donošenje odluka o tretmanu kod većine pacijenata sa LEAD, potvrđuje dijagnoze i obezbeđuje informacije o lokalizaciji i ozbiljnosti lezije. Lezije se lokalizuju dvodimenzionalnom (2D) ultrasonografijom i kolor Dopler mapiranjem, dok se stepen stenoze procenjuje uglavnom analizom oblika Dopler talasa i odnosom maksimalnih brzina u sistoli. Za detekciju stenoza >50 % u arterijama donjih ekstremiteta, osim za arterije stopala, DUS je pouzdana metoda.^{239,240}

DUS je takođe jako koristan za praćenje rezultata nakon angioplastike ili za praćenje bajpas graftova.^{241,242} Odlična tolerancija i neizloženost zračenju čine DUS metodom izbora za rutinski praćenje.

Nedostaci DUS-a vezani su uglavnom za teškoće u pristupu lumen kod jako kalcifikovanih arterija. Insnacija u oblasti otvorenih ulceracija ili prekomerno ožiljavanje nije uvek moguće. Takođe u nekim slučajevima (gojaznost, interponiranje gasova) ilijačne arterije je teže vizuelizovati i treba razmotriti alternativne metode kada je vizuelizacija suboptimalna. Glavni nedostaci DUS-a u poređenju sa drugim tehnikama vizuelizacije

(DSA, CTA ili MRA) jesu što ne obezbeđuje potpunu arterijsku vizuelizaciju kao što to čine druge tehnike. Međutim, nasuprot drugim tehnikama vizuelizacije (DSA, CTA i MRA), DUS obezbeđuje važne informacije o hemodinamici. Kompletan DUS pregled čitave arterijske mreže može zahtevati više vremena. Iako se može dobiti skup slika i šema, obično se traže i druge tehnike vizuelizacije, posebno kada se razmatra bajpas.²⁴³ Međutim, i u ovoj situaciji, DUS može biti važno sredstvo u određivanju najadekvatnijeg mesta za anastomozu, identifikacijom najmanje kalcifikovanog dela krvnog suda.²⁴⁴

Intravaskularni ultrazvuk predložen je za opisivanje plaka i praćenje nakon angioplastike, ali njegova rutinska upotreba u kliničkoj praksi zahteva dalje istraživanje.

4.5.2.4 Kompjuterizovana tomografska angiografija (CTA)

CTA koristeći MDCT tehnologiju obezbeđuje vizuelizaciju sa visokom rezolucijom. U poređenju sa DSA, prijavljena senzitivnost i specifičnost u otkrivanju okluzija, koristeći single-detektor tehnike, već dostiže visok stepen preciznosti. U nedavnim meta-analizama prijavljena senzitivnost i specifičnost CTA u detekciji aortoilijskih stenoza >50 %, bila je 96 %, odnosno 98 %.²⁴⁵

Ista studija pokazala je sličnu senzitivnost (97 %) i specifičnost (94 %) za femoropoplitealni region, u poređenju sa onom prijavljenom za arterije lokalizovane ispod kolena (senzitivnost 95 %, specifičnost 91 %).²⁴⁵

Velika prednost CTA ostaje vizuelizacija kalcifikovanih lezija, klipseva, stentova i bajpasova. Međutim, mogu se javiti pojedini artefakti zbog „blooming efekta“.

4.5.2.5 Magnentna rezonantna angiografija (MRA)

MRA može neinvazivno vizuelizovati arterije donjih ekstremiteta čak i najdistalnije delove. Rezolucija MRA korišćenjem tehnika sa gadolinijumom dostiže onu kod DSA. U poređenju sa DSA, MRA ima odličnu senzitivnost (93–100 %) i specifičnost (93–100 %).^{237,246-250} Zahvaljujući različitim tehnikama (2D i 3D, sa gadolinijumom ili bez njega), rezultati nisu uniformni kao kod CTA, a studije koje porede MRA i CTA nisu dostupne. U direktnom poređenju, MRA ima najveću sposobnost da zameni dijagnostičku DSA u donošenju odluka kod simptomatskih pacijenata, posebno u slučaju značajnih alergija. Takođe postoje ograničenja za upotrebu MRA kod prisustva pejsmejkeera ili metalnih implanta (uključujući stentove) ili kod klaustrofobičnih pacijenata. Gadolinijumska kontrastna sredstva se ne mogu koristiti u slučaju teške bubrežne insuficijencije (GFR <30 mL/min. na 1,73 m²). Napomena, MRA ne može da vizuelizuje arterijske kalcifikacije, što može ograničiti izbor anatomske lokalizacije za hirurški bajpas.

4.5.2.6 Digitalna subtrakciona angiografija

Za aortu i periferne arterije obično se koristi retrogradna femoralna kateterizacija. Kros-over tehnike obezbeđuju vizuelizaciju direktnog anterogradnog protoka sa jedne na drugu stranu. Ako femoralni pristup nije moguć, potrebni su transradijalni ili transbrahijalni pristupi i direktna anterogradna kateterizacija. DSA je decenijama smatran kao zlatni standard, danas je rezer-

visan za pacijente podvrgnute intervencijama, posebno endovaskularnim procedurama. Zaista, neinvazivne tehnike obezbeđuju zadovoljavajuću vizuelizaciju u skoro svim slučajevima, sa manje radijacije i izbegavajući komplikacije vezane za punkciju arterije, prijavljene u <1 % slučajeva.

4.5.2.7 Drugi testovi

Nekoliko drugih neinvazivnih testova mogu se koristiti rutinski da ili lokalizuju leziju ili procene njihov uticaj na perfuziju donjih ekstremiteta: segmentna merenja pritiska i beleženje pulsog volumena,²⁵¹ (laser) Dopler floumetrija, procena transkutanog pritiska kiseonika (TCPO₂) i venska okluzivna pletizmografija pre i za vreme reaktivne hiperemije.²⁵²

Preporuke za dijagnostičke testove kod pacijenata sa LEAD

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Neinvazivne metode kao što su segmentno merenje sistolnog pritiska i snimanje pulsog volumena, pletizmografija, Dopler floumetrija i DUS, indikovane su kao metode prvog izbora za potvrđivanje i lokalizaciju lezija LEAD.	I	B	251, 252
DUS i/ili CTA i/ili MRA indikovane su za lokalizaciju lezija LEAD i razmatranje mogućnosti revaskularizacije.	I	A	237, 238, 241-250
Podatke dobijene anatomske testovima vizuelizacije treba uvek analizirati zajedno sa hemodinamskim testovima pre donošenja odluke o lečenju.	I	C	-

^aKlasa preporuka ^bNivo dokaza ^cReference
CTA=kompjuterizovana tomografska angiografija; DUS=duplex ultrasonografija; LEAD=arterijska bolest donjih ekstremiteta; MRA=magnetna rezonantna angiografija.

4.5.3 Terapijska strategija

Svi pacijenti sa LEAD imaju povećan rizik od budućih kardiovaskularnih događaja te je kod njih obavezna opšta sekundarna prevencija u cilju poboljšanja prognoze. Pacijenti sa asimptomatskom LEAD nemaju indikacija za profilaktičku revaskularizaciju. U daljem tekstu fokus je lečenje simptomatske LEAD.

4.5.3.1 Konzervativno lečenje

Cilj konzervativnog lečenja kod pacijenata sa intermitentnim klaudikacijama je poboljšanje simptoma, npr. povećanje distance klaudikacije i komfora. Trenutno se koriste dve strategije u cilju povećanja distance klaudikacije: fizikalna i medikamentna terapija.

4.5.3.1.1 Fizikalna terapija

Kod pacijenata sa LEAD fizikalna terapija je efikasna u cilju poboljšanja simptoma i povećanja kapaciteta vežbanja. Prema podacima dobijenim meta-analizama²⁵³ koje su uključile 1200 učesnika sa stabilnim bolom u

nogama, poređeni sa uobičajenom negom ili placebo, vežbanje je značajno poboljšalo maksimalno vreme hodanja, sa opštim poboljšanjem sposobnosti hodanja od oko 50 do 200 %. Distanca klaudikacije je takođe značajno poboljšana. Poboljšanja su registrovana u dvogodišnjem praćenju. Najbolji dokazi dobijeni su iz studija u kojima je za kratak period, u kontrolisanim uslovima, praćen uobičajen i intenziviran trening.²⁵⁴ Prema meta-analizama osam studija u kojima su sakupljeni podaci od 319 pacijenata, kontrolisana fizikalna terapija pokazala je statistički i klinički značajnu razliku u poboljšanju maksimalne distance klaudikacija na treadmillu u odnosu na nekontrolisanu fizikalnu terapiju (u proseku +150 m).²⁵⁵ Uopšteno, program vežbanja traje tri meseca, sa tri sesije nedeljno. Intenzitet treninga na treadmillu se vremenom povećava, sa trajanjem sesije od 30 do 60 min.²⁵⁶ Napomena, u maloj randomizovanoj studiji²⁵⁷ kojom su upoređivane kontrolisana fizikalna terapija sa uobičajenom negom, nije dobijena značajna razlika u maksimalnim vrednostima kardiovaskularnih merenja, ali je zabeleženo da su, nakon 12 nedelja vežbanja, pacijenti pod kontrolisanom fizikalnom terapijom bili efikasniji u postizanju cirkulatornih i ventilacionih zahteva tokom vežbanja.

Pojedinci sa LEAD treba da prihvate vežbanje kao način lečenja. Treba nastaviti bilo koju vrstu redovnog vežbanja nakon završenog programa intenziviranog treninga. Svakodnevno hodanje ili ponavljane serije podizanja na pete ili savijanja kolena su realne mogućnosti.²⁵⁸ Predloženi su i drugi programi vežbanja, ali njihova efektivnost je manje dokumentovana. U pilot studiji dinamično vežbanje ruke praćeno je poboljšanjem (prestankom bola i maksimalnom distancom klaudikacije) sličnom onim viđenim kod vežbanja hodanja na treadmillu.²⁵⁹

Postoje očigledna ograničenja fizikalne terapije. Mišićne, bolesti zglobova i neurološke bolesti mogu predstavljati ograničenje. Kardiološke i/ili plućne bolesti mogu smanjiti kapacitet za postizanje adekvantnog nivoa treninga potrebnog za održavanje pozitivnih rezultata. U vezi sa praktičnim aspektima kao što su teškoće prisustvovanju sesiji ili zapostavljanje kontinuiranog treninga, aktuelni rezultati u kliničkoj praksi su često slabiji od onih u studijama. Pacijente sa klasom IV po Fontainu ne bi trebalo podvrgnuti redovnom treningu.

4.5.3.1.2 Medikamentna terapija

Nekoliko farmakoloških pristupa su pokazali da mogu da povećaju distancu koju savlađuju bolesnici sa intermitentnim klaudikacijama. Međutim, objektivna dokumentacija o takvom efektu obično nedostaje ili je limitirana. Ukoliko je i postignuto poboljšanje u pogledu rastojanja kod klaudikacija, poboljšanja distance klaudikacije, ono je blago do umereno sa širokim intervalom poverenja. Takođe, mehanizmi dejstva su raznovrsni i često nejasni. Nadalje je kratko diskutovano o najefikasnijim lekovima. Među njima, najbolje dokumentovani lekovi su cilostazol i naftidrofuril.

4.5.3.1.2.1 Cilostazol

Cilostazol je inhibitor 3-fosfodiesteraze. U udruženim analizama devet studija (1258 pacijenata) poređen je ci-

lostazol sa placebom,²⁶⁰ i ovaj lek je udružen sa apsolutnim poboljšanjem od 42,1 m naspram placeba ($P < 0,001$) u praćenju od 20 nedelja. U drugoj meta-analizi²⁶¹ maksimalna distanca kludikacije povećana je u proseku za 36 m sa 50 mg cilostazola dnevno, i skoro duplo (70 m) sa dozom od 100 mg. Poboljšanje kvaliteta života takođe je prijavljeno kod osoba sa kludikacijama.²⁶² S obzirom na svoja farmakološka svojstva, treba ga izbegavati u slučaju srčane slabosti. Najčešća neželjena dejstva su glavobolja, dijareja, vrtoglavica i palpitacije.

4.5.3.1.2.2 Naftidrofuril

Naftidrofuril je godinama dostupan u Evropi. To je 5-hidroksitriptamin tip 2 antagonist koji smanjuje agregaciju eritrocita i trombocita. Efikasnost naftidrofurila ispitivana je u meta-analizama pet studija koje su uključile 888 pacijenata: distanca kludikacije uz otklanjanje bola bila je značajno povećana, 26 % u odnosu na placebo.²⁶³ Ovaj pozitivan efekat na intermitentne kludikacije potvrđen je nedavnom Cochrane analizom.²⁶⁴ Kvalitet života je takođe poboljšan lečenjem naftidrofurilom.²⁶⁵ Najčešća zabeležena neželjena dejstva su blage gastrointestinalne smetnje.

4.5.3.1.2.3 Pentoksifilin

Ovaj inhibitor fosfodiesteraze je među prvim lekovima pokazao poboljšanje reoloških svojstava krvi i kao posledicu toga smanjenje viskoznosti krvi. U nedavnoj meta-analizi²⁶¹ šest studija koje su uključile 788 pacijenata, dokazano je značajno povećanje maksimalne distance kludikacije sa pentoksifilinom (+59 m).

4.5.3.1.2.4 Karnitini propionil-L-karnitin

Ovi lekovi verovatno imaju efekat na ishemijski metabolizam mišića. U dve multicentrične studije^{266,267} propionil-L-karnitin poboljšava distancu kludikacije i kvalitet života više nego placebo. Očekuju se dodatne studije koje će proceniti njihovu efikasnost kod velikih grupa pacijenata.

4.5.3.1.2.4 Buflomedil

Buflomedil može uzrokovati inhibiciju agregacije trombocita i poboljšati fleksibilnost crvenih krvnih ćelija. Takođe ima i a-1 i a-2 adrenolitički efekat. U nedavnoj placebo-kontrolisanoj studiji sa 2078 pacijenata²⁶⁸ pokazana su značajna poboljšanja simptoma. Međutim, u nedavnoj meta-analizi²⁶⁹ ovi rezultati su ocenjeni kao „umereno“ pozitivni, sa određenim predrasudama od strane izdavača. Terapijski dozni opseg je uzan, uz postojanje rizika od napada.²⁷⁰ Buflomedil je nedavno povučen sa tržišta u nekim evropskim zemljama zbog potencijalno značajnih neželjenih efekata i nesigurnih prednosti.

4.5.3.1.2.5 Antihipertenzivni lekovi

U skorašnjem pregledu antihipertenzivni lekovi se nisu razlikovali među sobom u odnosu na efekat koji imaju na intermitentne kludikacije.²⁷¹ Prema nedavnim meta-analizama četiri studije, prednosti ACE inhibitora u odnosu na distancu kludikacije su nesigurne i glavno očekivanje od propisivanja ove klase lekove je opšte poboljšanje prognoze kod ovih pacijenata (videti deo

3.4.4).²⁷² Napomena, beta-blokatori ne ispoljavaju negativan efekat na kludikacije.^{273,274}

4.5.3.1.2.6 Statini

Osim dokaza da statini poboljšavaju kardiovaskularnu prognozu kod pacijenata sa LEAD, nekoliko studija je prijavilo preliminarne pozitivne efekte statina na intermitentne kludikacije.²⁶¹ Prijavljeno je različito povećanje maksimalne distance kludikacije, u proseku 50-100 m. U jednoj meta-analizi procenjen udruženi efekat bio je u korist statina, sa značajnim povećanjem maksimalne distance kludikacije od 163 m.²⁶¹

4.5.3.1.2.7 Antiagregacioni lekovi

Upotreba antiagregacionih lekova indikovana je kod pacijenata sa LEAD u cilju poboljšanja preživljavanja (videti deo 3.4.3). Nasuprot, podaci o potencijanoj koristi antiagregacionih lekova u poboljšanju kliničkih simptoma, oskudni su. U nedavnoj meta-analizi²⁶¹ udruženi su podaci iz studija u kojima su korišćeni pet lekova (tiklopidin, cloricromene, mesoglycan, indobufen i defibrotid) koji pokazuju značajno povećanje maksimalne distance kludikacije od 59 m. Dostupni podaci su suviše različiti da bi se formulisali zaključci.

4.5.3.1.2.8 Ostali lekovi

Druga pomoćna farmakološka sredstva su inozitol, proteoglikani i prostaglandini. Iako pozitivni, rezultati zahtevaju dalju potvrdu. Nedavne meta-analize nisu pokazale značajno poboljšanje distance kludikacije sa ginko bilobom.²⁷⁵

Intermitentna pneumatska kompresija može biti značajan metod lečenja kod simptomatske LEAD. U pregledu²⁷⁶, prijavljeni konkordantni podaci u nekoliko studija pokazuju povećanje protoka (13-240 %) u poplitearnim i infragenikularnim arterijama. Bol u miru i distanca kludikacije takođe su poboljšani. U nedavnoj, maloj, randomizovanoj studiji koja je upoređivala korišćenje urađaja za pokretnu intermitentnu pneumatsku kompresiju sa najboljom medikamentnom terapijom poboljšana je maksimalna distanca kludikacije za 50 % (90 m).²⁷⁷

4.5.3.2 Endovaskularno lečenje arterijske bolesti donjih ekstremiteta

Endovaskularna revaskularizacija za lečenje pacijenata sa LEAD naglo se razvila tokom prošle decenije i danas se velikom broju pacijenata može ponuditi manje invazivni tretman. Sve veći broj centara favorizuje endovaskularni pristup usled smanjenog morbiditeta i mortaliteta u poređenju sa vaskularnom hirurģijom, ostavljajući hirurģku opciju u slučaju neuspeha.

S obzirom na malobrojnost randomizovanih studija, često postoje različita mišljenja o optimalnom postupku lečenja, endovaskularnoj ili hirurģskoj intervenciji; štaviše, većina randomizovanih studija ima mali broj bolesnika i nedovoljno pouzdane zaključke. Zbog brzog razvoja, teška je temeljna procena novih endovaskularnih mogućnosti lečenja unutar adekvatno osmišljenih kliničkih studija. Još jedan problem je nedostatak zajedničkih ciljnih definicija, što otežava direktno poređenje između studija.²⁷⁸ Važno je prijavljivanje rezultata, uključujući kliničke, morfološke i hemodinamske ishode.

Izbor najodgovarajuće revaskularizacije strategije treba da bude zasnovan na svakom pojedinačnom slučaju, u specijalizovanom vaskularnom centru, uz saradnju specijaliste endovaskularne medicine i vaskularnog hirurga. Treba razmotriti anatomsku pristupačnost (tabela 6), komorbiditete, lokalnu dostupnost i stručnost i karakteristike pacijenta.

Dok je revaskularizacija obavezna kod pacijenata sa kritičnom ishemijom preifernog mišića, dokazi o bilo kakvoj dugoročnoj prednosti endovaskularnog lečenja naspram kontrolisane fizikalne terapije i najbolje medikamentne terapije, neubedljivi su, posebno kod pacijenata sa blagim do umerenim kaludikacijama.²⁷⁹ Međutim, prednosti endovaskularnog lečenja pacijenata sa LEAD, iziskuju od mnogih lekara da razmotre liberalnije indikacije za perkutanu intervenciju. Endovaskularna revaskularizacija takođe je indicovana kod pacijenata sa klaudikacijama koje im ograničavaju svakodnevne aktivnosti, a kada klinički ishod ukazuje na malu verovatnoću poboljšanja simptoma, kao i kod postojanja neadekvatnog odgovora na konzervativnu terapiju. Kod aortoilijačnih lezija, endovaskularnu revaskularizaciju treba razmotriti i bez inicijalne opsežne konzervativne terapije.

Najveći nedostatak endovaskularnih intervencija, u poređenju sa hirurģijom, jeste slabija dugoročna prohodnost arterija. Primarna prohodnost nakon angioplastike najbolja je za lezije zajedničke ilijačne arterije i opada distalno, i sa povećanjem dužine, broja i rasprostranjenosti lezija, slabim kvalitetom procedure, dijabetesom i bubrežnom slabošću. Trenutno nema ustanovljenog metoda, osim implantacije stenta koji bi poboljšao makar vreme za koje je arterija prohodna nakon angioplastike. Upotreba balona sa dostupnim lekom obećava; međutim, trenutno ograničeni podaci ne opravdavaju opštu preporuku.

Uopšteno, endovaskularne intervencije nisu indicovane kao profilaktička terapija kod asimptomatskih pacijenata. Pacijente koji su podvrgnuti endovaskularnoj revaskularizaciji zbog klaudikacija ili kritične ishemije perifernog mišića, treba staviti u program kliničkog praćenja.

Primarni ciljevi implantacije stenta su: (I) poboljšanje nedovoljnog primarnog rezultata-rezidualne stenoze, ekstenzivna elastičnost, protokom ograničena disekcija; (II) poboljšanje dugoročne prohodnosti. Generalno treba izbegavati stavljanje stenta u delove koji su izloženi stalnom savijanju (zglob kuka i kolena), iako su nedavno razvijeni specijalni stentovi. Implantaciju stenta treba takođe izbegavati u segmentima koji predstavljaju adekvatna mesta za potencijalni bajpas.

4.5.3.2.1 Aortoilijačni segment

Okluzivna aterosklerotska bolest distalnog dela aorte i ilijačnih arterija se prvenstveno tretira endovaskularnim tehnikama i endovaskularna intervencija se preporučuje kao prvi izbor za sve lezije tipa A-C po TASC-u. Nizak morbiditet i mortalitet kao i >90 % tehničke uspešnosti opravdavaju prvenstvo endovaskularnog pristupa. U iskusnim centrima, TACS D lezije se takođe primarno tretiraju perkutano. Glavno ograničenje u preporukama endovaskularnog pristupa kao metode prvog izbora za lečenje skoro svih aortoilijačnih lezija, jeste nedostatak objavljenih podataka iz randomizovanih studija.

Tabela 6 Klasifikacija lezija prema TransAtlantic Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)

Aortoilijačne lezije	
Tip lezije	Opis
Tip A	- Unilateralna ili bilateralna stenoza CIA - Unilateralna ili bilateralna izolovana kratka (3 cm i manje) stenoza EIA
Tip B	- kratka (3 cm i manje) stenoza infrarenalne aorte - unilateralna okluzija CIA - izolovana ili multiple stenozе ukupne dužine 3–10 cm zahvatajući EIA ne šireći se na CFA - unilateralna okluzija EIA koja ne zahvata ishodište unutrašnje ilijačne arterije ili CFA
Tip C	- bilateralna okluzija CIA - bilateralna stenoza EIA dužine 3–10 cm koja se ne širi na CFA - unilateralna stenoza EIA koja zahvata CFA - unilateralna okluzija EIA koja zahvata ishodište unutrašnje ilijačne arterije i/ili CFA - teško kalcifikovana unilateralna okluzija EIA sa ili bez zahvatanja ishodišta unutrašnje ilijačne arterije i/ili CFA
Tip D	- infrarenalna aortoilijačna okluzija - difuzna bolest koja zahvata aortu i obe ilijačne arterije zahtevajući tretman - difuzna multipla stenoza koja zahvata unilateralnu CIA, EIA i CFA - unilateralna okluzija i CIA i EIA - bilateralna okluzija EIA - ilijačna stenoza kod pacijenata sa AAA zahteva tretman i nije podložna stavljanju endografta zahtevajući otvorenu aortnu ili ilijačnu hirurģiju
Femoro-poplitealne lezije	
Tip lezije	Opis
Tip A	- izolovana stenoza dužine 10 i manje cm - izolovana okluzija dužine 5 i manje cm
Tip B	- multiple lezije (stenozе ili okluzije), svaka 5 i manje cm - izolovana stenoza ili okluzija dužine 15 i manje cm koja ne zahvata poplitealnu arteriju ispod kolena - izolovana ili multiple lezije u odsustvu kontinuiteta tibijalnih krvnih sudova koji bi poboljšali dotok za distalni bajpas - teško kalcifikovana okluzija 5 i manje cm dužine - izolovana poplitealna stenoza
Tip C	- multiple stenozе ili okluzije ukupne dužine 15 cm i manje sa teškim kalcifikacijama ili bez njih - ponavljane stenozе ili okluzije koje zahtevaju tretman nakon dve endovaskularne intervencije
Tip D	- hronična totalna okluzija CFA ili SFA (>20 cm, koja zahvata i poplitealnu arteriju) - hronična totalna okluzija poplitealne arterije i proksimalne trifurkacije krvnih sudova

AAA=aneurizma abdominalne aorte; CFA= zajednička femoralna arterija; CIA=zajednička ilijačna arterija; EIA=spoljašnja ilijačna arterija; SFA=površna femoralna arterija.

Jedina randomizovana studija koja je upoređivala primarnu implantaciju stenta sa stentiranjem u slučaju perzistentnog gradijenta pritiska nakon angioplastike, nije pokazala nikakvu prednost primarne implantacije stenta.²⁸⁰ Prema starijoj meta-analizi, stentiranje može biti preporučeno kao primarna terapija za stenozu i okluziju zajedničke i spoljašnje ilijačne arterije.²⁸¹ Poređenje stope prohodnosti nakon stentiranja ilijačne arterije povoljno je u odnosu na onu dobijenu nakon hirurške revaskularizacije.²⁸²

Izbor između balon stenta i samoekspandirajućeg stenta određen je od strane operatera. Glavna prednost balon stenta je veći lumen i preciznije postavljanje, što je posebno važno kod bifurkacionih lezija.²⁸³ Za spoljašnju ilijačnu arteriju postupak primarnog stentiranja sa samoekspandirajućim stentovima preporučuje se u odnosu na provizorno stentiranje zbog manjeg rizika od disekcije krvnog suda i elastične mreže. U slučaju postojanja sumnje o hemodinamskoj značajnosti morfološki granične ilijačne lezije, treba izmeriti gradijente pritiska u miru i sa indukovanim hiperemijom.²⁸⁴

Preporuke za revaskularizaciju kod pacijenata sa aortoiličnim lezijama

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Kada je indikovana revaskularizacija, endovaskularna strategija kao prvi izbor preporučena je kod svih aortoiličnih lezija tip A-C po TASC-u	I	C
Primarni endovaskularni pristup može se razmotriti kod aortoiličnih lezija TASC tip D, kod pacijenata sa značajnim komorbiditetima, ako je u pitanju iskusan tim lekara	IIb	C
Primarna implantacija stenta pre nego provizorno stentiranje može se razmotriti kod aortoiličnih lezija.	IIb	C

^aKlasa preporuka

^bNivo dokaza

TASC=TransAtlantic Inter-Society Consensus

4.5.3.2.2 Femoropoplitealni segment

Jedan od glavnih problema sa endovaskularnom terapijom u ovom segmentu je velika prevalenca difuzne bolesti. Nadalje, različite mehaničke sile deluju na površnu femoralnu arteriju. Ova arterija se pomeranjem noge ponavljano deformiše u različitim pravcima. Visoka stopa tehničke uspešnosti, zahvaljujući tehničkom razvoju i povećanju iskustva operatora, u kombinaciji sa malim rizikom, čini endovaskularnu terapiju prvenstvenim izborom i kod pacijenata sa dugim i kompleksnim femoropoplitealnim lezijama.

Endovaskularni tretman femoropoplitealne bolesti značajno je promenjen razvojem samoekspandirajućih nitinol stentova. Prethodnom strategijom korišćeni su stentovi kao opcija lečenja samo u slučaju neuspeha inicijalne perkutane transluminalne angioplastike (PTA) ili kasnih restenoza. Međutim, prema povećanom broju randomizovanih studija, primarno nitinol stentiranje se sada može preporučiti kao prvi izbor za lečenje lezija intermedijarne dužine površne femoralne arterije, za-

hvaljujući poboljšanju makar srednjeročne prohodnosti arterije.^{285,286} Stopa restenoza nakon 1–2 godine je za 20–30 % niža nakon primarnog stentiranja u poređenju sa angioplastikom.

Odluka o implantaciji stenta u površnu femoralnu arteriju uglavnom se zasniva na kliničkoj indikaciji za revaskularizaciju, kao i dužini i složenosti lezije. U slučaju kritične ishemije perifernog mišića stentiranje se može primeniti liberalnije u cilju spasavanja ekstremiteta i lečenje ulkusa.

U prošlosti više se mislilo o frakturi stenta. Identifikovano je nekoliko faktora rizika za frakturu stenta: broj i dužina implantiranih stentova, preklopljeni stentovi, stepen kalcifikacije i razvoj tehnike.²⁸⁷ Visoka otpornost na frakturu poslednje generacije stentova u kombinaciji sa produkcijom dugih nitinol stentova (do 20 cm dužine) proširuje mogućnost endovaskularne terapije u slučajevima težih i složenijih lezija.

In-stent restenoze su veliki nedostatak implantacije stenta. Do danas nema dokaza bilo kakvog uticaja dizajna stenta na stopu restenoza. Izolovana angioplastika restenoza ima veoma veliku stopu neuspeha. Ispitivani su i drugi načini lečenja, ali nema nijedne randomizovane studije za pacijente sa in-stent restenozama koja pokazuje superiornost jedne tehnike nad drugima. Stentovi obloženi lekom, implantirani u površnu femoralnu arteriju, ispitivani su u nekoliko studija i do sada nisu pokazali nikakvu prednost u odnosu na metalne nitinol stentove.²⁸⁸ Ranije studije sa lekom obloženim stentovima u femoropoplitealnim arterijama pokazale su poboljšanje kratkoročne prohodnosti u poređenju sa običnom balon angioplastikom.²⁸⁹

Prekriveni stentovi (stent graft) pokazali su se kao moguća opcija lečenja kompleksnih lezija površne femoralne arterije, a rezultati su uporedivi sa prostetskom natkolenom femoropoplitealnom bajpas hirurgijom.²⁹⁰

Uprkos rasprostranjenosti upotrebi, podaci koji se odnose na subintimalnu angioplastiku su oskudni. Nema podataka koji upoređuju stopu prohodnosti između intraluminalne i subintimalne angioplastike. Međutim, pri mnogim intervencijama subintimalni prolaz koji se ne preporučuje biva neizbežan. U pogledu aterektomije koriste se različiti uređaji sa nejasnom dugoročnom prognozom. Trenutni stavovi kod teško kalcifikovanih lezija i regija nepristupačnim za stent (npr. zajednička femoralna arterija i poplitealna arterija) zavise od pozicije. Međutim, postoji zabrinutost u pogledu rizika od distalne embolizacije ukoliko se preduzme procedura.

4.5.3.2.3 Infrepoplitealne arterije

Većina pacijenata sa kritičnom ishemijom perifernog mišića (CLI) ima multisegmentu bolest koja obuhvata i infropoplitealne arterije. Zato je spašavanje ekstremiteta primarna indikacija za endovaskularno lečenje infropoplitealnih lezija, dok angioplastika ovih arterija obično nije indikovana za pacijente sa intermitentnim klaukacijama. Sve je više dokaza koji podržavaju preporuke za angioplastiku kod pacijenata sa CLI, gde se direktan protok kroz stopalo u makar jednoj arteriji potkolenice može obnoviti prema preproceduralnom angiogramu, kao i u slučaju značajnih komorbiditeta.²⁹²

Preporuke za revaskularizaciju kod pacijenata sa femoropoplitealnim lezijama

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Kada je indicirana revaskularizacija, preporučena je endovaskularna strategija kao prvi izbor za sve femoropoplitealne lezije tip TASC A-C.	I	C	-
Primarnu implantaciju stenta treba razmotriti kod femoropoplitealnih lezija tip TASC B.	IIb	A	285, 286, 291
Primarni endovaskularni pristup može se također razmotriti za lezije tip TASC D kod pacijenata sa ozbiljnim komorbiditetima i dostupnosti iskusnog interventnog radiologa.	IIb	C	-

^aKlasa preporuke ^bNivo dokaza ^cReference
TASC=TransAtlantic Inter-Society Consensus

Primarna PTA ostaje zlatni standard, jer obezbeđuje prihvatljive kliničke ishode uz mali proceduralni rizik.²⁹³ Stopa sačuvanosti ekstremiteta definitivno je veća od stope angiografske prohodnosti nakon inicijalno uspešne potkolene intervencije. Zato dugoročna prohodnost nije obavezna kod pacijenata sa CLI, a uz konstantno kliničko poboljšanje. Implantacija stenta u infrapoplitealnim arterijama je generalno rezervisana za slučajeve sa suboptimalnim ishodima nakon PTA. Upotreba lekom obloženih stentova udružena je sa povoljnom stopom restenoza;²⁹⁴ balon-ekspandirajući stent koji je obložen sirolimusom odobren je u Evropi za ovu indikaciju.

Preporuke za revaskularizaciju kod pacijenata sa infrapoplitealnim lezijama

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Kada je indicirana revaskularizacija infrapoplitealnog segmenta, treba razmotriti endovaskularnu strategiju kao prvi izbor.	IIa	C
Za infrapoplitealne lezije angioplastika je tehnika prvog izbora, a implantaciju stenta treba razmotriti u slučaju nedovoljnosti PTA.	IIa	C

^aKlasa preporuka ^bNivo dokaza
PTA=perkutana transluminalna angioplastika

4.5.3.3 Hirurgija

Vaskularna hirurgija nudi različite tehnike revaskularizacije za ishemiju donjih ekstremiteta. Bajpas hirurgija predstavlja najčešći hirurški pristup za difuznu okluzivnu bolest, stvarajući nove krvne puteve koji slede anatomske puteve ili su izvan njih. U određenim okolnostima lokalna endarterektomija sa patch plastikom ili bez nje može potpuno obnoviti perfuziju. Mogu se primeniti različiti graft materijali. Autologni venski ili arterijski graftovi su najbolji izbor, ali nisu uvek dostupni ili pogodni. U tim slučajevima razmatraju se veštački graftovi. Homograftovi predstavljaju treću opciju za vaskularnu substituciju, posebno u slučajevima infektivnih komplikacija.

Primarna amputacija je možda najbolje rešenje za pacijente sa ekstenzivnom nekrozom ili inficiranom gangrenom, kao i za nepokretne pacijente. Amputacija ostaje poslednji hirurški korak u rešavanju ireverzibilne ishemije donjih ekstremiteta, dozvoljavajući pacijentima oporavak uz rehabilitaciju i proteze. Za moribundne pacijente možda najbolja opcija su adekvatna analgezija i druge suporativne mere. Druge hirurške opcije treba razmotriti. Rekonstrukcija kože je korisna u cilju pokrivanja velikih tkivnih defekata. Lumbalna simpatektomija je kontroverzna i nije podržana dokazima.

4.5.3.3.1 Aortoilijska bolest

Aortobiilijski ili bifemoralni bajpas se obično preporučuje za difuznu aortoilijsku bolest. U nekim situacijama, kada je abdominalni pristup opasan, treba razmotriti modifikovani retroperitonealni ili unilateralni femoro-femoralni bajpas. Druge ekstra-anatomske hirurške alternative su aksilo(bi)femoralni ili torako(bi)femoralni bajpasevi. Hirurška strategija zavisi od lokalizacije lezije i tehničkih mogućnosti. U poređenju sa aorto-femoralnim bajpasom, ekstra-anatomski bajpasevi imaju slabiju stopu prohodnosti i veći rizik od komplikacija. Desetogodišnja primarna stopa prohodnosti aortofemoralnog bajpasa iznosi od 80 do 90 %.²⁹⁵

4.5.3.3.2 Infraingvinalna bolest

Kada je infraingvinalna bolest uzrok klaudikacija, o adekvatnosti intervencije se više raspravlja nego za aortoilijsku bolest, u zavisnosti od stepena simptoma, kvaliteta duboke femoralne arterije i njenih kolaterala i lokalnog hemodinamskog statusa. Nasuprot tome, u slučaju kritične ishemije perifernog mišića, bilo koji prohodni proksimalni krvni sud, uključujući ilijaknu, zajedničku ili površnu femoralnu arteriju, duboke femoralne i poplitealne arterije, može poslužiti kao dotočni krvni sud za distalnu arterijsku rekonstrukciju. Autologni venski graftovi (in situ ili reversni venski graft, ili korišćenje kontralateralne vene safene) obezbeđuje najbolje rezultate što se prohodnosti tiče.²⁹⁶ Veštački graftovi se koriste kada autogeni venski graftovi nisu dostupni. Prijavljeni su suprotstavljeni rezultati o korisnosti venskih valvula za poboljšanje prohodnosti grafta.^{297,298} Nedavna meta-analiza²⁹⁹ koja obuhvata podatke iz sedam savremenih studija (1521 pacijent), upoređujući Dacron sa politetrafluoroetilen femoropoplitealnim bajpasom, stope kumulativne primarne prohodnosti bile su slične za 3 godine (60,2 % naspram 53,8 %) i 5 godina (49,2 % naspram 38,4). Udruživanjem tri studije koje su uključile isključivo femoropoplitealne natkolene bajpaseve, otkriven je niži rizik od primarne okluzije sa Dacron graftovima (HR 0,71 naspram politetrafluoroetilen, P=0,003), ali dugoročni rezultati se očekuju. Dostupni podaci su sumarno analizirani za jednogodišnje, trogodišnje i petogodišnje stope primarne prohodnosti za femorodistalni (tibijalni ili pedalni) bajpas, iznose 85,80 i 70 % za venski bajpas i 70,35 i 25 % za veštački graft.⁶ U jednoj studiji sa natkolenim graftovima četvorogodišnje primarne i sekundarne stope prohodnosti (patentnosti) bile su značajno bolje kod upotrebe vene safene (73, odnosno 90 %), u odnosu na politetrafluoroetilen

(47 % i 47 %, $P < 0,05$ za oba) i na Dacron (54 % i 60 %, $P < 0,01$ za oba). Dve studije poredile su in situ i reversnu tehniku natkolenih i potkolenih graftova vene safene na poplitealnoj arteriji i nisu otkrivene razlike u primarnoj i sekundarnoj prohodnosti kao ni u stopi preživljavanja u poređenju sa onima koji imaju očuvan ekstremitet. Tri studije su poredile politetrafluoroetilen sa humanom umbilikalnom venom, pokazale značajno veću stopu sekundarne prohodnosti sa umbilikalnom venom.³⁰⁰ Poređenje politetrafluoroetilen graftova sa venskim valvulama ili bez njih nije otkrilo razlike u natkolenim graftovima. Međutim, primarna prohodnost tokom dve godine za potkoljeni bajpas bila je veća sa politetrafluoroetilen venskim graftom.

Samo je jedna randomizovana studija poredila angioplastiku sa infraingvinalnim bajpasom. U Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) studiji 452 pacijenta sa teškom ishemijom donjih ekstremiteta usled infraingvinalne bolsti, randomizovani su na grupu sa angioplastikom i grupu sa infraingvinalnim bajpasom. Primarni cilj bilo je preživljavanje bez amputacije. Sekundarni ciljevi obuhvataju sve uzroke mortaliteta, morbiditeta, reintervencije, kvaliteta života i hospitalnih troškova.³⁰² Tridesetodnevni mortalitet je bio sličan u obe grupe (5 % za hirurgiju i 3 % za angioplastiku). Međutim, hirurgija je bila udružena sa većim morbiditetom (57 % naspram 41 %), uglavnom uzrokovanim infarktom miokarda ili infekcijom rane. Nadalje, hirurgija je bila skuplja tokom prve godine praćenja, zahvaljujući dužoj hospitalizaciji. Šestomesečno preživljavanje bez amputacije bilo je slično kod obo strategijske opcije. Kod pacijenata sa angioplastikom, stopa neuspeha bila je veća (20 % naspram 3 % za godinu dana), uzrokujući nadalje veću stopu reintervencija (27 % naspram 17 %). Ovi rezultati ukazuju da je hirurška revaskularizacija superiornija kod pacijenata koji imaju dobar kvalitet vena za bajpas. Nedavno su objavljeni dodatni podaci dobijeni nakon dužeg perioda praćenja (>3 godine):^{211,303} nije bilo značajne razlike u preživljavanju bez amputacije i sveukupnom preživljavanju između dve strategije. Međutim, kod pacijenata koji su preživeli najmanje 2 godine posle randomizacije hirurška revaskularizacija kao strategija prvog izbora bila je udružena sa značajnim povećanjem naknadnog sveukupnog preživljavanja i trendom poboljšanja preživljavanja bez amputacije.

Jedna mala, randomizovana studija, upoređujući stentiranje sa femoralnim natkolenim prostetskim bajpasom, nije otkrila razliku u stopama primarne i sekundarne prohodnosti za 12 meseci.³⁹⁰ Od narednih studija traži se poređenje infraingvinalnog stentiranja i hirurške intervencije.

Druga infraingvinalna hirurška rekonstrukcija je profundoplastika, korekcija stenoze na ishodištu duboke femoralne arterije. Može se razmotriti kao procedura izbora umesto distalnog bypassa kada postoji odlično očuvan proksimalni dotok, preko 50 % stenoza proksimalne trećine a femoris profundae i prisustvo dobro razvijenih kolaterala prema krvnim sudovima a tibialis.

Sekundarnu amputaciju treba izvršiti kada se ne postigne uspeh sa revaskularizacijom i kada reintervencija više nije moguća, ili kada se stanje ekstremiteta i dalje

pogoršava usled infekcije ili nekroze uprkos prisustvu grafta. Ciljevi sekundarne amputacije su: oslobađanje bola usled ishemije, kompletno uklanjanje obolelog, nekrotičnog ili inficiranog tkiva i formiranje patriljka adekvatnog za kretanje sa protezom.

Preporuke za hiruršku revaskularizaciju kod pacijenata sa LEAD

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Kada se razmatra hirurgija za revaskularizaciju infrailijačnih lezija, autologna vena safena je izbor za bajpas graft.	I	A	296, 304

^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference
LEAD=ishemijska bolest donjih ekstremiteta

4.5.3.3.3 Nadzor

Kliničko praćenje treba da sledi bilo koju revaskularizacionu proceduru i uključuje klinički pregled i proceduru pritiska. Iako ne postoji konsenzualni protokol o nadzoru, redovno praćenje revaskularizovanih udova omogućava brzu profilaktičku intervenciju (npr. popravljjanje arterijskog bajpasa kod visokog rizika od okluzije prema DUS kriterijumima) i unapređenje dugoročne prohodnosti.³⁰⁵ Međutim, u multicentričnoj randomizovanoj studiji koja uključuje 594 pacijenta sa venskim graftovima, program sistematskog dvojnog nadzora nije se pokazao korisnim u smislu prohodnosti grafta i stope opstanka ekstremiteta, i bio je skuplji od troškova kliničkog nadzora.³⁰⁶ DUS može biti korisna za selekciju visokorizičnih veštačkih graftova, koji zahtevaju dugoročnu antikoagulantnu terapiju u cilju smanjenja rizika od graft tromboza,³⁰⁷ ali su ti podaci zasnovani na opservatornim serijama i zahtevaju potvrdu u studijama.

4.5.3.3.4 Antiagregaciona i antikoagulantna terapija posle revaskularizacije

Pored potencijalnih prednosti antiagregacione terapije u smanjenju fatalnih ili nefatalnih kardiovaskularnih događaja kod pacijenata sa LEAD, ovi lekovi se takođe posebno predlažu posle revaskularizacije u cilju poboljšanja stope prohodnosti. U meta-analizi od 16 studija procenjen je efekat antiagregacione terapije primenjene postoperativno kod pacijenata koji su dobili infraingvinalni bajpas.³⁰⁸ Antiagregaciono lečenje aspirinom ili kombinacijom aspirina i dipiridamola 12 meseci nakon procedure imalo je sveukupno pozitivan efekat na primarnu prohodnost (OR 0,59,95 % CI 0,45–0,79). Analiza subgrupa ukazala je da verovatno veću korist od antiagregacione terapije imaju pacijenti koji su dobili veštački graft nego pacijenti sa venskim graftovima.³⁰⁸ Multicentrična, prospektivna studija, Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin (BOA)³⁰⁹ randomizovala je 2690 pacijenata sa bajpasom na donjim ekstremitetima u dve grupe: antikoagulantna (sa ciljnim INR-om 3,0–4,5) naspram antiagregacione terapije (80 mg/dnevno aspirina). Ukupne stope prohodnosti nisu se razlikovale, ali rezultati analize podgrupa pokazali su da je oralna antikoagulantna terapija u poređenju sa aspirinom poboljšala prohodnost venskog grafta. Suprotno, aspirin

poboljšava prohodnost veštačkog grafta u odnosu na antikoagulantnu terapiju. Napomena, rizik od značajnog krvarenja bio je dva puta veći u antikoagulacionoj grupi. U drugoj studiji³¹⁰ 665 pacijenata sa femoropoplitealnim bajpasom randomizovani su na grupu koja je dobijala aspirin (325 mg/dnevno) i varfarin (ciljni INR 1,4–2,8) i drugu grupu koja je dobijala samo aspirin (325 mg/dnevno). Ova studija nije uspjela da pokaže ikakvo poboljšanje u prohodnosti graftas kod uzimanja dvojne terapije. Međutim, rezultati su favorizovali dvojni terapiju za pacijente sa prostetskim bajpasom. Rizik od krvarenja se udvostručuje kada se varfarinu doda aspirin. U drugoj randomizovanoj studiji³¹¹ varfarin (INR 2.0–3.0) plus aspirin (325 mg/dnevno), poređeni su sa aspirinom (325 mg/dnevno) kod 56 pacijenata sa visokorizičnim venskim graftovima (definiše sa slabim arterijskim protokom, suboptimalnim venskim provođenjem i ponavljanjem intervencijama). Za tri godine stope prohodnosti i spasavanja ekstremiteta bile su značajno veće kod pacijenata koji su dobijali varfarin i aspirin zajedno, sa takođe većim stopama krvarenja. Nedavno, Clopidogrel and Acetylsalicylic Acid in Bypass Surgery for Peripheral ARterial disease (CASPAR) randomizovana, duplo slepa studija, procenivala je efikasnost kombinacije aspirina i klopidogetrela naspram samo aspirina, u povećanju primarne prohodnosti, spašavanja ekstremiteta i preživljavanja kod pacijenata sa potkolenim bajpas graftom.³¹² Među 851 uključenih pacijenata, skoro 70 % imalo je venski graft i 30 % prostetski graft. Nakon jednogodišnjeg praćenja, nije pronađena razlika između dve grupe u pogledu primarnog ishoda. Analiza podgrupa favorizovala je povoljne efekte kombinacije klopidogetrela i aspirina na veštački graft. Broj pacijenata koje je bilo potrebno lečiti dvojnog antiagregacionom terapijom u cilju spašavanja ekstremiteta nakon potkolene hirurške intervencije, bio je dramatično nizak, procenjen na 10.2 pacijenta.

Uloga antikoagulantne terapije nakon infraingvinalne balon PTA i stentiranja, određivana je u tri prospektivne, randomizovane studije.³¹³ Nijedna od ovih studija nije pokazala značajno poboljšanje arterijske prohodnosti sa antikoagulantnom terapijom, dok su se sa druge strane, komplikacije u smislu krvarenja povećale.³¹³ Zato se antikoagulantna terapija ne može rutinski preporučiti nakon PTA i stentiranja donjih ekstremiteta.

4.5.3.4 Stem ćelije i genetska terapija za revaskularizaciju

Razvoj novih terapijskih opcija za stimulaciju neovaskularizacije, poznatih kao terapijska angiogeneza, zasnovan je na upotrebi angiogenih faktora ili stem ćelija radi podsticanja revaskularizacije i remodelovanja kolaterala u cilju poboljšanja simptoma i prevencije amputacija.

Dok su nekoliko studija prijavile povlačenje ishemijskih simptoma, funkcionalno poboljšanje i prevenciju amputacija,^{314–317} druge nisu uspele da potvrde ovu rano obećavajuću efikasnost.^{318–320}

Kod ljudi, za autologu transplataciju ćelija, koštana srž i periferne krv su bogati izvori stem i progenitor ćelija. Koštana srž je trenutno najčešći izvor ćelija koje se koriste za kliničke studije o obnavljanju, zato što su lako

održive i ne zahtevaju se složeni koraci prečišćavanja. Druga prednost je da koštana srž sadrži različite stem i progenitor ćelije sa pretpostavljenom superiornošću nad izabranim tipom progenitorske ćelije. Mnogo različitih tipova ćelija može biti korišćeno kao stem ćelija, ali još uvek nije razjašnjeno koje najviše obećavaju.³²¹ U nedavnoj meta-analizi od 37 studija, terapija autologim ćelijama pokazala se efektivnom u poboljšanju indeksa ishemije, subjektivnih simptoma i teških posledica (lečenja ulkusa i amputacije). Pacijenti sa obliterantnim tromboangitisom imali su veću benefit u odnosu na pacijente sa aterosklerotskom LEAD. TAMARIS studija je najveća, randomizovana, placebo-kontrolisana studija genetske terapije kod kritične ishemije donjih ekstremiteta (CLI) i uključila je >527 pacijenata sa CLI i lezijama kože iz 30 zemalja, nepodobnih za standardnu reveskularizaciju. Ova studija nije pokazala statističku razliku između dve grupe u pogledu efikasnosti primarnog parametra praćenja, tj. smrtnog ishoda ili prve amputacije na tretiranoj nozi (37,0 % naspram 33,2 %, P=0,48).³²² Trenutno su angiogena genetska i terapija stem ćelijama još uvek u fazi ispitivanja i suviše je rano za davanje preporuka.

Preporuke za antiagregacionu i antikoagulantnu terapiju posle revaskularizacije

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Antiagregaciona terapija aspirinom preporučuje se kod svih pacijenata sa angioplastikom zbog LEAD u cilju smanjenja rizika od sistemskih vaskularnih događaja.	I	C	
Dvojna antiagregaciona terapija aspirinom i tienopiridinom preporučuje se najmanje mesec dana nakon implantacije infraingvinalnog bare-metal-stenta (BMS).	I	C	
Antiagregaciona terapija aspirinom ili kombinacijom aspirina i dipiridamola preporučuje se nakon infraingvinalnog hirurškog bajpasa.	I	A	308
Antitrombotična terapija antagonistima vitamina K, može se razmotriti nakon autogenog venskog infraingvinalnog bajpasa.	IIb	B	309
Dvojna antiagregaciona terapija aspirinom i klopidogetrelom može se razmotriti u slučaju potkolenog bajpasa sa veštačkim graftom.	IIb	B	312

^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference
LEAD=arterijska bolest donjih ekstremiteta

4.5.4 Lečenje intermitentnih klaudikacija

Lečenje intermitentnih klaudikacija obuhvata optimalnu kontrolu faktora rizika u cilju poboljšanja vitalne prognoze (videti deo 3.4.) i simptoma. Terapijske opcije za oslobađanje od simptoma su neinvazivne (uglavnom fizikalna terapija i medikamentna terapija) ili invazivne (revaskularizacija). Predložen algoritam za lečenje intermitentnih klaudikacija je na slici 3. Uz češću upotrebu endovaskularne terapije u cilju poboljšanja distance

klaudikacije, postoji očigledna potreba za njenim poređenjem sa kontrolisanom fizikalnom terapijom. U studiji koja je uključila 51 pacijenta sa intermitentnim klaudikacijama, nije bilo značajne razlike u distance klaudikacija ili kvalitetu života dve godine nakon tretmana.³²³ Nedavno je započeta randomizovana kontrolisana studija sa 151 pacijentom koja je potvrdila da nema razlike u kvalitetu života 12 meseci nakon intervencije. Međutim, ova studija je pokazala veću cenu u grupi sa endovaskularnom intervencijom.²⁷⁹ Dodatne prednosti endovaskularne terapije u odnosu na kontrolisanu fizikalnu terapiju udruženu sa najboljom medikamentnom terapijom, procenjeni su kod pacijenata sa blagim do umerenim intermitentnim klaudikacijama.³²⁴ Iako u ovoj studiji nije nađena razlika u kvalitetu života, za 24 meseca poboljšanje distance klaudikacije u grupi sa angioplastikom bilo je za 38 % veće nego u kontrolnoj grupi u slučaju femoropoplitealnih lezija i 78 % u slučaju aorto-ilijalnih lezija. Studija koja je u toku, Claudication: Exercise Versus Endoluminal Revascularization (CLEVER) studija, obezbediće značajne uvide u indikacije ovih terapijskih opcija za lečenje pacijenata sa intermitentnim klaudikacijama.³²⁵

4.5.4.1 Medikamentna terapija

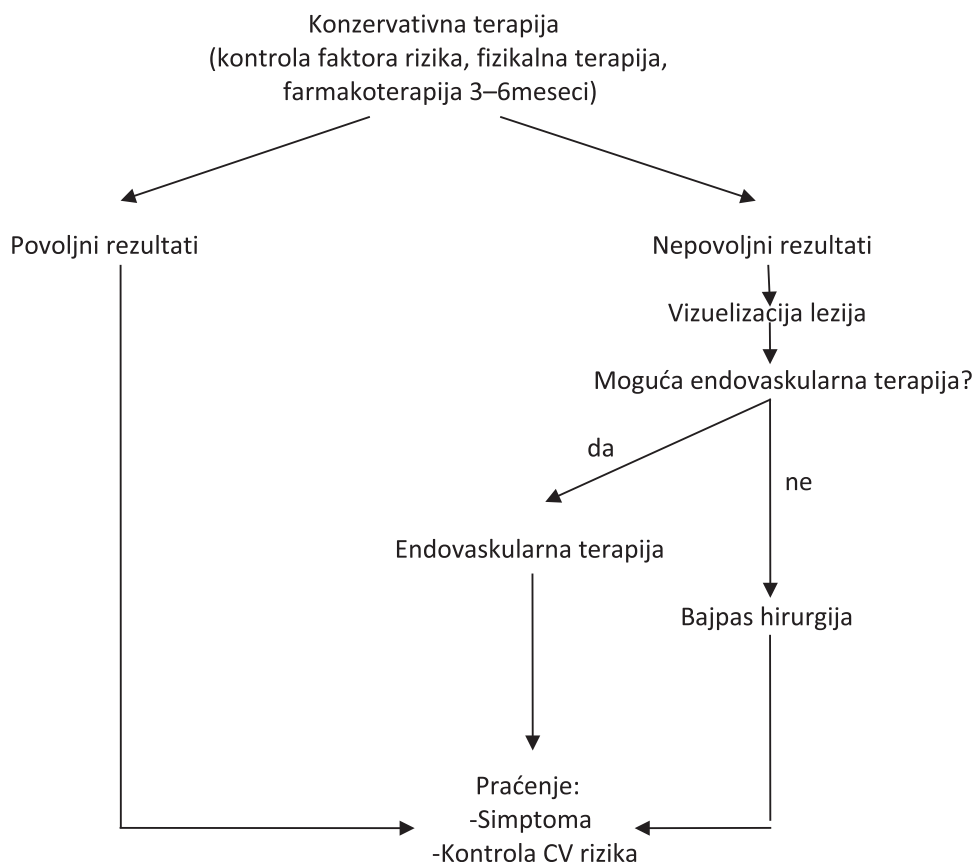
Kod pacijenata sa intermitentnim klaudikacijama primarni cilj je smanjiti rizik od kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. Rizik je prisutan kod svih pacije-

nata sa LEAD, uključujući one sa umerenim, atipičnim ili čak bez simptoma uopšte.^{2,326} Zato je lečenje i kontrola faktora rizika neophodna kod svih pacijenata sa LEAD, kako bi se postigli ciljevi sekundarne prevencije. Među njima, prestanak pušenja obezbeđuje najprimetnije poboljšanje distance klaudikacije kada je kombinovano i sa redovnom fizičkom aktivnošću, posebno u slučajevima kada su lezije lokalizovane ispod nivoa femoralnih arterija.

Simptomi se mogu ublažiti fizikalnom terapijom (ako je moguće kontrolisanom) i medikamentnom terapijom. Testove hodanja na treadmillu treba redovno izvoditi kako bi se objektivno procenila evolucija. Pacijente takođe treba savetovati da vode dnevnike koji prate njihov trening kod kuće, kao i evoluciju distance klaudikacije i simptome. Dnevnici mogu pomoći pacijentima da se pridržavaju medicinskih saveta. U slučaju tipične klaudikacije može se započeti sa medikamentnom terapijom u cilju poboljšanja distance klaudikacije.

Kod mnogih pacijenata sa blagim do umerenim simptomima ovi početni koraci će dovesti do značajnog poboljšanja klaudikacija i kvaliteta života. U ovom slučaju trening (i eventualno medikamentna terapija) trebaju biti kontinuirani i pacijente treba kontrolisati redovno. ABI treba kontrolisati periodično, iako značajno funkcionalno poboljšanje ne mora obavezno da bude praćeno značajnim promenama ABI. Treba redovno proveravati profil rizičnih faktora i lečenje prilagoditi shodno tome.

Lečenje intermitentnih klaudikacija



Slika 3. Algoritam lečenja intermitentnih klaudikacija. CV=kardiovaskularni

4.5.4.2 Interventna terapija

U težim slučajevima sa onesposobljavajućim klaudikacijama medikamentna terapija, uključujući „kontrolisano fizičko vežbanje“, često je nedovoljna da ublaži simptome i treba uraditi vizuelizaciju lezija kako bi se definisala precizna lokalizacija i karakteristike lezija. To će pomoći u odluci da li je interventno lečenje indikovano i/ili moguće.

Dokaz bilo kakvog dugoročnog benefita revaskularizacije naspram kontrolisanog vežbanja i najbolje medikamentne terapija neubedljiv je, posebno kod pacijenata sa blagim do umerenim klaudikacijama.³²⁴ Međutim, ekspanzija endovaskularne terapije iziskuje od lekara da razmotre liberalnije indikacije za perkutanu intervenciju. Indikacije za endovaskularnu revaskularizaciju takođe zavise od dnevne radne nesposobnosti uzrokovane klaudikacijama, kada kliničke karakteristike i vizuelizacije tehnike ukažu na razumnu verovatnoću unapređenja simptoma i kada postoji nedovoljan odgovor na farmakološku terapiju. Hirurgija je ograničena na ekstenzivne lezije koje su bez mogućnosti endovaskularnog tretmana. Lečenje pacijenata sa intermitentnim klaudikacijama sumirano je na slici 3.

Preporuke za pacijente sa intermitentnim klaudikacijama

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Indikovana je kontrolisana fizikalna terapija.	I	A	255
Nekontrolisana fizikalna terapija indikovana je kada kontrolisana fizikalna terapija nije moguća ili dostupna.	I	C	-
Kod pacijenata sa intermitentnim klaudikacijama sa simptomima koji ugrožavaju svakodnevne životne aktivnosti treba razmotriti medikamentnu terapiju.	IIb	A	60-265, 269
U slučaju intermitentnih klaudikacija sa slabim poboljšanjem nakon konzervativne terapije treba razmotriti revaskularizaciju.	IIa	C	-
Kod pacijenata sa radno onesposobljavajućim intermitentnim klaudikacijama koje utiču na njihove svakodnevne životne aktivnosti, sa kulprit lezijama lokalizovanim na aorti/ilijačnim arterijama, treba razmotriti revaskularizaciju (endovaskularna ili hirurška) kao prvu terapijsku opciju, uz lečenje faktora rizika.	IIa	C	-
Stem ćelije/genetska terapija nisu indikovane.	III	C	-

^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, ^cReference

4.5.5. Kritična ishemija perifernog mišića (CLI)

4.5.5.1 Definicija i klinička prezentacija

CLI je najozbiljnija klinička manifestacija LEAD koja se definiše kao prisustvo ishemijskog bola u miru i ishemijskih lezija ili gangrene koji se objektivno pripisuju

arterijskoj okluzivnoj bolesti. To podrazumeva hronično stanje koje treba razlikovati od akutne ishemije donjih ekstremiteta (ALI) (videti poglavlje 4.5.6). Pritisak izmeren na članku manji od 50 mmHg obično se preporučuje kao dijagnostički kriterijum jer obuhvata većinu pacijenata kojima se bol u miru ili ishemijske lezije ne poboljšavaju spontano bez intervencije. S obzirom da izlečenje zahteva dodatnu perfuziju iznad one potrebne za snabdevanje intaktne kože, vrednosti pritisa na članku i nožnom prstu potrebni za izlečenje su veći od pritisa izmerenih pri ishemijskom bolu u miru. Za pacijente sa ishemijskim lezijama ili gangrenom na CLI ukazuje pritisak na članku manji od 70 mmHg. Pritisak na nožnom prstu manji od 30 mmHg zamenjuje kriterijum pritiska na članku u slučaju medijalne kalcinoze.⁶ Istraživanje mikrocirkulacije (npr. transkutani pritisak kiseonika) takođe pomaže u određenim slučajevima, ne samo u dijagnostičke i prognostičke svrhe već ponekad i u određivanju nivoa amputacije (tabela 7).

Stopa primarne amputacije kreće se od 5 % do 20 %, uglavnom kod pacijenata nepogodnih za revaskularizaciju koji imaju neurološka oštećenja ili su nepokretni.^{6,327} CLI je takođe marker za generalizovanu, tešku aterosklerozu, koji tri puta povećava rizik od budućeg infarkta miokarda, moždanog udara i vaskularne smrtnosti u poređenju sa intermitentnim klaudikacijama.⁶

4.5.5.2 Terapijske opcije

Sveobuhvatno lečenje zahteva multidisciplinarni pristup kontrole aterosklerotskih faktora rizika, obezbeđivanje revaskularizacije koliko je to moguće, optimalna nega rana, adaptirana obuća, lečenje infekcija i inicijalna rehabilitaciona terapija (slika 4).

Osnova lečenja je arterijska rekonstrukcija i spašavanje ekstremiteta.³²⁸ Revaskularizaciju treba pokušati kod svih pacijenata sa CLI bez odlaganja, kad god je to tehnički moguće. Skrining ili procena koronarne ili cerebrovaskularne bolesti ne treba da odloži lečenje pacijenata sa CLI ako su klinički stabilni. Treba započeti osnovnu medikamentnu terapiju koja uključuje makar inhibitore trombocita i statine.^{329,330}

Sve pacijente sa CLI treba uputiti kod specijaliste vaskularne hirurgije u ranoj fazi bolesti kako bi se planirala revaskularizacija. Najznačajnija promena u lečenju CLI jeste povećanje tendencije zamene bajpas hirurgije manje invazivnim endovaskularnim procedurama, prihvaćenim kao revaskularizacionom strategijom prvog izbora uključujući i tibijalne arterije, a sa bajpas hirurgijom kao podrškom ukoliko je neophodno.⁶ Glavne prednosti endovaskularne revaskularizacije su manje stope komplikacija koje se kreću od 0,5 % do 4,0 %, visoke stope tehničke uspešnosti (čak i kod dužih okluzija) oko 90 % i prihvatljiv kratkoročni klinički ishod. BASIL studija pokazala je da su stope preživljavanja bez amputacije slične kod hirurgije i balon angioplastike najmanje 2 godine nakon procedure.^{302,311}

Endovaskularni pristup, uključujući slobodnu upotrebu stentova natkoleno, opravdan je dokle god su stope komplikacija niske i hirurške landing zone za distalne anastomoze potencijalnog sekundarnog bajpasa ostaju nepogođene interventnom procedurom. Kod

pacijenata sa ekstenzivnom gangrenom stopala ili sep-
som moguće je da otvorene hirurške procedure pre
obezbede pulsni protok kroz ekstremitet; međutim,
treba imati na umu veći morbiditet hirurgije i rizik infek-
cije grafta.³³² Veoma distalni venski bajpas graftovi na
pedalnim arterijama mogući su i karakterišu se odlič-
nom stopom prohodnosti od 88 % za 4 godine.^{333,334}

Postoje velika odstupanja između prijavljenih rezul-
tata arterijske rekonstrukcije³³⁵ uglavnom zbog neade-
kvatnog uključivanja pacijenata sa nekritičnom ishemijom
donjih ekstremiteta u studije sa CLI. Napomena,
postoji grupa nižeg rizika koju čine pacijenti sa bolom u
miru i grupa sa većim rizikom koju čine pacijenti sa prav-
om ishemijom donjih ekstremiteta sa velikim tkivnim
gubicima. Za godinu dana 73 % pacijenata iz nižerizične
grupe, a koji su bili lečeni konzervativno, izgubilo je nogu
ili umrlo. Devedeset pet posto pacijenata iz visokorizične
grupe, tretiranih konzervativno, zahtevalo je ampu-
taciju unutar godinu dana. Naspram toga, visokorizični
pacijenti kojima je rađena rekonstrukcija, samo 25 %
njih je zahtevalo veliku amputaciju.³³⁶ Primarni cilj efi-
kasnosti terapije je vaskularna prohodnost nakon rekon-
strukcije i spašavanje ekstremiteta, dok glavni uspešni
ishod koji se odnosi na pacijenta predstavlja održavanje
kretanja i nezavisnosti. Uprkos prihvatljivoj prohodnosti
i stopama spašavanja ekstremiteta, kod više od polovine
pacijenata dešavaju se reintervencije unutar 3 meseca
i rehospitalizacije unutar 6 meseci. Nezavisni prediktori
neuspeha, uključuju pogoršanje kretanja (HR 6,44), pri-
sustvo infraingvinalne bolesti (HR 3,93), ESRD (HR 2,48)
i prisustvo gangrene (OR 2,40).³³⁷

Kod pacijenata sa CLI nepodobnih za revaskulariza-
ciju jedini lekovi sa nekim pozitivnim rezultatima unutar
randomizovanih studija su prostanoidei.^{338,339} Međutim,
s obzirom na divergentne rezultate u drugim studijama,
nema zaključnog dokaza o njihovoj efikasnosti.³⁴⁰ Bez-
bednost i efikasnost različitih formi terapijske angioge-
neze (genetska i terapija stem ćelijama) obećava, ali je
neophodan jak dokaz iz RCTs. Benefiti stimulacije kič-
mene moždine još uvek se raspravljaju, ali Cochrane
pregled, izdat 2005, ukazuje na neku efikasnost.³⁴¹

Lečenje pacijenata sa CLI sumirano je na slici 4.

Preporuke za lečenje kritične ishemije perifernog mišića

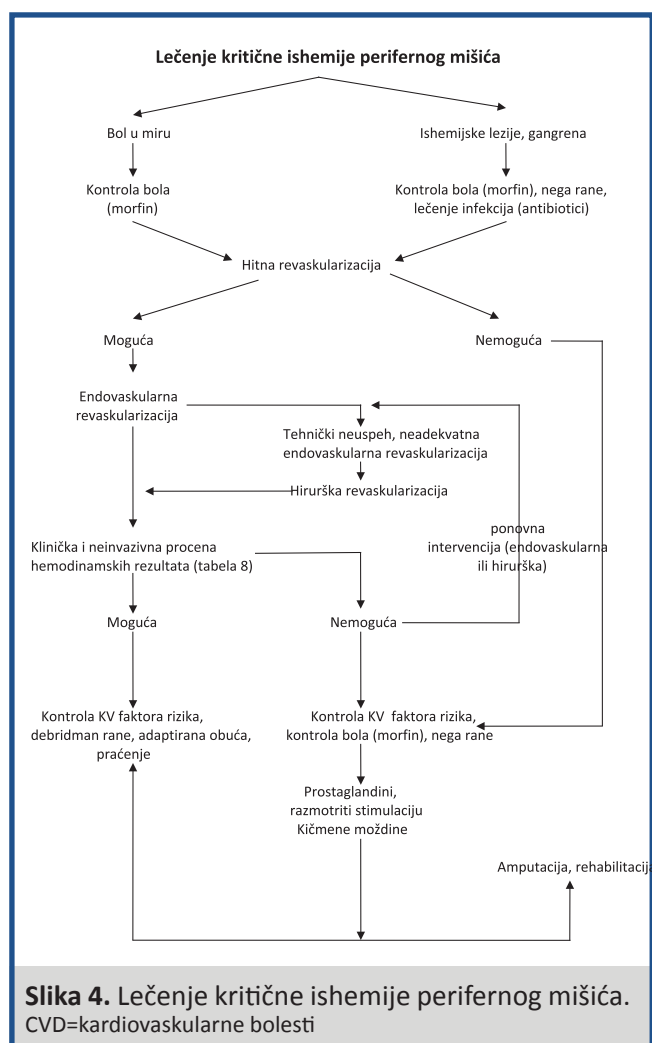
Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
U cilju spašavanja ekstremiteta, revaskularizacija je indikovana kad god je tehnički moguća.	I	A	302, 331, 336
Endovaskularnu terapiju treba razmotriti kao opciju prvog izbora kada god je to tehnički moguće.	IIb	B	302, 331
Ako je revaskularizacija nemoguća, treba razmotriti prostanoide.	IIb	B	338, 339

^a Klasa preporuka, ^b Nivo dokaza, ^c Reference

Tabela 7. Prezentacija pacijenata sa CLI

Procena	Karakteristike	Prezentacija koja definiše CLI	Primerbe
Anamneza	Trajanje simptoma i kliničkih znakova CLI	>2 nedelje	Potreban morfijum
Simptomi	Bol u miru	Nožni prst	Posebno kod elevacije ekstremiteta (npr. tokom spavanja noću). Bolovi/grčevi u listovima ne predstavljaju kliničku prezentaciju CLI
	Ishemijske lezije	Periungvalno, nožni prsti, peta, koštane prominencije	
	Infekcija		Sekundarne komplikacije: inflamacija i infekcija
	Probe-to-bone test		Pozitivan test identifikuje osteomijelocite sa visokom specifičnošću i senzitivnošću
Hemodinamika	Apsolutni pritisak na članku	<50 mmHg ili <70 mmHg	+ bol u miru + ishemijske lezije
	Apsolutni pritisak na prstu noge	<30 mmHg	Meri se kod prisustva medijalne kalcinoze (nekompresibilnog ili lažno povišenog pritiska na članku, ABI >1,40)
	Transkutani parcijalni pritisak kiseonika	<30 mmHg	Procena zalečenja rana, uzimajući u obzir varijabilnost

ABI=brahijalni indeks; CLI=kritična ishemija donjih ekstremiteta.



4.5.6 Akutna ishemija perifernog mišića (ALI)

ALI se odnosi na iznenadno smanjenje arterijske perfuzije u ekstremitetima. Uzroci mogu biti tromboza ili embolija. Progresija arterijske bolesti, kardijalna embolizacija, disekcija aorte ili embolizacija, tromboza grafta, tromboza poplitealne aneurizme, kompresija ili cista, trauma, phlegmasia cerulæ, ergotizam, hiperkoagulabilna stanja i jatrogene komplikacije uzrokovane kardijalnom kateterizacijom, endovaskularne procedure, intra-aortna balon pumpa, ekstrakorporalna cirkulacija, kao i pomagala za zaustavljanje protoka u krvnom sudu potencijalni su uzroci ALI. U ovim slučajevima najviše je ugrožena viabilnost ekstremiteta. Neophodno je brzo i adekvatno lečenje u cilju spašavanja ekstremiteta.

Kada je ustanovljena klinička dijagnoza, treba započeti lečenje nefrakcionisanim heparinom.^{6,342} Često je neophodno analgetsko lečenje. Nivo hitnosti i zbog terapijske strategije zavisi od kliničke prezentacije, uglavnom od prisustva neurološkog deficita i tromboze odnosno embolije. Klinička klasifikacija prikazana je u tabeli 8.

Ireverzibilan proces na ekstremitetu ili neizlečiv ekstremitet, može zahtevati amputaciju pre pogoršanja kliničkog stanja pacijenta, iako se uglavnom pokušava spašavanje ekstremiteta, ili makar ograničenje nivoa amputacije. Vijabilan ekstremitet zahteva hitnu vizuelizaciju, kao i procenu glavnih komorbiditeta. U slučaju

ozbiljnog pogoršanja bubrežne funkcije, detaljna DUS vizuelizacija može da zameni angiografiju. U pojedinim slučajevima jasna kardijalna embolizacija potencijalno normalnih arterija može se lečiti hirurškom embolektomijom bez prethodne angiografije. Inače, u hitnim stanjima, angiografija se može izvesti bez prethodno urađenog vaskularnog ultrazvuka kako bi se izbegla terapijska odlaganja.

Mogu biti primenjeni različiti modaliteti revaskularizacije (slika 5). Opcije za brzu revaskularizaciju obuhvataju perkutanu kateter trombolitičku terapiju, perkutanu mehaničku trombektomiju ili tromboaspiraciju (sa ili bez trombolitičke terapije), i hiruršku trombektomiju, bajpas, i/ili arterijsku rekonstrukciju. Terapijska strategija zavisi od vrste okluzije (tromb ili embolus), njene lokalizacije, trajanja ishemije, komorbiditeta, vrste krvnog suda (arterija ili graft) i rizika i ishoda vezanih za terapiju. Zahvaljujući smanjenju morbiditeta i mortaliteta u poređenju sa hirurgijom, endovaskularna terapija je inicijalni tretman izbora, posebno kod pacijenata sa ozbiljnim komorbiditetima, ako stepen ozbiljnosti dozvoljava vreme za revaskularizaciju i u zavisnosti od dostupnosti lokalnog interventnog tima za hitna stanja. Rezultati lečenja su najbolji kod trajanja ALI manje od 14 dana.⁶ Intraarterijska tromboliza je klasična endovaskularna tehnika uklanjanja tromba. Trenutno se koriste različite tehnike i trombolitička sredstva.⁶ Intratrombolitičko aplikovanje trombolitičkog sredstva efektivnije je od neselektivne kateter infuzije. Razvijeni su različiti uređaji sa ciljem mehaničkog uklanjanja ugruška i obično se koriste samostalno ili u kombinaciji sa trombolizom, sa osnovnom prednošću smanjenja odlaganja reperfuzije. Moderni koncept kombinacije intraarterijske trombolize i uklanjanje ugruška bazirano na kateteru, ima šestomesečnu stopu amputacije <10 %.⁶ Sistemska tromboliza nema ulogu u lečenju pacijenata sa ALI.

Na osnovu rezultata starih randomizovanih studija³⁴³⁻³⁴⁵ nema jasne superiornosti trombolize naspram hirurgije u odnosu na tridesetodnevni mortalitet ili spašavanje ekstremiteta. Tromboliza daje bolje rezultate kada se aplikuje unutar prvih 14 dana od pojave simptoma. Uređaji za trombektomiju predloženi su za lečenje ALI, ali njihove prednosti nisu dobro dokumentovane. Nakon što se tromb ukloni, postojeću arterijsku leziju treba lečiti endovaskularnim metodama ili otvorenom hirurgijom. Na osnovu kliničke prezentacije i dostupnosti urgentnog centra treba izabrati hiruršku revaskularizaciju kada je ishemija ekstremiteta visoko ugrožavajuća i pokušaji endovaskularnih procedura mogu odložiti revaskularizaciju. Fasciektomija četiri grupe mišića donjih ekstremiteta ponekad se izvodi u cilju prevencije postreperfuzionog kompartment sindroma, posebno nakon hirurške revaskularizacije u slučaju IIb i III klase ishemije. U slučajevima vijabilnog ekstremiteta, otvorena ili endovaskularna revaskularizacija može biti nemoguća, posebno u slučaju odsustva distalnih arterija, čak i nakon primarne in situ trombolize; jedina opcija tada je stabilizacija ishemijskog statusa medikamentnom terapijom (antikoagulantnom, prostanooidima).

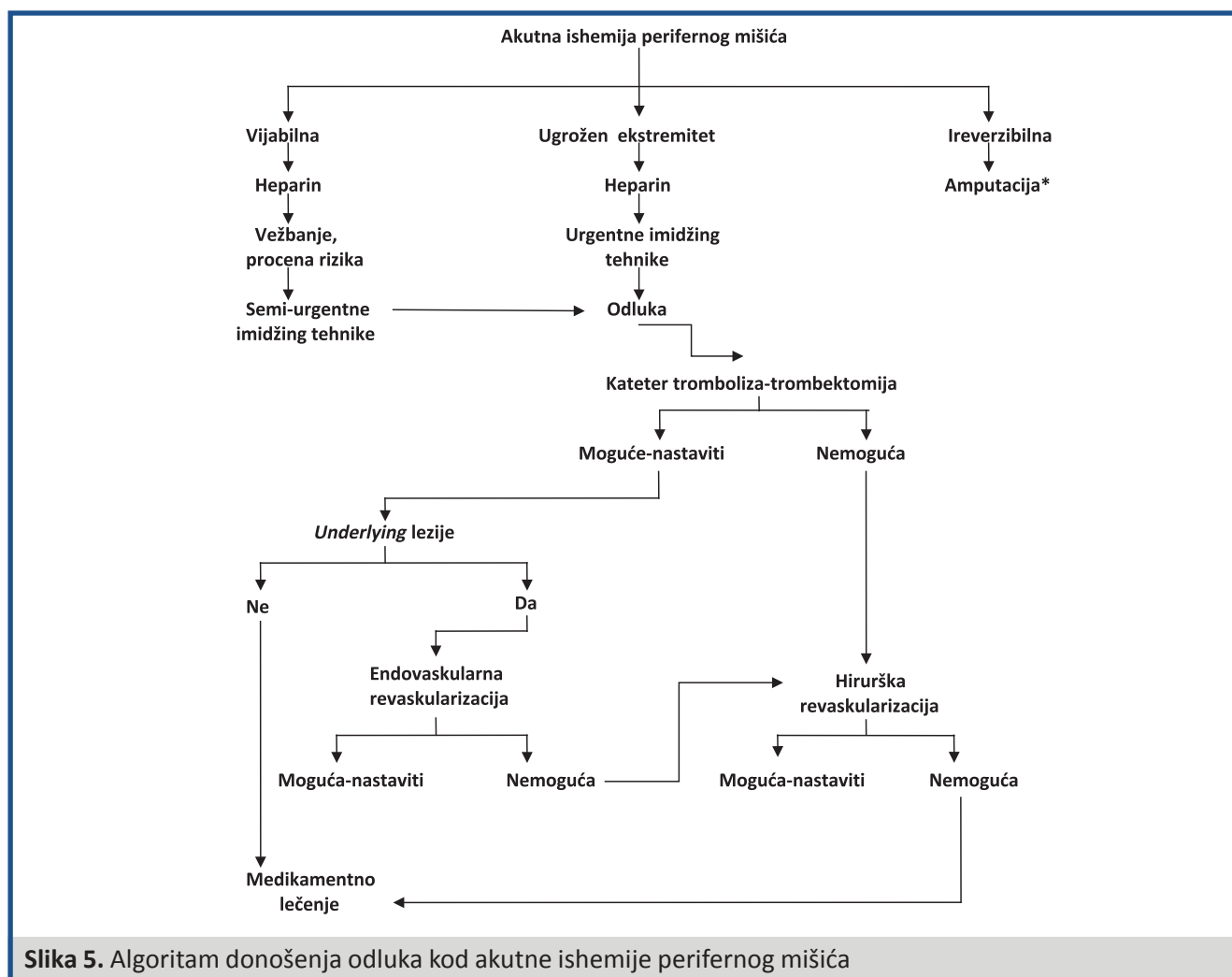
Tabela 8. Klinička klasifikacija akutne ishemije donjih ekstremiteta

Ste-pen	Kategorija	Senzorni deficit	Motorni deficit	Proгноza
I	Vijabilna	Bez deficita	Bez deficita	Nema trenutne ugroženosti
IIA	Marginalno ugrožavajuća	Bez ili sa minimalnim deficitom (prst)	Bez deficita	Spašavanje moguće ako se brzo započne lečenje
IIB	Neposredno ugrožavajuća	Više od prstiju	Blag/ umeren	Spašavanje moguće ako se brzo izvede revaskularizacija
III	Nepovratna	Duboki, anestetičan	Dubok, Paralički (rigor)	Veliki gubitak tkiva, amputacija, neizbežno trajno oštećenje nerva

Adaptirano iz Rutherford et al, sa dozvolom.³²⁸

Preporuke za akutnu ishemiju donjih ekstremiteta

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Indikovana je hitna revaskularizacija kod ALI sa ugroženom vijabilnošću (II stepen)	I	A	6, 342
U slučaju hitne endovaskularne terapije, kateter tromboliza u kombinaciji sa mehaničkim uklanjanjem ugruška, indikovana je kako bi smanjila vreme reperfuzije	I	B	6, 304
Kod pacijenata sa ALI sa motornim ili ozbiljnim senzornim deficitom (IIB stepen), indikovana je hirurška intervencija	I	B	304
Kod svih pacijenata sa ALI treba započeti lečenje heparinom što je pre moguće	I	C	-
Endovaskularnu terapiju treba razmotriti kod pacijenata sa ALI sa početkom simptoma unutar 14 dana a bez motornog deficita (IIA stepen)	IIa	A	6, 304



* ponekad razlika između ekstremiteta koji se može spasiti i onog koji ne može je skoro nemoguća. Ako postoji sumnja, opravdana je bilo hirurška ili endovaskularna revaskularizacija čak i kod uznapredovale duboke ishemije.

4.6 Polivaskularna arterijska bolest

4.6.1 Definicija

Polivaskularna arterijska bolest definiše se kao istovremeno prisustvo klinički značajnih aterosklerotskih lezija u najmanje dve velike vaskularne teritorije. Iako se pacijenti sa polivaskularnom arterijskom bolešću pojavljuju redovno u kliničkoj praksi, nema randomizovanih studija koje bi poredile različite strategije lečenja, ni dostupnih podataka samo iz analiza podgrupa ili konsekvativnih serija pacijenata.

Nedavno su ESC vodiči Evropske asocijacije za kardiotorakalnu hirurgiju kod miokardne revaskularizacije prvi put ponudili specifične preporuke za lečenje pacijenata sa koronarnom bolešću udruženom sa karotidnom, renalnom arterijskom bolešću ili LEAD.³⁴⁶ Kada imamo pacijenta sa polivaskularnom arterijskom bolešću, treba obratiti pažnju ne samo na mesta lezija i inherentne tehničke poteškoće koje se odnose na specifične opcije lečenja, već i na sveukupni klinički status pacijenta, uzimajući u obzir prisustvo kardiovaskularnih faktora rizika i komorbiditeta. Iz ovoga dalje sledi da strategiju lečenja treba birati individualno, na osnovu pre kliničkih nego tehničkih pitanja. Zahteva se multidisciplinarni timski pristup.

Sadašnje preporuke ukazuju na značaj višesudovne arterijske bolesti na prognozu kao i pristup i terapiju višesudovne bolesti uzimajući u obzir kombinacije koje su relevantne za kliničku praksu.

4.6.2 Uticaj polivaskularne arterijske bolesti na prognozu

Kod pacijenata sa aterosklerotskom bolešću na jednom vaskularnom mestu prisustvo koegzistirajuće

bolesti u različitim vaskularnim koritima udruženo je sa većim rizikom ponavljanja simptoma i komplikacijama. U stvari, među 828 pacijenata uključenih u Framingham studiju koji su imali infarkt miokarda, oni sa anamnestički moždanim udarom ili simptomatskom LEAD, imali su dva puta veći rizik od reinfarkta miokarda.³⁴⁷ REACH registar uključio je 68236 pacijenata sa ili utvrđenom aterosklerotskom arterijskom bolesti (CAD, LEAD, cerebrovaskularna bolest; n=55814) ili tri ili više faktora za ateroskleroza (n=12422).³⁴⁸ Incidenca kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda, moždanog udara ili hospitalizacije zbog ateroskleroza događaja tokom 1 godine, povećana je sa brojem simptomatskih vaskularnih mesta, krećući se od 5,3 % za pacijente koji imaju samo faktore rizika, do 12,6, 21,1 i 26,3 % za pacijenta sa jednim, dva i tri simptomatska vaskularna mesta, odnosno ($P < 0,001$ za trend).¹ Za tri godne stope infarkta miokarda/ moždanog udara/ vaskularne smrti/ rehospitalizacije bile su 25,5 % za pacijente sa simptomatskom vaskularnom bolešću u jednom vaskularnom koritu naspram 40,5 % za simptomatske pacijente u multiplim vaskularnim koritima ($P < 0,001$).³⁴⁸ U ispitivanju 7783 pacijenta koji su doživeli ateroskleroza događaj, stopa prvog rekurentnog događaja za godinu dana bila je duplo veća kod pacijenata sa polivaskularnom bolešću naspram onih sa bolešću lokalizovanom u jednom koritu.³⁴⁹

4.6.3 Skrining i lečenje polivaskularne arterijske bolesti

4.6.3.1 Periferna arterijska bolest kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolesti

Skrining i lečenje karotidne arterijske bolesti, renalne arterijske bolesti i LEAD kod pacijenata sa arterijskom bolesti prikazano je ispod.

4.6.3.1.1 Karotidna arterijska bolest kod pacijenata sa bolešću koronarnih arterija

4.6.3.1.1.1 Stenoza karotidne arterije kod pacijenata koji nisu planirani za koronarni arterijski bajpas graft

Kod pacijenata sa CAD prevalenca ozbiljne karotidne stenozе raste istovremeno sa ozbiljnošću CAD i prediktor je lošije kardiovaskularne prognoze. Dalje, kompleksna morfologija karotidnog plaka, kao što je ehoulcentni plak, udružena je sa heterogenim karotidnim plakovima i klinički nestabilnom CAD. U opštem pregledu kohorti pacijenata sa CAD uključenih bez kriterijuma isključivanja,³⁵⁰ prijavljena je prosečna prevalenca karotidne stenozе od >50, >60, >70 i >80 % kod 14.5, 8.7, 5.0 i 4.5 % pacijenata. Iako je udruženost karotidne arterijske stenozе i CAD evidentna, prevalenca značajne karotidne stenozе u celoj kohorti je relativno niska. Zato je sistematski karotidni duplex skrining ograničene vrednosti.

4.6.3.1.1.2 Stenoza karotidnih arterija kod pacijenata planiranih za koronarni arterijski bajpas graft

Pitanje profilaktičke karotidne revaskularizacije kod pacijenata kojima je potreban koronarni arterijski bajpas graft (CABG), a koji takođe imaju ozbiljnu karotidnu arterijsku stenozu, postavlja se zbog većeg rizika od moždanog udara u ovoj populaciji (tabela 9).

Tabela 9. Rizik od moždanog udara udružen sa CABG

Kategorija pacijenta	Rizik od moždanog udara (%)
Bez karotidne stenozе	1.4-3.8
Unilateralna karotidna stenozа >50 %	3.0
Bilateralna karotidna stenozа >50 %	5.0
Karotidna okluzija	7.0
Prethodni moždani udar ili TIA	8.5

CABG=koronarni arterijski bajpas graft;

TIA=tranzitorni ishemijski atak.

Modifikovano iz Blacker et al.³⁵¹

4.6.3.1.1.2.1 Skrining za otkrivanje karotidne stenozе kod pacijenata podvrgnutih CABG

Prevalenca karotidne stenozе varira u literaturi kod pacijenata podvrgnutih CABG, zbog specifičnosti pacijenta, načina selekcije, DUS dijagnostičkim kriterijumima i obima stenozе. U nekoliko studija pokušano je identifikovanje kliničkih faktora rizika potrebnih za prisustvo značajne stenozе karotidnih arterija kod pacijenata podvrgnutih planiranom CABG.³⁵² Najčešći faktori rizika su starost, prethodna cerebrovaskularna bolest, ili istovremeno postojanje LEAD. Drugi faktori rizika su ženski pol, višesudovna CAD i pušenje. Ovi faktori rizika su uzeti u obzir u ESC/EACTS vodičima za

revaskularizaciju miokarda.³⁴⁶ Kriterijumi za skrining karotidne arterijske bolesti kod pacijenata podvrgnutih CABG, malo se razlikuju od preporuka od strane eksperata, zasnovanih na podacima iz studije koja je procenijavala efikasnost kliničkog skora prema DUS skenu kod pacijenata koji se podvrgavaju CABG.³⁵² Autori su identifikovali četiri nezavisna faktora rizika za karotidnu stenozu kod kandidata za CABG: starost >70 godina, šumovi na vratu, anamneza ranije cerebrovaskularne bolesti, i prisustvo kliničke ili subkliničke LEAD. U prospektivnom pregledu, izvođenjem DUS skeniranja samo kod pacijenata koji imaju najmanje jedan od ovih faktora rizika, otkriveno je 100 % onih sa karotidnom stenozom >70 % i smanjen broj nepotrebnih skeniranja za 40 %. Međutim, ovaj pristup zahteva potvrdu u Multicentričnim studijama.

Preporuke za skrining za karotidnu arterijsku stenozu kod pacijenata podvrgnutih CABG

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Kod pacijenata podvrgnutih CABG DUS skeniranje se preporučuje kod pacijenata sa istorijom cerebrovaskularne bolesti, karotidnim šumom, starosti >70 godina, višesudovnom CAD ili LEAD.	I	B	352
Skrining za karotidnu stenozu nije indikovao kod pacijenata sa nestabilnom CAD koji zahtevaju hitni CABG, a koji nemaju raniji moždani udar ili TIA u anamnezi	III	B	352

^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference

CABG=koronarni arterijski bajpas graft; CAD=koronarna arterijska bolest; DUS duplex ultrasonografija; LEAD=arterijska bolest donjih ekstremiteta;TIA=tranzitorni ishemijski atak.

4.6.3.1.1.2.2 Lečenje karotidne arterijske bolesti kod pacijenata podvrgnutih koronarnom arterijskom bajpas graftu

Nejasno je da li su očekivane prednosti od CEA u slučaju asimptomatske stenozе karotidnih arterija slične onima sa istovremenim prisustvom CAD, i ne postoji specifična randomizovana studija za pacijente sa CAD i asimptomatskom karotidnom stenozom. Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS) studija⁵³ nije otkrila interakciju između perioperativnih ishoda nakon CEA i preležanom infarktu miokarda. Analizom podgrupe ACST⁵⁴ pokazana je dugoročna korist od karotidne hirurģije koji je sličan onom na ukupnom uzorku od 830 pacijenata sa CAD. Međutim, pojava moždanog udara nakon CABG je multifaktorijalna. Kod pacijenata sa karotidnom stenozom koji su prošli CABG bez intervencije na karotidnim arterijama, samo 40 % postoperativnih moždanih udara je istostran sa karotidnom lezijom. Osim toga, samo četvrtina moždanih udara kod pacijenata sa kombinovanom karotidnom i koronarnom hirurģijom su isključivo istostrani sa stenozom karotidne arterije.³⁵³ U stvari, najčešći pojedinačni uzrok moždanog udara nakon CABG je embolizacija delovima tromba iz aortnog luka, dok atrijalna fibrilacija, mali kardijalni output i hiperkoagulabilna stanja kao rezultat povrede tkiva takođe doprinose riziku od moždanog udara. Zato prisustvo karotidne stenozе predstavlja pre mar-

ker visokog rizika od moždanog udara nakon CABG nego uzročni faktor. Samo oni pacijenti koji imaju simptomatsku karotidnu arterijsku bolest i oni sa asimptomatskom bilateralnom karotidnom stenozom ili unilateralnom karotidnom okluzijom definitivno su u većem riziku od moždanog udara tokom kardijalne hirurģije u poređenju sa pacijentima koji nemaju stenozu karotidnih arterija.^{351,354}

Zahvaljujući mnoštvu uzroka moždanog udara tokom CABG, profilaktička karotidna revaskularizacija pre koronarne hirurģije nudi parcijalno rešenje za smanjenje rizika od moždanog udara, o trošku rizika koji se odnosi na samu karotidnu revaskularizaciju, uključujući rizik od infarkta miokarda ako se karotidna hirurģija razmatra pre koronarne hirurģije kod pacijenata koji često imaju ozbiljnu CAD. Nezavisno od toga da li će pacijent biti podvrgnut profilaktičkoj karotidnoj revaskularizaciji, rizik od moždanog udara kod ovih pacijenata je veći nego u odsustvu CAD. Tridesetodnevna stopa moždanog udara/smrtni nakon kombinovane (bilo sinhronizovane ili u etapama) CABG+CEA^{353,355-363} ili CABG+CAS³⁶³⁻³⁶⁸ je >9 % u većini izveštaja (kreće se od 4.0 % do 19.2 %). Sa druge strane, nedavna studija prijavila je petogodišnju stopu smrtni/moždanog udara ili infarkta miokarda od 8 % nakon izolovanog CABG kod niskorizičnih pacijenata sa asimptomatskom karotidnom stenozom >70 %.³⁶⁹ Zato u odsustvu jasnog dokaza da je CEA ili CAS korisna kod pacijenata podvrgnutih CABG, svim pacijentima treba prići individualno, uz multidisciplinarni tim koji uključuje i neurologa. Na osnovu studija kod pacijenata sa simptomatskom karotidnom bolešću, razumno je predložiti karotidnu revaskularizaciju (videti odeljak 4.1.1.3.2) kod pacijenata planiranih za CABG koji nije urgentan, a koji su imali nedavnu (<6 meseci) TIA/moždani udar i simptomatsku karotidnu stenozu, iako ove studije nisu specifične za pacijente podvrgnute koronarnom bajpasu.

Lečenje asimptomatske karotidne stenozе treba odložiti u slučaju pojave akutnog koronarnog događaja zbog povećane stope nestabilnih karotidnih plakova udruženih sa nestabilnom CAD, sa velikim perioperativnim rizikom od moždanog udara u slučaju karotidne intervencije.³⁵⁰ Selektovani pacijenti sa asimptomatskom karotidnom stenozom visokog stepena, posebno u slučaju bilateralne stenozе, mogu imati koristi od profilaktičke karotidne revaskularizacije. Preoperativna procena takvih pacijenata treba da uključi detaljniji neurološki pregled, anamnezu sa ciljem otkrivanja neprijavljenih TIA simptoma, i CT ili MRI mozga kako bi se uočilo prisustvo nemih ipsilateralnih infarkta.

Izbor metode karotidne revaskularizacije kod pacijenata planiranih za koronarni arterijski bajpas graft.

Timaran i al. poredili su intrahospitalne ishode za pacijente kojima je rađen CAS pre CABG-a sa onim pacijentima koji su lečeni kominovanjem CEA i CABG-a između 2000. i 2004.³⁶³ Tokom ovog petogodišnjeg perioda urađeno je 27084 istovremenih karotidnih revaskularizacija i CABG. Od toga, 96.7 % pacijenata je podvrgnuto CEA-CABG, a samo 3.3 % (887 pacijenata) je imalo CAS-CABG. Pacijenti podvrgnuti CAS-CABG imali su značajno niže stope postoperativnog moždanog udara (2.4 % naspram 3.9 %; P<0.001) i sklonost ka nižim

stopama kombinacije moždanog udara i smrtnog ishoda (6.9 % naspram 8.6 %; $P=0,1$) u poređenju sa pacijentima podvrgnutih CEA-CABG, iako su intrahospitalne stope smrtnosti bile slične (5.2 % naspram 5.4 %). Nakon stratifikacije rizika, pacijenti sa CEA-CABG imali su za 65 % povećan rizik od postoperativnog moždanog udara u poređenju sa pacijentima podvrgnutim CAS-CABG (OR 1.65, 95 % CI 1.1–2.6; $P=0.02$). Međutim, nisu viđene razlike u riziku od udruženog moždanog udara i smrtnog ishoda (OR 1.26, 95 % CI 0.9–1.6; $P=$ neznačajan).

Najnovija meta-analiza o lečenju udružene koronarne i karotidne arterijske bolesti objavljena je od strane Naylor i al., 2009.g.³⁷⁰ Rezultati različitih strategija (vreme, modaliteti revaskularizacije) prikazani su u Tabeli 10. Napomena, ovi rezultati nisu stratifikovani niti prema koronarnim i neurološkim simptomima, niti prema težini koronarne i karotidne arterijske bolesti.

Pregled ovih rezultata ne pokazuje veliku prednost jedne strategije nad drugom, tako da su potrebne nove studije koje imaju veći interval poverenja. Interesantno, prisustvo stenozе karotidnih arterija može dovesti do ponovnog razmatranja tehnike hirurške koronarne revaskularizacije. Istovremeno postojanje ozbiljne karotidne bolesti kod pacijenata sa CAD ukazuje na široko rasprostranjenu aterosklerozu sa visokim rizikom za prisustvo aterotrombotičnih lezija u luku aorte, što je faktor rizika za moždani udar. Izbegavanje potpunog klemovanja aorte tokom kardiohirurgije može objasniti niže stope perioperativnog moždanog udara, kada je CABG udružen sa CEA, iako je broj pacijenata sa ovom strategijom (324) suviše mali da bi se doneli čvrsti zaključci. Slično, veći rizik od lezija aortnog luka, faktor rizika za moždani udar tokom kateterizacije, može objasniti zašto, iako naizgled manje invazivna, CAS ne daje superiornije rezultate u odnosu na CEA u ovoj situaciji. Očekivano, etapni pristupi obezbeđuju različitu miokardnu i neurološku protekciju u zavisnosti od vremena izvođenja dve intervencije. Ovo je verovatno ključno pitanje koje se tiče etapnog pristupa i neurološki i miokardijalni rizik može postati prioritetan u odnosu na kliničku prezentaciju pacijenta, kao i nivoa ozbiljnosti karotidne i koronarne arterijske bolesti.

Dve druge, nedavne meta-analize za CAS+CABG^{371,372} dale su slične rezultate. Adaptirano od Naylor i al.³⁷⁰

Napomena, u obe studije, SAPHIRE i CREST, poređenje CEA naspram CAS pokazalo je da je tridesetodnevna stopa infarkta miokarda nakon karotidne revaskularizacije bila značajno niža sa CAS naspram CEA.^{79,98} Dalje, u nedavnoj meta-analizi procenjavano je 2973 pacijenata koji su uključeni u randomizovanu studiju CAS naspram CEA, Weismann i al. su dobili stopu infarkta miokarda od 2.3 % sa CEA naspram 0.9 % sa CAS ($P=0.03$; OR 0.37).³⁷³ Međutim, iako izgleda da je CAS udružen sa manjim rizikom od periproceduralnog infarkta miokarda u poređenju sa CEA, ukupni podaci koji uključuju smrtni ishod i moždani udar, prikazani u Tabeli 10, ne favorizuju jasno jednu revaskularizacionu strategiju nad drugom. Ako se CAS izvodi pre elektivnog CABG, potreba za dvojnog antiagregacionom terapijom obično odlaže kardiohirurgiju za otprilike 5 nedelja. Takvo odlaganje CABG može izložiti pacijenta riziku od

infarkta miokarda između CAS i CABG procedura (0-1.9 %) i predstavlja veliki korak unazad ove strategije lečenja.^{364,366,368} Nedavno, nekoliko studija opisalo je rezultate sinhronih CAS+CABG, sa CAS izvođenom odmah nakon kardiohirurgije.^{367,374} Takva strategija dala je povoljniju 4.0 %, t ridesetodnevnu stopu smrtnosti ili moždanog udara.³⁷⁴ Međutim, rizik od krvarenja tokom CABG, prediktivni faktor za dugoročni mortalitet, nije intenzivno razmatran kada su upoređivana CAS sa CEA istovremeno (ili pre) CABG.

Tabela 10. Meta-analiza kumulativnih rezultata revaskularizacionih strategija, sa indikacijom za udruženim CABG i karotidnom revaskularizacijom

Strategija	Operativni mortalitet (%)	Smrt+ moždani udar/TIA (%)	Smrt+ moždani udar/TIA+MI (%)
Sinhrona CEA+CABG			
CEA pre bajpasa (n=5386)	4.5 (3.9-5.2)	8.2 (7.1-9.3)	11.5 (10.1-13.1)
CEA izveden u toku bajpasa (n=844)	4.7 (3.1-6.4)	8.1 (5.8-10.3)	9.5 (5.9-13.1)
CEA+off-pump CABG (n=324)	1.5 (0.3-2.8)	2.2 (0.7-3.7)	3.6 (1.6-5.5)
Etapni CEA-CABG			
CEA a zatim CABG (n=917)	3.9 (1.1-6.7)	6.1 (2.9-9.3)	10.2 (7.4-13.1)
CABG a zatim CEA (n=302)	2.0 (0.0-6.1)	7.3 (1.7-12.9)	5.0 (0.0-10.6)
Etapni CAS+CABG			
Etapni CAS+CABG (n=760)	5.5 (3.4-7.6)	9.1 (6.2-12.0)	9.4 (7.0-11.8)

CABG=koronarni arterijski bajpas graft; CAS=stenting karotidnih arterija; CEA= karotidna endarterektomija; MI=infarkt miokarda; TIA= tranzitorni ishemijski atak.

Detaljnije o lečenju karotidne stenozе kod pacijenata sa CAD dato je u Appendixu 5.

Preporuke za lečenje karotidne stenozе kod pacijenata podvrgnutih CABG.

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Indikacija za karotidnu revaskularizaciju treba da bude individualna posle diskusije multidisciplinarnog tima uključujući neurologa.	I	C
Ako je karotidna revaskularizacija indikovana, vreme karotidne i koronarne intervencije treba da bude odlučeno prema kliničkoj prezentaciji, stepenu hitnosti i težini karotidne bolesti i CAD.	I	C

^a Klasa preporuke; ^b Nivo dokaza.

CABG=koronarni arterijski bajpas graft; CAD= koronarna arterijska bolest.

Preporuke za revaskularizaciju karotidnih arterija kod pacijenata podvrgnutih CABG

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Kod pacijenata podvrgnutih CABG, sa anamnezom moždanog udara/TIA unazad 6 meseci i odgovarajućom karotidnom arterijskom bolesti		
Preporučuje se karotidna revaskularizacija kod karotidnih stenoza od 70 do 99 %.	I	C
Karotidnu revaskularizaciju treba razmotriti kod karotidne stenoze od 50 do 69 %, u zavisnosti od specifičnih karakteristika samog pacijenta i kliničke prezentacije.	IIb	C
Karotidna revaskularizacija se ne preporučuje kod karotidne stenoze <50 %.	III	C
Kod pacijenata podvrgnutih CABG, bez anamneze o TIA/moždanom udaru unutar 6 meseci		
Razmotriti karotidnu revaskularizaciju kod ljudi sa bilateralnom karotidnom stenozom od 70 do 99 % ili karotidnom stenozom jedne strane od 70 do 99 % i kontralateralnom okluzijom.	IIb	C
Razmotriti karotidnu revaskularizaciju kod ljudi sa 70–99% karotidne stenoze i prethodnom ipsilateralnom silent cerebralnom infarkcijom.	IIb	C

^a Klasa preporuka; ^b Nivo dokaza.

CABG=koronarni arterijski bajpas graft; TIA transitorni ishemijski atak.

4.6.3.1.2 Renalna arterijska bolest kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću

Kod pacijenata sa CAD, RAS >50 %otkrivena je u 10–20 % slučajeva, uglavnom metodom renalne angiografije rađene u istom aktu tokom koronarne kateterizacije, skoro četvrtina pacijenata je imala bilateralnu renalnu stenozu.^{13,375–380} Ove studije su saglasne da su stope i više kod pacijenata sa trosudovnom koronarnom bolešću, kao i kod pacijenata sa hipertenzijom i bubrežnom slabošću, iako upotreba kontrastnih sredstava treba da bude ograničena kod pacijenata sa bubrežnom slabošću. Druge situacije kada treba uzeti u obzir renalnu arterijsku bolest su ponavljane epizode srčanog popuštanja i/ili refraktorna angina, edem pluća, pogoršanje bubrežne funkcije nakon uvođenja u terapiju ACE inhibitora ili antagonista angiotenzin receptora.

Kod pacijenata sa CAD kod kojih se sumnja na renalnu arterijsku bolest, kao i kod svih drugih pacijenata, treba uraditi najpre DUS, kao neinvazivni metod vizuelizacije prvog izbora (videti odeljak 4.4.3),^{171,172} čak i u slučajevima planirane koronarne kateterizacije, u cilju ograničenja upotrebe jonizujućih kontrastnih sredstava i zračenja, kao i zbog troškova. Dok su CTA i MRA obično metode vizuelizacije drugog izbora, u slučaju planirane koronarne angiografije pri sumnji na postojanje renalne arterijske bolesti nakon DUS-a (ili vizuelizacije slabijeg kvaliteta), u odsustvu bubrežne slabosti, renalna angiografija se može razmotriti.

Iako istovremeno prisustvo značajne renalne arterijske bolesti kod pacijenata sa CAD nije zanemarljivo, sistematski skrining za RAS se ne čini razumnim jer je le-

čenje ovih pacijenata slabodelotvorno. Izvođenje sistematke renalne angioplastike izazvano je nedavno rezultatima ASTRAL studije (videti odeljak 4.4.5.2) i nema specifičnih podataka o pacijentima koji takođe imaju i CAD. Slično, prisustvo renalne arterijske bolesti ne utiče na lečenje pacijenata sa CAD, sa izuzetkom bubrežne slabosti nastale nakon upotreba ACE inhibitora ili antagonista angiotenzin II receptora. Još uvek su indikacije za skrining renalne arterijske bolesti kod pacijenata sa CAD, iste kao i za sve druge pacijente.

Skrining za RAS kod pacijenata planiranih za koronarnu angiografiju

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
U slučaju kliničke sumnje na renalnu arterijsku bolest kod pacijenata planiranih za koronarnu angiografiju, prvo treba uzeti u obzir DUS.	IIa	C
Renalnu angiografiju udruženu sa koronarnom kateterizacijom treba uzeti u obzir samu u slučaju perzistentne sumnje nakon DUS.	IIb	C

^aKlasa preporuka; ^b Nivo dokaza; DUS= duplex ultrazvuk; RAS= renalna arterijska stenoz

4.6.3.1.3 Arterijska bolest donjih ekstremiteta kod pacijenata sa koronarnom bolešću

Istovremeno prisustvo LEAD kod pacijenata sa CAD udruženo je sa lošijom prognozom. U REACH registru¹ jednogodišnja stopa kardiovaskularne smrtnosti/infarkta miokarda/moždanog udara/hospitalizacije zbog drugih aterotrombotskih događaja, bila je 13.0 % za pacijente koji imaju samo CAD i 23.1 % za pacijente koji imaju i LEAD i CAD. LEAD je često neprepoznata u CAD, jer su pacijenti u velikoj meri asimptomatski; kod pacijenata sa limitirajućom anginom, neuspeh u prepoznavanju stanja, može biti zato što ovi pacijenti vežbaju do stepena nedovoljnog da izazove intermitentnu klaudikaciju. Zbog toga, sistematični pristup sa merenjem brahijalnog indeksa može voditi boljoj identifikaciji LEAD kod pacijenata sa CAD.

U cross-sectional studiji, rađenoj u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, merenje brahijalnog indeksa otkrilo je LEAD kod 26.6 % od 1340 pacijenata sa CAD, a koji su bez druge poznate lokalizacije aterotrombotske bolesti.³⁸¹ Prevalenca LEAD bila je značajno povećana kod pacijenata sa dijabetesom. Slični rezultati prijavljeni su u The Peripheral Arterial Disease Awareness, Risk, and Treatment: New Resources for Survival (PARTNERS) studiji.³⁸²

U različitim studijama prevalenca brahijalnog indeksa <0.90 procenjuje se kod 25–40% pacijenata hospitalizovanih zbog CAD^{383–385}, dok manje od 10 % bude otkriveno kliničkim pregledom.^{386–388} Kod pacijenata sa CAD faktori koji mogu da ukažu na LEAD su starost, intermitentne klaudikacije, atipični bol u nozi, pušenje, dijabetes, nekontrolisana arterijska hipertenzija i povišen LDL holesterol.

Prisustvo LEAD u bilo kom stadijumu CAD udruženo je sa ozbiljnijom i lošijom prognozom. Kod 234 konsektivnih pacijenata kojima je rađena koronarna angiografija, Brevetti i saradnici otkrili su veće stope višesudovne koronarne bolesti kod pacijenata sa LEAD (60 %

naspram 20 %, $P < 0,01$) koje su bile udružene sa većim koncentracijama C-reaktivnog proteina.³⁸⁹ U The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) studiji intrahospitalni mortalitet pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom i kardiogenim šokom bio je značajno veći kod osoba sa LEAD. Šestomesečna stopa glavnih kardiovaskularnih događaja bila je 14.6 % kod pacijenata sa LEAD naspram 7.2 % kod pacijenata bez LEAD.³⁹⁰ U Monitoring od Trends and Determinants in Cardiovascular Disease (MONICA) studiji stope mortaliteta u akutnom koronarnom sindromu bile su 18.8 % i 13.1 % kod pacijenata sa LEAD naspram pacijenata bez LEAD.³⁹¹

Prisustvo LEAD povezano je sa lošijom prognozom, ne samo kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom već i kod onih pacijenata sa hroničnom stabilnom anginom, kao što je pokazano u The Coronary Artery Surgery studiji (CASS), gde je mortalitet veći za 25 % kod pacijenata sa PAD u poređenju sa onim bez, tokom praćenja u periodu od 10 i više godina.³⁸⁶

Nakon perkutane koronarne angiografije (PCI) pacijenti sa LEAD imaju lošiju prognozu. U meta-analizi od osam studija, HRs mortaliteta za 30 dana, šest meseci i godinu dana bili su 1.67, 1.76 i 1.47 (1.08-1.96) za pacijente sa udruženom LEAD.³⁹² Slično, prognoze pacijenata sa CAD nakon CABG bile su lošije kod onih sa prisutnom kliničkom ili subkliničkom LEAD.^{393,394}

U zaključku, pacijenti sa CAD udruženom sa LEAD su u dva puta većem riziku od onih sa samo CAD. Međutim, nije jasno da li se lečenje pacijenata sa CAD treba razlikovati u slučaju udružene LEAD, zato što ne postoje specifične studije. Za sada, istovremeno prisustvo LEAD i CAD zahteva veću opreznost, sa strogom kontrolom faktora rizika i preventivnim lečenjem. Treba razmotriti snižavanje ciljne vrednosti LDL holesterola sa 2.6 mmol/L na 1.8 mmol/L. Zahvaljujući upotrebi antiagregacione terapije kod pacijenata sa stabilnom CAD, nađena je veća korist klopidogetela naspram aspirina kod pacijenata sa LEAD, zato treba razmotriti klopidogetel pre nego aspirin za dugoročno lečenje.³⁸ U post-hok analizi The Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischaemic Stabilization, Management and Avoidance (CHARISMA) studiji okrivena je prednost kombinovane terapije aspirinom i klopidogetelom kod pacijenata sa LEAD.⁴⁰ Zbog prirode post-hok analize, prednost takvog pristupa zahteva potvrdu.

U slučaju teške LEAD kod CAD pacijenata kojima je rađen CABG, treba što je više moguće ograničiti upotrebu venskog bajpasa, jer može doći do problema sa zarastanjem na donjim ekstremitetima, i zato što venski materijal treba sačuvati za potencijalne venske bajpase za nogu in situ.

4.6.3.2 Skrining i lečenje koronarne arterijske bolesti kod pacijenata sa perifernom arterijskom bolesti

Lečenje CAD kod pacijenata koji se prezentuju sa karotidnom bolešću i LEAD prikazano je ispod.

4.6.3.2.1 Skrining i lečenje koronarne arterijske bolesti kod pacijenata koji se prezentuju karotidnom arterijskom bolesti

Nekoliko studija sistematično je koristilo koronarnu angiografiju u cilju definisanja učestalosti asimptomatske

CAD kod pacijenata sa karotidnom bolesti. U orijentacionoj studiji rađenoj pre 20 godina hemodinamski značajna CAD nađena je kod 40 % od 200 pacijenata, dok samo 6 % nije imalo koronarnu bolest angiografski.³⁹⁸ U nedavnom prospektivnom ispitivanju 390 pacijenata podvrgnutih elektivnoj CAS, sistematska koronarna angiografija pokazala je prisustvo jednosudovne, dvosudovne i trosudovne bolesti i left main stenoze kod 17, 15, 22 i 7 % pacijenata. Samo 39 % pacijenata sa značajnom stenozom koronarnih arterija imalo je srčane simptome.³⁹⁹

Preporuke za lečenje pacijenata sa LEAD i udruženom CAD

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Kod pacijenata sa nestabilnom CAD vakularnu hirurgiju treba odložiti i prvo lečiti CAD, osim kada se vaskularna hirurgija ne može odložiti zbog životno ugrožavajućeg ili stanja koje ugrožava ekstremitet.	I	C	-
Izbor između CABG i PCI treba da bude individualan, uzimajući u obzir kliničku prezentaciju CAD i LEAD, kao i komorbiditete.	I	C	-
U slučaju prisustva LEAD kod pacijenata sa stabilnom CAD, treba kao dugoročnu antiagregacionu terapiju razmotriti klopidogetel kao alternativu aspirinu.	Ila	B	38
Kod pacijenata sa CAD treba razmotriti merenje brahijalnog indeksa za skrining LEAD.	Ila	C	-
Treba razmotriti profilaktičku revaskularizaciju miokarda pre visokorizične vaskularne hirurgije kod stabilnih pacijenata ako imaju perzistentne znakove ekstenzivne ishemije ili imaju visok kardijalni rizik.	Ilb	B	47, 395-397

^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference

ABI=brahijalni indeks; CABG=koronarni arterijski bajpas graft; CAD=koronarna arterijska bolest; LEAD=arterijska bolest donjih ekstremiteta; PCI=perkutana koronarna intervencija.

Jedina studija koja uključuje lečenje pacijenata podvrgnutih CEA randomizovala je 426 pacijenata bez istorije koronarne bolesti i sa normalnim ultrazvukom srca i elektrokardiografijom u dve grupe. Naime, u jednoj grupi je rađena sistematična koronarna angiografija i (ukoliko je potrebno) revaskularizacija, a u drugoj grupi nije.⁴⁰⁰ Među pacijentima kojima je rađena koronarna angiografija nije bilo postoperativnih miokardnih ishemijskih događaja, dok je u grupi u kojoj nije rađena angiografija zabeleženo 9 takvih događaja ($P=0.01$).

U zaključku, pacijenti sa karotidnom stenozom imaju visoku prevalencu CAD, čak i u odsustvu kardijalnih simptoma, i u riziku su od kardiovaskularnih događaja. Dok se CEA smatra procedurom umerenog rizika, kardijalni rizik udružen sa karotidnom revaskularizacijom

može biti niži sa stentiranjem nego sa endarterektomijom.^{79,98} Uz poštovanje prema skrinigu sa koronarnom angiografijom i ako je potrebno koronarnom revaskularizacijom pre vaskularne hirurgije, rezultati četiri dostupne, randomizovane studije^{395-397,400} (nijedna od njih nije velikih razmera), doveli su do sukobljavajućih rezultata i za sada se ne mogu dati čvrste preporuke za pacijente koji prolaze karotidnu revaskularizaciju.

4.6.3.2.2 Skrinig i lečenje koronarne arterijske bolesti kod pacijenata koji se prezentuju sa arterijskom bolešću donjih ekstremiteta

4.6.3.2.2.1 Pacijenti sa arterijskom bolešću donjih ekstremiteta podvrgnuti hirurgiji

O ovoj temi, opširno je pisano u ESC vodičima za procenu preoperativnog kardijalnog rizika i perioperativno kardijalno lečenje u nekardijalnoj hirurgiji.⁴⁷ Ukratko, ciljevi preoperativnog skrininga su osiguranje od nepovoljnih kardijalnih događaja tokom perioperativnog perioda i identifikacija pacijenata sa PAD sa slabom kratkoročnom prognozom kod kojih lečenje i modifikacija faktora rizika može poboljšati ishod.

Kod pacijenata sa LEAD skrining nudi mogućnost pravovremenog započinjanja medikamentne terapije u cilju sekundarne prevencije aterosklerotske bolesti; ovo poboljšava direktno i postoperativni ishod i dugoročno preživljavanje. Faktori koje je potrebno razmotriti kod pacijenata sa LEAD za skrining uključuju:

(i) urgentnu hirurgiju: tokom procedure treba nastaviti sa hroničnom kardiovaskularnom terapijom i pacijente treba razmotriti za hirurgiju bez odlaganja;

(ii) nestabilna kardijalna stanja: preporučuje se odlaganje procedura i lečenja pomenutih kardiovaskularnih bolesti;

(iii) da li su potrebni kardiovaskularni medikamenti za sekundarnu prevenciju (beta blokatori, statini, ACE inhibitori, aspirin);

(iv) da li je opravdano aktivno praćenje prisustva i stepena CAD;

(v) kako će rezultati aktivnog praćenja izmeniti perioperativno lečenje.

Prvi korak je utvrđivanje nestabilnih kardijalnih stanja (akutni koronarni sindrom, aritmije, dekompenzovana srčana insuficijencija, ozbiljna valvularna bolest) koja zahtevaju hitno lečenje. Pacijenti sa LEAD imaju visok rizik za CAD: u studiji sa preko 1000 pacijenata, samo je 8 % imalo normalan angiogram.⁴⁰¹ Zato se preporučuje sekundarna prevencija aterosklerotskih komplikacija pre visokorizičnih operacija koja uključuje male doze beta blokatora, statine i aspirin. Kod pacijenata sa smanjenom funkcijom leve komore, preporučeni su ACE inhibitori, prema ESC vodičima.⁴⁷ Sveukupno, drugi korak je procena stepena operativnog rizika. Međutim, periferna vaskularna hirurgija je klasifikovana kao visokorizična hirurgija. Treći korak je procena funkcionalnog kapaciteta. Ukoliko pacijent može da postigne 4 ili više metaboličkih ekvivalenata bez pojave simptoma, onda je prihvatljivo nastaviti sa hirurgijom. Pacijenti koji imaju funkcionalni kapacitet manji od 4 metabolička ekvivalenta su u visokom riziku. Metabolički ekvivalent ma-

nji od 4 pretstavlja nesposobnost penjanja stepenicama na dva sprata ili trčanja kratke deonice. Očigledno, kod pacijenata sa arterijskom insuficijencijom donjih ekstremiteta ovo nije moguće uvek proceniti. Kod pacijenata sa malim funkcionalnim kapacitetom treba razmotriti kardijalni rizik od procedure (tabela 11).

Tabela 11. Stratifikacija kardijalnog rizika za nekardijalne hirurške procedure

Visok (prijavljeni kardijalni rizik često veći od 5 %)
Hirurgija aorte i druge velike vaskularne operacije
Periferna vaskularna hirurgija
Srednji (prijavljen kardijalni rizik 1–5 %)
Intraperitonealna i intratorakalna hirurgija
Karotidna endarterektomija
Hirurgija glave i vrata
Ortopetska hirurgija
Hirurgija prostate
Nizak (prijavljeni kardijalni rizik manji od 1 %)
Endoskopske procedure
Površne procedure
Operacija katarakte
Operacija dojki
Ambulantna hirurgija

Iz Poldermans i saradnika sa dozvolom⁴⁷

Tri randomizovane studije koje su uključile pacijente sa LEAD razmatraju ulogu profilaktičke koronarne revaskularizacije kod stabilnih pacijenata planiranih za vaskularnu hirurgiju. The Coronary Artery Revascularization Prophylaxis (CARP) studija bila je prva koje je poređila optimalnu medikamentnu terapiju sa revaskularizacijom (bilo CABG ili PCI) kod pacijenata sa stabilnom ishemijskom bolešću srca, a pre velike vaskularne operacije.³⁹⁶ Od pregledanih 5859 pacijenata randomizovano je 510. Pacijenti su uključeni na osnovu kombinacije kardiovaskularnih faktora rizika i detekcije ishemije neinvazivnim tehnikama. Nije bilo razlike u mortalitetu kao primarnom cilju za 2.7 godina nakon randomizacije: 22 % u revaskularizovanoj grupi naspram 23 % u grupi koja nije podvrgnuta intervenciji. Kao dodatak, nije nađena razlika u stopama perioperativnog infarkta miokarda (12 naspram 14 %). Zbog ograničenja, mali broj pregledanih pacijenata je randomizovan i pacijenti sa left mainom su isključeni randomizacijom.

DESREASE-V je bila pilot studija koje je prijavila preciznu skrining metodologiju i savremenije perioperativno medikamentno lečenje.³⁹⁷ Visokorizični pacijenti za hirurgiju su na osnovu dobutamin stres ehokardiografskog ili nuklearnog stres testa, a u zavisnosti od prisustva prostrane ishemije na testu, randomizovani za revaskularizaciju ili ne. Započeta je terapija beta blokatorima i nastavljeno davanje aspirina tokom hirurgije svim pacijentima. Svi pacijenti (n=101) su prethodno imali infarkt miokarda, 51 % je imalo anginu, a 47 % kongestivnu srčanu slabost. Trosudovna koronarna bolest i left main (bolest glavnog stabla) bili su prisutni kod 75 % slučajeva, a 43 % je imalo ejakcionu grakciju 35 % i manju. Obe grupe su pokazale veoma visoku stopu tridesetodnevnog smrtnog ishoda ili infarkta miokarda (43 % u revaskularizacionoj grupi naspram 33 % kod nere-

vaskularizacije grupe, $p=ns$) i jednogodišnjeg (44 % naspram 43 %). Činjenica je da su svi bolesnici koji su randomizovani za revaskularizaciju i revaskularizovani mogu da imaju povećan rizik od revaskularizacije ukoliko postoji koronarna anatomija koja je nepristupačna za PCI, pa i za CABG.

Treća studija je uključila 208 konsekutivnih pacijenata sa umerenim do visokim operativnim rizikom, planiranih za elektivno hirurško lečenje osnovnog vaskularnog oboljenja. Pacijenti su randomizovani na one kojima je obavezno rađena preoperativna koronarna angiografija i ako je potrebno, revaskularizacija ili selektivna strategija, gde je angiografija rađena samo ukoliko je indikovana na osnovu rezultata neinvazivnih testova.³⁹⁵ Stopa revaskularizacija bile su 58 %, odnosno 40 % ($P=0,01$). Stopa intrahospitalnih glavnih, nepovoljnih kardiovaskularnih događaja, nije se razlikovala između dve grupe, ali u glavnom praćenju od 58 meseci pacijenti sa sistematskom strategijom preoperativne koronarne angiografije imali su statistički značajan benefit u smislu oslobađanja od glavnih kardiovaskularnih događaja, kao i preživljavanja.

Pacijente sa LEAD, planirane za umereno rizičnu operaciju, treba razmotriti za hirurgiju bez dodatnog testiranja za CAD. Kod pacijenata planiranih za visokorizičnu operaciju treba proceniti broj faktora rizika: angina pectoris, infarkt miokarda, moždani udar, renalna disfunkcija (kreatinin >177 $\mu\text{mol/L}$; 2 mg/dL), srčana slabost i dijabetes melitus. Kod pacijenata sa tri ili više faktora rizika preporučeno je dodatno kardijalno testiranje na prisustvo i stepen CAD, ukoliko će to promeniti način lečenja. U izabranim slučajevima takođe se može razmotriti dodatno kardijalno testiranje kako bi se odredio u potpunosti terapijski pristup.

Ako kardijalni stres test ne pokaže ili pokaže umernu stresom indukovanu miokardnu ishemiju, dodatni invazivni testovi se ne preporučuju. S druge strane, svi pacijenti treba pre operacije da dobiju statine, male doze beta blokatora i aspirin; a oni sa sistolnom disfunkcijom i ACE inhibitore. Pacijenti sa ekstenzivnom, stresom indukovanom ishemijom miokarda, predstavljaju veoma tešku grupu. Optimalna medikamentna terapija koja uključuje beta blokatore i statine ne obezbeđuje dovoljnu kardioprotekciju. Međutim, preoperativna profilaktička koronarna revaskularizacija generalno nije udružena sa boljim perioperativnim ishodom kod ovih pacijenata. Ovim pacijentima treba pristupiti individualno, s obzirom na veoma veliki rizik od planirane hirurške procedure i mogućim štetnim posledicama zbog neizvođenja iste (npr. rizik od rupture kod pacijenata sa aneurizmom abdominalne aorte). Ukoliko se nakon multidisciplinarnih konsultacija odluči da se izvrši preoperativna revaskularizacija, treba to uraditi tako da se vaskularna hirurška procedura odloži 14 i više dana nakon balon angioplastike, 3 meseca posle stavljanja bare-metal stenta i 12 meseci nakon stavljanja stenta sa lekom.⁴⁷

U zaključku, kod pacijenata sa LEAD perioperativne vaskularne komplikacije su uobičajene i rezultuju značajnim morbiditetom koji prati nekardijalnu hirurgiju. Svi pacijenti zahtevaju preoperativni skrining radi identifikacije i smanjenja trenutnog i budućeg rizika, sa pa-

žljivim fokusiranjem na poznatu CAD ili rizike za CAD i funkcionalni kapacitet. ESC vodiči iz 2009.⁴⁷ su jasni da neinvazivno i invazivno testiranje treba ograničiti na okolnosti gde rezultati jasno utiču na lečenje ili gde je testiranje inače indikovano. Beta blokatore, statine i aspirin treba nastaviti kod pacijenata koji su već na terapiji i treba započeti kod pacijenata sa PAD koji imaju umeren do visok operativni rizik.

4.6.3.2.2.2 Pacijenti sa arterijskom bolešću donjih ekstremiteta koji nisu za hiruršku intervenciju

Pored specifične situacije u kojoj će pacijenti sa LEAD biti podvrgnuti vaskularnoj hirurgiji, cilj skrininga za CAD je identifikacija pacijenata sa LEAD sa slabom dugoročnom prognozom, kod kojih lečenje i modifikacija faktora rizika može poboljšati ishod. Istovremeno, postojanje značajnih vaskularnih lezija na različitim mestima odlika je ateroskleroze, sistemске bolesti koja može zahvatiti praktično bilo koju arteriju.^{384,402-404} Važnost brze dijagnostike i lečenja CAD ponovo je naglašavana. Polovina pacijenata sa LEAD umire zbog kardiovaskularnih komplikacija, i to unutar godinu dana od postavljanja dijagnoze; stopa kardiovaskularnog mortaliteta je 3.7 puta veća nego kod pacijenata koji nemaju LEAD.⁴⁰⁵ Trećina pacijenata sa PAD ima značajne CAD lezije. Od značaja je da je asimptomatska CAD obično nezavisno udružena sa tradicionalnim faktorima rizika i takođe sa ozbiljnošću i stepenom ne-hirurške LEAD.

Ostaje pitanje da li takva identifikacija može popraviti klinički ishod kod pacijenata koji su već u programima sekundarne prevencije. Ono što je važno, pacijenti sa stabilnom aterosklerozom a bez prethodnih ishemijskih događaja imaju više događaja ako imaju arterijsku bolest na više mesta (406), ali to ne znači da profilaktička koronarna revaskularizacija kod ovih pacijenata poboljšava prognozu.

Skrining asimptomatske CAD kod pacijenata sa LEAD bio bi zanimljiv ako vodi različitim lečenju od onog predloženog za pacijente sa LEAD, a bez CAD. Asimptomatska CAD kod pacijenata sa LEAD je po definiciji stabilna, situacija u kojoj je koronarna revaskularizacija kontroverzna, s obzirom na negativne rezultate Clinical Outcomes Utilization Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) studije,⁴⁰⁷ koja nije uspela da pokaže superiornost koronarne revaskularizacije nad optimalnom medikamentnom terapijom. Međutim, ova studija je isključila situacije u kojima je revaskularizacija neophodna, posebno kod pacijenata sa malom ejakcionom frakcijom i one sa stenozom glavnog stabla >50 %. Ove situacije nisu retke kod pacijenata sa ozbiljnom i rasprostranjenom LEAD, koja je često udružena sa polivaskularnom arterijskom bolešću. U odsustvu bilo koje specifične studije za pacijente sa LEAD skrining i lečenje koronarne arterijske bolesti (CAD) treba razmotriti nakon multidisciplinarnе diskusije za svaki slučaj individualno.

5. Nedostaci dokaza Za mnoge aspekte lečenja PAD još uvek su potrebni čvrsti dokazi. U brojnim situacijama nedostaju adekvatne studije i ponekad je lečenje PADS izvedeno iz podataka koji se odnose na CAD. Na polju interventne terapije brze promene u dostupnim terapijskim tehnikama stvorile su situaciju u kojoj klinička prak-

sa teži da prati tehnička dostignuća, a bez dokaza iz randomizovanih studija. Takođe, randomizovane studije često daju protivne rezultate zbog tehničkog razvoja i porasta iskustva učesnika. Nadalje, PAD mogu zahvatiti različita vaskularna korita, stvarajući veliki broj kliničkih scenarija koja je teško sistematično ispitati. Svi ovi aspekti doprinose širokom spektru nedostataka dokaza, od kojih su najznačajniji navedeni ispod.

Karotidna arterijska bolest

(i) Korist od statina kod pacijenata sa simptomatskom stenozom karotida izvedena je iz analize podgrupe SPARCL studije; ciljne vrednosti LDL holesterola nisu jasno definisane. Čak je manje podataka dostupno o korisnosti statina kod pacijenata sa asimptomatskom stenozom karotida.

(ii) Benefit druge preventivne terapije, npr. antiagregacionih lekova i ACE inhibitora, nije dobro procenjena kod karotidne bolesti, posebno u slučaju postojanja karotidnog plaka sa neznajnom stenozom, što je i najčešća situacija.

(iii) Benefit karotidne endarterektomije kod asimptomatskih pacijenata dokazana je u randomizovanim, kontrolisanim studijama izvedenim pre moderne ere kardiovaskularne prevencije, kada medikamentna terapija skoro da i nije postojala i u kojima su pacijenti sa preko 80 godina starosti bili isključeni; zato i karotidna endarterektomija i stentiranje treba da budu procenjeni naspram trenutne optimalne medikamentne terapije kod asimptomatske karotidne stenoze, sa posebnim fokusom na starije pacijente.

(iv) Efikasnost EPDs (uređaji za protekciju od embolije) tokom stentiranja karotidnih arterija (CAS) nije proučavana u adekvatnim i moćnim randomizovanim studijama i dostupni dokazi su konflikti.

(v) Optimalno trajanje dvojne antiagregacione terapije nakon CAS-a nije dovoljno ustanovljeno.

Vertebralna arterijska bolest

(i) Skoro da nema dostupnih podataka o benefitu revaskularizacije kod simptomatske stenoze vertebralnih arterija, kao ni o poređenju hirurške i endovaskularne revaskularizacije.

Arterijska bolest gornjih ekstremiteta

(i) Skoro da nema dostupnih podataka o kliničkom benefitu revaskularizacije kod simptomatske stenoze/okluzije arterije subklavije, kao ni o poređenju hirurške i endovaskularne revaskularizacije.

(ii) Malo je poznat prirodni tok arterijske bolesti gornjih ekstremiteta.

Mezenterična arterijska bolest

(i) Nisu dostupni podaci o poređenju hirurške i endovaskularne revaskularizacije kod simptomatske bolesti mezenterične arterije.

(ii) Nisu dostupni podaci o potencijalnom benefitu revaskularizacije kod asimptomatske bolesti mezente-

ričnih arterija koja obuhvata dva ili više glavna visceralna krvna suda.

Renalna arterijska bolest

(i) Još uvek su potrebne velike studije da razjasne potencijalni benefit od stentiranja renalnih arterija kod pacijenata sa različitom prezentacijom renalne arterijske bolesti.

(ii) Još uvek nije definisano odgovarajuće lečenje instent restenoza renalne arterije, iako je nekoliko studija u toku.

Arterijska bolest donjih ekstremiteta

(i) Benefit statina kod pacijenata sa LEAD izvedena je uglavnom iz malih studija ili analizom podgrupa velikih randomizovanih studija fokusiranih na pacijente sa CAD; zato ciljne vrednosti LDL holesterola kod pacijenata sa LEAD nisu jasno definisane.

(ii) Nedostaju podaci o benefitu kombinovanja kontrolisanog treninga i medikamentne terapije.

(iii) Podaci o potencijalnom benefitu endovaskularne revaskularizacije nad kontrolisanim treningom za intermitentne klaudikacije su ograničeni.

(iv) Potrebno je proceniti ulogu primarnog naspram specifičnog stentiranja kod aortoilijske bolesti.

(v) Potrebno je ispitati ulogu primarnog stentiranja kod TASC II lezije C na površnoj femoralnoj arteriji, potencijalni benefit pokrivenih stentova kod okluzije površne femoralne arterije i optimalni tretman instent restenoza.

(vi) Treba utvrditi ulogu stentova i balona sa lekom kod površne femoralne arterije i potkolenih intervencija.

(vii) Potrebno je utvrditi optimalan tretman za stenozu poplitealne arterije.

(viii) Uloga samoekspandirajućih stentova za potkolenih intervencije je nejasna.

(ix) Potrebna je dalja procena benefita i/ili neželjenih efekata beta blokatora kod kritične ishemije donjih ekstremiteta (CLI).

(x) Potrebno je dalje ispitivanje optimalnog trajanja dvojne antiagregacione terapije nakon stentiranja LEAD, kao i potencijalnog benefita dugoročne dvojne antiagregacione terapije kod pacijenata sa uznapredovalom CLI.

(xi) Uloga genske ili terapije stem ćelijama zahteva dalje studije.

Polivaskularna bolest

(i) Potreba za profilaktičkom revaskularizacijom karotida kod pacijenata sa asimptomatskom karotidnom stenozom planiranih za CABG još uvek je nejasna.

(ii) Odgovarajući tajming CABG udruženog sa karotidnom revaskularizacijom (sinhroni ili stepenovan) još uvek je nejasan.

(iii) Ako buduće studije potvrde benefit karotidne revaskularizacije kod pacijenata predviđenih za CABG, treba odrediti optimalan metod lečenja (CAS naspram CEA).

References

1. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R Sr, Ohman EM, Rothner J, Liao CS, Hirsch AT, Mas JL, Ikeda Y, Pencina MJ, Goto S. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007;297:1197-1206.
2. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, Browner D. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992;326:381-386.
3. Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, Rolandsson O, Andersson B, Persson E, Wahlberg E. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J Vasc Surg* 2007;45:1185-1191.
4. Kroger K, Stang A, Kondratieva J, Moebus S, Beck E, Schmermund A, Mohlenkamp S, Dragano N, Siegrist J, Jockel KH, Erbel R. Prevalence of peripheral arterial disease—results of the Heinz Nixdorf recall study. *Eur J Epidemiol* 2006;21:279-285.
5. Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *J Am Geriatr Soc* 1985;33:13-18.
6. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007;45:S5-S67.
7. Ingolfsson IO, Sigurdsson G, Sigvaldason H, Thorgeirsson G, Sigfusson N. A marked decline in the prevalence and incidence of intermittent claudication in Icelandic men 1968-1986: a strong relationship to smoking and serum cholesterol—the Reykjavik Study. *J Clin Epidemiol* 1994;47:1237-1243.
8. Murabito JM, Evans JC, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, Kannel WB. Temporal trends in the incidence of intermittent claudication from 1950 to 1999. *Am J Epidemiol* 2005;162:430-437.
9. Bots ML, Breslau PJ, Briet E, de Bruyn AM, van Vliet HH, van den Ouweland FA, de Jong PT, Hofman A, Grobbee DE. Cardiovascular determinants of carotid artery disease. The Rotterdam Elderly Study. *Hypertension* 1992;19:717-720.
10. Mathiesen EB, Joakimsen O, Bonna KH. Prevalence of and risk factors associated with carotid artery stenosis: the Tromso Study. *Cerebrovasc Dis* 2001;12:44-51.
11. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK Jr, Bommer W, Price TR, Gardin JM, Savage PJ. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke* 1992;23:1752-1760.
12. Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, Cherr GS, Jackson SA, Appel RG, Burke GL, Dean RH. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study. *J Vasc Surg* 2002;36:443-451.
13. de Mast Q, Beutler JJ. The prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in risk groups: a systematic literature review. *J Hypertens* 2009;27:1333-1340.
14. Valentine RJ, Martin JD, Myers SI, Rossi MB, Clagett GP. Asymptomatic celiac and superior mesenteric artery stenoses are more prevalent among patients with unsuspected renal artery stenoses. *J Vasc Surg* 1991;14:195-199.
15. Shadman R, Criqui MH, Bundens WP, Fronek A, Denenberg JO, Gamst AC, McDermott MM. Subclavian artery stenosis: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:618-623.
16. Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, Macintyre CC, Cawood EH, Prescott RJ, Ruckley CV. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol* 1992;135:331-340.
17. Criqui MH. Peripheral arterial disease—epidemiological aspects. *Vasc Med* 2001; 6 :3-7.
18. Stoffers HE, Rinkens PE, Kester AD, Kaiser V, Knottnerus JA. The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease. *Int J Epidemiol* 1996;25:282-290.
19. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:185-192.
20. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001;285:2481-2485.
21. Chrysoschou C, Kalra PA. Epidemiology and natural history of atherosclerotic renovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2009;52:184-195.
22. English JA, Carell ES, Guidara SA, Tripp HF. Angiographic prevalence and clinical predictors of left subclavian stenosis in patients undergoing diagnostic cardiac catheterization. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;54:8-11.
23. Pickett CA, Jackson JL, Hemann BA, Atwood JE. Carotid bruits as a prognostic indicator of cardiovascular death and myocardial infarction: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:1587-1594.
24. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyorala K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Scholte op Reimer W, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007;28:2375-2414.
25. Reiner Z, Catapano A, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Perrone Filardi P, Riccardi G, Storey RF, Wood D. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
26. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, Sandercock PA, Fox KA, Lowe GD, Murray GD. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:841-848.
27. Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, Allison MA, Blumenthal RS, Aboyans V, Ix JH, Burke GL, Liu K, Shea S. The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1506-1512.
28. Ruehm SG, Goyen M, Barkhausen J, Kroger K, Bosk S, Ladd ME, Debatin JF. Rapid magnetic resonance angiography for detection of atherosclerosis. *Lancet* 2001;357:1086-1091.
29. Goyen M, Quick HH, Debatin JF, Ladd ME, Barkhausen J, Herborn CU, Bosk S, Kuehl H, Schleputz M, Ruehm SG. Whole-body three-dimensional MR angiography with a rolling table platform: initial clinical experience. *Radiology* 2002;224: 270-277.
30. Gohde SC, Goyen M, Forsting M, Debatin JF. [Prevention without radiation—a strategy for comprehensive early detection using magnetic resonance tomography]. *Radiologe* 2002;42:622-629.
31. Fenchel M, Scheule AM, Stauder NI, Kramer U, Tomaschko K, Nagele T, Bretschneider C, Schlemmer HP, Claussen CD, Miller S. Atherosclerotic disease: whole-body cardiovascular imaging with MR system with 32 receiver channels and total-body surface coil technology—initial clinical results. *Radiology* 2006;238:280-291.
32. Fowler B, Jamrozik K, Norman P, Allen Y. Prevalence of peripheral arterial disease: persistence of excess risk in former smokers. *Aust N Z J Public Health* 2002;26:219-224.
33. Smith FB, Lowe GD, Lee AJ, Rumley A, Leng GC, Fowkes FG. Smoking, hemorheologic factors, and progression of peripheral arterial disease in patients with claudication. *J Vasc Surg* 1998;28:129-135.
34. Steinberg MB, Greenhaus S, Schmelzer AC, Bover MT, Foulds J, Hoover DR, Carson JL. Triple-combination pharmacotherapy for medically ill smokers: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:447-454.
35. Aboyans V, Thomas D, Lacroix P. The cardiologist and smoking cessation. *Curr Opin Cardiol* 2010;25:469-477.
36. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-2016.

37. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncagli-
oni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary pre-
vention of vascular disease: collabora- tive meta-analysis of in-
dividual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-1860.
38. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in pa-
tients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering
Committee. *Lancet* 1996;348: 1329-1339.
39. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub
P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM,
Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot
G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM,
Fabry-Ribaud L, Booth J, Topol EJ; CHARISMA Investigators. Clopi-
dogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of athero-
thrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354: 1706-1717.
40. Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG, Topol EJ, Creager MA. Patients
with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Eur Heart
J* 2009;30:192-201.
41. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Ger-
mano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkie-
wicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier
HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V,
Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems J, Kris-
tensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widim-
sky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambro-
sioni E, Lindholm LH, Manolis A, Nilsson PM, Redon J,
Struijker-Boudier HA, Viigimaa M, Adamopoulos S, Bertomeu V,
Clement D, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ,
O'Brien E, Ponikowski P, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P,
Waerber B, Williams B, The task force for the management of
arterial hypertension of the European Society of Hypertension,
The task force for the management of arterial hypertension of
the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the
management of arterial hypertension: The Task Force for the
Management of Arterial Hyperten- sion of the European Society
of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiol-
ogy (ESC). *Eur Heart J* 2007;28:1462-1536.
42. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M,
Caulfield MJ, Cifkova R, Clement D, Coca A, Dominiczak A, Erdine
S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen
SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P,
Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder RE,
Struijker-Boudier HA, van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A;
European Society of Hypertension. Reappraisal of European
guide- lines on hypertension management: a European Society
of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*
2009;27:2121-2158.
43. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects
of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on car-
diovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes
Prevention Evaluation Study Investi- gators. *N Engl J Med*
2000;342:145-153.
44. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dage-
nais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in
patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*
2008;358:1547-1559.
45. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not
worsen intermit- tent claudication in subjects with peripheral
arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials.
Arch Intern Med 1991;151:1769-1776.
46. Aronow WS, Ahn C. Effect of beta blockers on incidence of new
coronary events in older persons with prior myocardial infarct-
ion and symptomatic per- ipheral arterial disease. *Am J Cardiol*
2001;87:1284-1286.
47. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes
G, Gorenek B, Hennerici MG, Lung B, Kelm M, Kjeldsen KP, Kris-
tensen SD, Lopez-Sendon J, Pelosi P, Philippe F, Pierard L, Pon-
ikowski P, Schmid JP, Sellevold OF, Sicari R, Van den Berghe G,
Vermassen F, Hoeks SE, Vanhorebeek I. Guidelines for pre- op-
erative cardiac risk assessment and perioperative cardiac man-
agement in non- cardiac surgery: the Task Force for Preoperative
Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Manage-
ment in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiol-
ogy (ESC) and European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur
Heart J* 2009;30:2769-2812.
48. Hobbs SD, Bradbury AW. Smoking cessation strategies in pa-
tients with periph- eral arterial disease: an evidence-based ap-
proach. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 26:341-347.
49. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier
S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC. Risk factors, outcome,
and treatment in sub- types of ischemic stroke: the German
stroke data bank. *Stroke* 2001;32: 2559-2566.
50. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes
RB, Rankin RN, Clagett GP, Hachinski VC, Sackett DL, Thorpe KE,
Meldrum HE. Benefit of carotid endarterectomy in patients with
symptomatic moderate or severe stenosis. North American
Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl
J Med* 1998;339:1415-1425.
51. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Ran-
domised trial of endarterectomy for recently symptomatic car-
otid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery
Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379-1387.
52. Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, Sharpe BL, Chan RK, Meldrum HE,
Barnett HJ. The causes and risk of stroke in patients with asymp-
tomatic internal-carotid-artery stenosis. North American Symp-
tomatic Carotid Endar- tectomy Trial Collaborators. *N Engl J
Med* 2000;342:1693-1700.
53. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Ex-
ecutive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclero-
sis Study. *JAMA* 1995;273: 1421-1428.
54. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas
D. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid
endarterectomy in patients without recent neurological symp-
toms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491-1502.
55. Abbott AL. Medical (nonsurgical) intervention alone is now best
for prevention of stroke associated with asymptomatic severe
carotid stenosis: results of a sys- tematic review and analysis.
Stroke 2009;40:e573 -e583.
56. Schneider PA, Naylor AR. Transatlantic debate. Asymptomatic
carotid artery stenosis—medical therapy alone versus medical
therapy plus carotid endarter- ectomy or stenting. *Eur J Vasc En-
dovasc Surg* 2010;40:274-281.
57. Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, Lovelock CE, Redgrave JN,
Warlow CP, Mehta Z. A simple score (ABCD) to identify individu-
als at high early risk of stroke after transient ischaemic attack.
Lancet 2005;366:29-36.
58. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth
EI, Carroll BA, Eliasziw M, Gocke J, Hertzberg BS, Katanick S,
Needleman L, Pellerito J, Polak JF, Rholl KS, Wooster DL, Zierler
RE. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagno-
sis—Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Confer-
ence. *Radiology* 2003;229:340-346.
59. Wardlaw JM, Chappell FM, Stevenson M, De Nigris E, Thomas S,
Gillard J, Berry E, Young G, Rothwell P, Roditi G, Gough M, Bren-
nan A, Bamford J, Best J. Accurate, practical and cost-effective
assessment of carotid stenosis in the UK. *Health Technol Assess*
2006;10:iii-iv, ix-x, 1-182.
60. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hen-
nerici M, Rudolph AE, Sillesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch
KM, Zivin JA. High-dose atorvastatin after stroke or transient is-
chemic attack. *N Engl J Med* 2006;355: 549-559.
61. Sillesen H, Amarenco P, Hennerici MG, Callahan A, Goldstein LB,
Zivin J, Messig M, Welch KM. Atorvastatin reduces the risk of
cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a
secondary analysis of the Stroke Pre- vention by Aggressive Re-
duction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke*
2008;39:3297-3302.
62. Bond R, Rerkasem K, AbuRahma AF, Naylor AR, Rothwell PM.
Patch angioplasty versus primary closure for carotid endarterec-
tomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2:CD000160.
63. Mannheim D, Weller B, Vahadim E, Karmeli R. Carotid endarter-
ectomy with a polyurethane patch versus primary closure: a
prospective randomized study. *J Vasc Surg* 2005;41:403-407;
discussion 407-408.
64. Cao PG, de Rango P, Zannetti S, Giordano G, Ricci S, Celani MG.
Eversion versus conventional carotid endarterectomy for pre-
venting stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD001921.

65. Lewis SC, Warlow CP, Bodenham AR, Colam B, Rothwell PM, Torgerson D, Dellagrammaticas D, Horrocks M, Liapis C, Banning AP, Gough M, Gough MJ. General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:2132-2142.
66. Halliday A, Harrison M, Hayter E, Kong X, Mansfield A, Marro J, Pan H, Peto R, Potter J, Rahimi K, Rau A, Robertson S, Streifler J, Thomas D. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2010;376:1074-1084.
67. McKevitt FM, Randall MS, Cleveland TJ, Gaines PA, Tan KT, Venables GS. The benefits of combined anti-platelet treatment in carotid artery stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:522-527.
68. Dalainas I, Nano G, Bianchi P, Stegher S, Malacrida G, Tealdi DG. Dual antiplatelet regime versus acetyl-acetic acid for carotid artery stenting. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006;29:519-521.
69. Roffi M, Sievert H, Gray WA, White CJ, Torsello G, Cao P, Reimers B, Mathias K, Setacci C, Schonholz C, Clair DG, Schillinger M, Grunwald I, Bosiers M, Abou-Chebl A, Moussa ID, Mudra H, Iyer SS, Scheinert D, Yadav JS, van Sambeek MR, Holmes DR, Cremonesi A. Carotid artery stenting versus surgery: adequate comparisons? *Lancet Neurol* 2010;9:339-341.
70. Barbato JE, Dillavou E, Horowitz MB, Jovin TG, Kanal E, David S, Makaroun MS. A randomized trial of carotid artery stenting with and without cerebral protection. *J Vasc Surg* 2008;47:760-765.
71. Macdonald S, Evans DH, Griffiths PD, McKevitt FM, Venables GS, Cleveland TJ, Gaines PA. Filter-protected versus unprotected carotid artery stenting: a randomised trial. *Cerebrovasc Dis* 2010;29:282-289.
72. Kastrup A, Nagele T, Groschel K, Schmidt F, Vogler E, Schulz J, Ernemann U. Incidence of new brain lesions after carotid stenting with and without cerebral protection. *Stroke* 2006;37:2312-2316.
73. Garg N, Karagiorgos N, Pisimisis GT, Sohal DP, Longo GM, Johanning JM, Lynch TG, Pipinos II. Cerebral protection devices reduce periprocedural strokes during carotid angioplasty and stenting: a systematic review of the current literature. *J Endovasc Ther* 2009;16:412-427.
74. Zahn R, Mark B, Niedermaier N, Zeymer U, Limbourg P, Ischinger T, Haerten K, Hauptmann KE, Leitner ER, Kasper W, Tebbe U, Senges J. Embolic protection devices for carotid artery stenting: better results than stenting without protection? *Eur Heart J* 2004;25:1550-1558.
75. Cremonesi A, Manetti R, Setacci F, Setacci C, Castriota F. Protected carotid stenting: clinical advantages and complications of embolic protection devices in 442 consecutive patients. *Stroke* 2003;34:1936-1941.
76. Jansen O, Fiehler J, Hartmann M, Bruckmann H. Protection or nonprotection in carotid stent angioplasty: the influence of interventional techniques on outcome data from the SPACE Trial. *Stroke* 2009;40:841-846.
77. Bonati LH, Jongen LM, Haller S, Flach HZ, Dobson J, Nederkoorn PJ, Macdonald S, Gaines PA, Waaijer A, Stierli P, Jager HR, Lyrer PA, Kappelle LJ, Wetzel SG, van der Lugt A, Mali WP, Brown MM, van der Worp HB, Engelter ST. New ischaemic brain lesions on MRI after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a substudy of the International Carotid Stenting Study (ICSS). *Lancet Neurol* 2010;9:353-362.
78. Massop D, Dave R, Metzger C, Bachinsky W, Solis M, Shah R, Schultz G, Schreiber T, Ashchi M, Hibbard R. Stenting and angioplasty with protection in patients at high-risk for endarterectomy: SAPHIRE Worldwide Registry first 2,001 patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;73:129-136.
79. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, Mackey A, Hill MD, Leimgruber PP, Sheffet AJ, Howard VJ, Moore WS, Voeks JH, Hopkins LN, Cutlip DE, Cohen DJ, Popma JJ, Ferguson RD, Cohen SN, Blackshear JL, Silver FL, Mohr JP, Lal BK, Meschia JF. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363:11-23.
80. Stabile E, Salemm L, Sorropago G, Tesorio T, Nammias W, Miranda M, Popusoi G, Cioppa A, Ambrosini V, Cota L, Petroni G, Della Pietra G, Ausania A, Fontanelli A, Biamino G, Rubino P. Proximal endovascular occlusion for carotid artery stenting: results from a prospective registry of 1,300 patients. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1661-1667.
81. Hobson RW 2nd, Weiss DG, Fields WS, Goldstone J, Moore WS, Towne JB, Wright CB. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1993;328: 221-227.
82. Roffi M, Mukherjee D, Clair DG. Carotid artery stenting vs. endarterectomy. *Eur Heart J* 2009;30:2693-2704.
83. Gray WA, Yadav JS, Verta P, Scicli A, Fairman R, Wholey M, Hopkins LN, Atkinson R, Raabe R, Barnwell S, Green R. The CAPTURE registry: results of carotid stenting with embolic protection in the post approval setting. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69:341-348.
84. Katzen BT, Criado FJ, Ramee SR, Massop DW, Hopkins LN, Donohoe D, Cohen SA, Mauri L. Carotid artery stenting with embolic protection surveillance study: thirty-day results of the CASES-PMS study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 70:316-323.
85. Theiss W, Hermanek P, Mathias K, Ahmadi R, Heuser L, Hoffmann FJ, Kerner R, Leisch F, Sievert H, von Sömmogy S. Pro-CAS: a prospective registry of carotid angioplasty and stenting. *Stroke* 2004;35:2134-2139.
86. Sidawy AN, Zwolak RM, White RA, Siami FS, Schermerhorn ML, Sicard GA. Risk-adjusted 30-day outcomes of carotid stenting and endarterectomy: results from the SVS Vascular Registry. *J Vasc Surg* 2009;49:71-79.
87. Gray WA, Chaturvedi S, Verta P. Thirty-day outcomes for carotid artery stenting in 6320 patients from 2 prospective, multicenter, high-surgical-risk registries. *Circ Cardiovasc Interv* 2009;2:159-166.
88. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JN, Lovelock CE, Binney LE, Bull LM, Cuthbertson FC, Welch SJ, Bosch S, Alexander FC, Silver LE, Gutnikov SA, Mehta Z. Early use of Existing Preventive Strategies for Stroke (EXPRESS) study. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007;370:1432-1442.
89. Luengo-Fernandez R, Gray AM, Rothwell PM. Effect of urgent treatment for transient ischaemic attack and minor stroke on disability and hospital costs (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet Neurol* 2009;8:235-243.
90. Naylor AR. The importance of initiating 'best medical therapy' and intervening as soon as possible in patients with symptomatic carotid artery disease: time for a radical rethink of practice. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2009;50:773-782.
91. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, Weiss DG, Messina L, Hershey LA, Colling C, Eskridge J, Deykin D, Winn HR. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. *JAMA* 1991;266:3289-3294.
92. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, Warlow CP, Barnett HJ. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361: 107-116.
93. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915-924.
94. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1729-1737.
95. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Béquemin JP, Larrue V, Lieve M, Leys D, Bonneville JF, Watelet J, Pruvo JP, Albucher JF, Viguier A, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touze E, Giroud M, Hosseini H, Pillot JC, Favrole P, Neau JP, Ducrocq X. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006;355: 1660-1671.
96. Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, van der Worp HB, de Borst GJ, Lo TH, Gaines P, Dorman PJ, Macdonald S, Lyrer PA, Hendriks JM, McCollum C, Nederkoorn PJ, Brown MM. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375: 985-997.
97. Fiehler J, Jansen O, Berger J, Eckstein HH, Ringleb PA, Stingele R. Differences in complication rates among the centres in the SPACE study. *Neuroradiology* 2008; 50:1049-1053.

98. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351:1493-1501.
99. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Ansel G, Strickman NE, Wang H, Cohen SA, Massaro JM, Cutlip DE. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;358:1572-1579.
100. Ederle J, Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, Gaines PA, Beard JD, Venables GS, Markus HS, Clifton A, Sandercock P, Brown MM. Endovascular treatment with angioplasty or stenting versus endarterectomy in patients with carotid artery stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol* 2009;8:898-907.
101. Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, Hennerici M, Jansen O, Klein G, Kunze A, Marx P, Niederkorn K, Schmiedt W, Solymosi L, Stinge R, Zeumer H, Hacke W. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368:1239-1247.
102. Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, Berger J, Fraedrich G, Hacke W, Hennerici M, Stinge R, Fiehler J, Zeumer H, Jansen O. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol* 2008;7:893-902.
103. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B. Carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection: clinical alert from the Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients With Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial. *Stroke* 2004;35:e18-e20.
104. Mas JL, Trinquart L, Leys D, Albucher JF, Rousseau H, Viguier A, Bossavy JP, Denis B, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touze E, Julia P, Giroud M, Krause D, Hosseini H, Becquemin JP, Hinzelin G, Houdart E, Henon H, Neau JP, Bracard S, Onnient Y, Padovani R, Chatellier G. Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2008;7:885-892.
105. Economopoulos KP, Sergeantanis TN, Tsigoulis G, Mariolis AD, Stefanadis C. Carotid artery stenting versus carotid endarterectomy: a comprehensive meta-analysis of short-term and long-term outcomes. *Stroke* 2011;42:687-692.
106. Marquardt L, Kuker W, Chandratheva A, Geraghty O, Rothwell PM. Incidence and prognosis of >50% symptomatic vertebral or basilar artery stenosis: prospective population-based study. *Brain* 2009;132:982-988.
107. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988;19:1083-1092.
108. Bogousslavsky J, Regli F. Borderzone infarctions distal to internal carotid artery occlusion: prognostic implications. *Ann Neurol* 1986;20:346-350.
109. Wityk RJ, Chang HM, Rosengart A, Han WC, DeWitt LD, Pessin MS, Caplan LR. Proximal extracranial vertebral artery disease in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry. *Arch Neurol* 1998;55:470-478.
110. Caplan LR, Wityk RJ, Glass TA, Tapia J, Pazdera L, Chang HM, Teal P, Dashe JF, Chaves CJ, Breen JC, Vemmos K, Amarenco P, Tetttenborn B, Leary M, Estol C, Dewitt LD, Pessin MS. New England Medical Center Posterior Circulation registry. *Ann Neurol* 2004;56:389-398.
111. Khan S, Cloud GC, Kerry S, Markus HS. Imaging of vertebral artery stenosis: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1218-1225.
112. Berguer R, Flynn LM, Kline RA, Caplan L. Surgical reconstruction of the extra-cranial vertebral artery: management and outcome. *J Vasc Surg* 2000;31:9-18.
113. Aboyans V, Criqui MH, McDermott MM, Allison MA, Denenberg JO, Shadman R, Fronck A. The vital prognosis of subclavian stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1540-1545.
114. Sixt S, Rastan A, Schwarzwald U, Burgelin K, Noory E, Schwarz T, Beschoner U, Frank U, Muller C, Hauk M, Leppanen O, Hauswald K, Brantner R, Nazary T, Neumann FJ, Zeller T. Results after balloon angioplasty or stenting of atherosclerotic subclavian artery obstruction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;73:395-403.
115. De Vries JP, Jager LC, Van den Berg JC, Overtom TT, Ackerstaff RG, Van de Pavoordt ED, Moll FL. Durability of percutaneous transluminal angioplasty for obstructive lesions of proximal subclavian artery: long-term results. *J Vasc Surg* 2005;41:19-23.
116. Cina CS, Safar HA, Lagana A, Arena G, Clase CM. Subclavian carotid transposition and bypass grafting: consecutive cohort study and systematic review. *J Vasc Surg* 2002;35:422-429.
117. Hughes K, Hamdan A, Schermerhorn M, Giordano A, Scovell S, Pomposelli F Jr. Bypass for chronic ischemia of the upper extremity: results in 20 patients. *J Vasc Surg* 2007;46:303-307.
118. Bakken AM, Palchik E, Saad WE, Hart JP, Singh MJ, Rhodes JM, Waldman DL, Davies MG. Outcomes of endoluminal therapy for ostial disease of the major branches of the aortic arch. *Ann Vasc Surg* 2008;22:388-394.
119. Lee AD, Agarwal S, Sadhu D. A 7-year experience with thoracoscopic sympathectomy for critical upper limb ischemia. *World J Surg* 2006;30:1644-1647.
120. Thomas JH, Blake K, Pierce GE, Hermreck AS, Seigel E. The clinical course of asymptomatic mesenteric arterial stenosis. *J Vasc Surg* 1998;27:840-844.
121. van Bockel JH, Geelkerken RH, Wasser MN. Chronic splanchnic ischaemia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15:99-119.
122. Babu SC, Shah PM. Celiac territory ischemic syndrome in visceral artery occlusion. *Am J Surg* 1993;166:227-230.
123. Liberski SM, Koch KL, Atnip RG, Stern RM. Ischemic gastroparesis: resolution after revascularization. *Gastroenterology* 1990;99:252-257.
124. Taylor LM Jr, Moneta GL. Intestinal ischemia. *Ann Vasc Surg* 1991;5:403-406.
125. Ghosh S, Roberts N, Firmin RK, Jameson J, Spyt TJ. Risk factors for intestinal ischaemia in cardiac surgical patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:411-416.
126. Wilson DB, Mostafavi K, Craven TE, Ayerdi J, Edwards MS, Hansen KJ. Clinical course of mesenteric artery stenosis in elderly Americans. *Arch Intern Med* 2006;166:2095-2100.
127. Mensink PB, van Petersen AS, Geelkerken RH, Otte JA, Huisman AB, Kolkman JJ. Clinical significance of splanchnic artery stenosis. *Br J Surg* 2006;93:1377-1382.
128. Moawad J, Gewertz BL. Chronic mesenteric ischemia. Clinical presentation and diagnosis. *Surg Clin North Am* 1997;77:357-369.
129. Pellerito JS, Revzin MV, Tsang JC, Greben CR, Naidich JB. Doppler sonographic criteria for the diagnosis of inferior mesenteric artery stenosis. *J Ultrasound Med* 2009;28:641-650.
130. Moneta GL, Lee RW, Yeager RA, Taylor LM Jr, Porter JM. Mesenteric duplex scanning: a blinded prospective study. *J Vasc Surg* 1993;17:79-84; discussion 85-76.
131. Armstrong PA. Visceral duplex scanning: evaluation before and after artery intervention for chronic mesenteric ischemia. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2007;19:386-392; discussion 393-384.
132. Dietrich CF, Jedrzejczyk M, Ignee A. Sonographic assessment of splanchnic arteries and the bowel wall. *Eur J Radiol* 2007;64:202-212.
133. Zvolak RM. Can duplex ultrasound replace arteriography in screening for mesenteric ischemia? *Semin Vasc Surg* 1999;12:252-260.
134. Cademartiri F, Palumbo A, Maffei E, Martini C, Malago R, Belgrano M, La Grutta L, Bartolotta TV, Luccichenti G, Midiri M, Raaijmakers R, Mollet N, Zompatori M, Crisi G. Noninvasive evaluation of the celiac trunk and superior mesenteric artery with multislice CT in patients with chronic mesenteric ischaemia. *Radiol Med* 2008;113:1135-1142.
135. Horton KM, Fishman EK. Multidetector CT angiography in the diagnosis of mesenteric ischemia. *Radiol Clin North Am* 2007;45:275-288.
136. Hellinger JC. Evaluating mesenteric ischemia with multidetector-row CT angiography. *Tech Vasc Interv Radiol* 2004;7:160-166.
137. Laghi A, Iannaccone R, Catalano C, Passariello R. Multislice spiral computed tomography angiography of mesenteric arteries. *Lancet* 2001;358:638-639.
138. Otte JA, Huisman AB, Geelkerken RH, Kolkman JJ. Jejunal tonometry for the diagnosis of gastrointestinal ischemia. Feasibility,

- normal values and comparison of jejunal with gastric tonometry exercise testing. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:62-67.
139. Cleveland TJ, Nawaz S, Gaines PA. Mesenteric arterial ischaemia: diagnosis and therapeutic options. *Vasc Med* 2002;7:311-321.
 140. Cognet F, Ben Salem D, Dransart M, Cercueil JP, Weiller M, Tatou E, Boyer L, Krause D. Chronic mesenteric ischemia: imaging and percutaneous treatment. *Radiographics* 2002;22:863-879; discussion 879-880.
 141. Laissy JP, Trillaud H, Douek P. MR angiography: noninvasive vascular imaging of the abdomen. *Abdom Imaging* 2002;27:488-506.
 142. Schermerhorn ML, Giles KA, Hamdan AD, Wyers MC, Pomposelli FB. Mesenteric revascularization: management and outcomes in the United States, 1988-2006. *J Vasc Surg* 2009;50:341-348.
 143. Davies RS, Wall ML, Silverman SH, Simms MH, Vohra RK, Bradbury AW, Adam DJ. Surgical versus endovascular reconstruction for chronic mesenteric ischemia: a contemporary UK series. *Vasc Endovascular Surg* 2009;43:157-164.
 144. Lee RW, Bakken AM, Palchik E, Saad WE, Davies MG. Long-term outcomes of endoluminal therapy for chronic atherosclerotic occlusive mesenteric disease. *Ann Vasc Surg* 2008;22:541-546.
 145. Zerbib P, Lebuffe G, Sergent-Baudson G, Chamatan A, Massouille D, Lions C, Chambon JP. Endovascular versus open revascularization for chronic mesenteric ischemia: a comparative study. *Langenbecks Arch Surg* 2008;393:865-870.
 146. AbuRahma AF, Stone PA, Bates MC, Welch CA. Angioplasty/stenting of the superior mesenteric artery and celiac trunk: early and late outcomes. *J Endovasc Ther* 2003;10:1046-1053.
 147. Zeller T, Rastan A, Schwarzwald U, Schwarz T, Frank U, Burgelin K, Sixt S, Muller C, Rothenpieler U, Flugel PC, Neumann FJ. Endovascular therapy of chronic mesenteric ischaemia. *Euro-Intervention* 2007;2:444-451.
 148. Schaefer PJ, Schaefer FK, Hinrichsen H, Jahnke T, Charalambous N, Heller M, Mueller-Huelsbeck S. Stent placement with the monorail technique for treatment of mesenteric artery stenosis. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:637-643.
 149. Mell MW, Acher CW, Hoch JR, Tefera G, Turnipseed WD. Outcomes after endarterectomy for chronic mesenteric ischemia. *J Vasc Surg* 2008;48:1132-1138.
 150. Biebl M, Oldenburg WA, Paz-Fumagalli R, McKinney JM, Hakaim AG. Surgical and interventional visceral revascularization for the treatment of chronic mesenteric ischemia—when to prefer which? *World J Surg* 2007;31:562-568.
 151. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001;344:431-442.
 152. Neymark E, LaBerge JM, Hirose R, Melzer JS, Kerlan RK Jr, Wilson MW, Gordon RL. Arteriographic detection of renovascular disease in potential renal donors: incidence and effect on donor surgery. *Radiology* 2000;214:755-760.
 153. De Bruyne B, Manoharan G, Pijls NH, Verhamme K, Madaric J, Bartunek J, Vanderheyden M, Heyndrickx GR. Assessment of renal artery stenosis severity by pressure gradient measurements. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1851-1855.
 154. Rimmer JM, Gennari FJ. Atherosclerotic renovascular disease and progressive renal failure. *Ann Intern Med* 1993;118:712-719.
 155. Caps MT, Zierler RE, Polissar NL, Bergelin RO, Beach KW, Cantwell-Gab K, Casadei A, Davidson RC, Strandness DE Jr. Risk of atrophy in kidneys with atherosclerotic renal artery stenosis. *Kidney Int* 1998;53:735-742.
 156. Gloviczki ML, Glockner JF, Lerman LO, McKusick MA, Misra S, Grande JP, Textor SC. Preserved oxygenation despite reduced blood flow in poststenotic kidneys in human atherosclerotic renal artery stenosis. *Hypertension* 2010;55:961-966.
 157. Fatica RA, Port FK, Young EW. Incidence trends and mortality in end-stage renal disease attributed to renovascular disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2001;37:1184-1190.
 158. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-1305.
 159. Hostetter TH. Chronic kidney disease predicts cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004;351:1344-1346.
 160. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1989;110:101-107.
 161. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-1566.
 162. Wright JR, Shurrab AE, Cooper A, Kalra PR, Foley RN, Kalra PA. Left ventricular morphology and function in patients with atherosclerotic renovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2746-2753.
 163. Greco BA, Breyer JA. The natural history of renal artery stenosis: who should be evaluated for suspected ischemic nephropathy? *Semin Nephrol* 1996;16:2-11.
 164. Schreiber MJ, Pohl MA, Novick AC. The natural history of atherosclerotic and fibrous renal artery disease. *Urol Clin North Am* 1984;11:383-392.
 165. Zierler RE, Bergelin RO, Davidson RC, Cantwell-Gab K, Polissar NL, Strandness DE Jr. A prospective study of disease progression in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Am J Hypertens* 1996;9:1055-1061.
 166. Jaarsveld van BC, Krijnen P, Pieterman H, Derckx FH, Deinum J, Postma CT, Dees A, Woittiez AJ, Bartelink AK, Man in't Veld AJ, Schalekamp MA. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:1007-1014.
 167. Connolly JO, Higgins RM, Walters HL, Mackie AD, Drury PL, Hendry BM, Scoble JE. Presentation, clinical features and outcome in different patterns of atherosclerotic renovascular disease. *QJM* 1994;87:413-421.
 168. White CJ, Jaff MR, Haskal ZJ, Jones DJ, Olin JW, Rocha-Singh KJ, Rosenfield KA, Rundback JH, Linas SL. Indications for renal arteriography at the time of coronary arteriography: a science advisory from the American Heart Association Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology, and the Councils on Cardiovascular Radiology and Intervention and on Kidney in Cardiovascular Disease. *Circulation* 2006;114:1892-1895.
 169. Drieghe B, Madaric J, Sarno G, Manoharan G, Bartunek J, Heyndrickx GR, Pijls NH, De Bruyne B. Assessment of renal artery stenosis: side-by-side comparison of angiography and duplex ultrasound with pressure gradient measurements. *Eur Heart J* 2008;29:517-524.
 170. AIUM practice guideline for the performance of renal artery duplex sonography. *J Ultrasound Med* 2009;28:120-124.
 171. Zeller T, Bonvini RF, Sixt S. Color-coded duplex ultrasound for diagnosis of renal artery stenosis and as follow-up examination after revascularization. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;71:995-999.
 172. Zeller T, Frank U, Spath M, Roskamm H. [Color duplex ultrasound imaging of renal arteries and detection of hemodynamically relevant renal artery stenoses]. *Ultraschall Med* 2001;22:116-121.
 173. Radermacher J, Weinkove R, Haller H. Techniques for predicting a favourable response to renal angioplasty in patients with renovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:799-805.
 174. Vasbinder GB, Nelemans PJ, Kessels AG, Kroon AA, Maki JH, Leiner T, Beek FJ, Korst MB, Flobbe K, de Haan MW, van Zwam WH, Postma CT, Hunink MG, de Leeuw PW, van Engelsehoven JM, Renal Artery Diagnostic Imaging Study in Hypertension (RADISH) Study Group. Accuracy of computed tomographic angiography and magnetic resonance angiography for diagnosing renal artery stenosis. *Ann Intern Med* 2004;141:674-682; discussion 682.
 175. Kribben A, Witzke O, Hillen U, Barkhausen J, Daul AE, Erbel R. Nephrogenic systemic fibrosis: pathogenesis, diagnosis, and therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1621-1628.
 176. Kapoor N, Fahsah I, Karim R, Jevans AJ, Leeser MA. Physiological assessment of renal artery stenosis: comparisons of resting with hyperemic renal pressure measurements. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;76:726-732.
 177. Mangiacapra F, Trana C, Sarno G, Davidavicius G, Protasiewicz M, Muller O, Ntalianis A, Misonis N, Van Vlem B, Heyndrickx GR, De Bruyne B. Translesional pressure gradients to predict blood pressure response after renal artery stenting in patients with renovascular hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:537-542.

178. Jaarsveld van BC, Krijnen P, Derkx FH, Oei HY, Postma CT, Schalekamp MA. The place of renal scintigraphy in the diagnosis of renal artery stenosis. Fifteen years of clinical experience. *Arch Intern Med* 1997;157:1226-1234.
179. Mailloux LU, Napolitano B, Bellucci AG, Vernace M, Wilkes BM, Mossey RT. Renal vascular disease causing end-stage renal disease, incidence, clinical correlates, and outcomes: a 20-year clinical experience. *Am J Kidney Dis* 1994;24: 622-629.
180. Zeller T, Muller C, Frank U, Burgelin K, Schwarzwald U, Horn B, Roskamm H, Neumann FJ. Survival after stenting of severe atherosclerotic ostial renal artery stenoses. *J Endovasc Ther* 2003;10:539-545.
181. Hackam DG, Duong-Hua ML, Mamdani M, Li P, Tobe SW, Spence JD, Garg AX. Angiotensin inhibition in renovascular disease: a population-based cohort study. *Am Heart J* 2008;156:549-555.
182. Plouin PF. Stable patients with atherosclerotic renal artery stenosis should be treated first with medical management. *Am J Kidney Dis* 2003;42:851-857.
183. Webster J, Marshall F, Abdalla M, Dominiczak A, Edwards R, Isles CG, Loose H, Main J, Padfield P, Russell IT, Walker B, Watson M, Wilkinson R. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group. *J Hum Hypertens* 1998; 12:329-335.
184. Nordmann AJ, Logan AG. Balloon angioplasty versus medical therapy for hypertensive patients with renal artery obstruction. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;3: CD002944.
185. Balk E, Raman G, Chung M, Ip S, Tatsioni A, Alonso A, Chew P, Gilbert SJ, Lau J. Effectiveness of management strategies for renal artery stenosis: a systematic review. *Ann Intern Med* 2006;145:901-912.
186. Gray BH, Olin JW, Childs MB, Sullivan TM, Bacharach JM. Clinical benefit of renal artery angioplasty with stenting for the control of recurrent and refractory congestive heart failure. *Vasc Med* 2002;7:275-279.
187. Kane GC, Xu N, Mistrik E, Roubicek T, Stanson AW, Garovic VD. Renal artery revascularization improves heart failure control in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:813-820.
188. Kalra PA. Renal revascularization for heart failure in patients with atherosclerotic renovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:661-663.
189. Plouin PF, Chatellier G, Darne B, Raynaud A. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group. *Hypertension* 1998; 31:823-829.
190. Nordmann AJ, Woo K, Parkes R, Logan AG. Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2003;114:44-50.
191. Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, Carr S, Chalmers N, Eadington D, Hamilton G, Lipkin G, Nicholson A, Scoble J. Revascularization versus medical therapy for renal artery stenosis. *N Engl J Med* 2009;361: 1953-1962.
192. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, Mali WP, Buskens E, Beek FJ, Braam B, Huysmans FT, Schultze Kool LJ, Rutten MJ, Doorenbos CJ, Aarts JC, Rabelink TJ, Plouin PF, Raynaud A, van Montfrans GA, Reekers JA, van den Meiracker AH, Pattynama PM, van de Ven PJ, Vroegindeweij D, Kroon AA, de Haan MW, Postma CT, Beutler JJ. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:840-848, W150-W841.
193. Kalra PA, Chrysoschou C, Green D, Cheung CM, Khavandi K, Sixt S, Rastan A, Zeller T. The benefit of renal artery stenting in patients with atheromatous renovascular disease and advanced chronic kidney disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;75:1-10.
194. Krishnamurthi V, Novick AC, Myles JL. Atheroembolic renal disease: effect on morbidity and survival after revascularization for atherosclerotic renal artery stenosis. *J Urol* 1999;161:1093-1096.
195. Scolari F, Tardanico R, Zani R, Pola A, Viola BF, Movilli E, Maiorca R. Cholesterol crystal embolism: a recognizable cause of renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000;36: 1089-1109.
196. Cooper CJ, Haller ST, Colyer W, Steffes M, Burket MW, Thomas WJ, Safian R, Reddy B, Brewster P, Ankenbrandt MA, Virmani R, Dippel E, Rocha-Singh K, Murphy TP, Kennedy DJ, Shapiro JJ, D'Agostino RD, Pencina MJ, Khuder S. Embolic protection and platelet inhibition during renal artery stenting. *Circulation* 2008;117:2752-2760.
197. Bloch MJ, Trost DW, Pickering TG, Sos TA, August P. Prevention of recurrent pulmonary edema in patients with bilateral renovascular disease through renal artery stent placement. *Am J Hypertens* 1999;12:1-7.
198. Symonides B, Chodakowska J, Januszewicz A, Lapinski M, Januszewicz M, Rowinski O, Szmidi J, Kuch-Wocial A, Kurzyrna M, Malek G, Berent H, Szmigielski C, Januszewicz W. Effects of the correction of renal artery stenosis on blood pressure, renal function and left ventricular morphology. *Blood Press* 1999;8:141-150.
199. Zeller T, Rastan A, Schwarzwald U, Muller C, Frank U, Burgelin K, Sixt S, Schwarz T, Noory E, Neumann FJ. Regression of left ventricular hypertrophy following stenting of renal artery stenosis. *J Endovasc Ther* 2007;14:189-197.
200. Schwarzwald U, Hauk M, Zeller T. RADAR—a randomised, multi-centre, prospective study comparing best medical treatment versus best medical treatment plus renal artery stenting in patients with haemodynamically relevant atherosclerotic renal artery stenosis. *Trials* 2009; 10:60.
201. Sos TA, Pickering TG, Sniderman K, Saddekni S, Case DB, Silane MF, Vaughan ED Jr, Laragh JH. Percutaneous transluminal renal angioplasty in renovascular hypertension due to atheroma or fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med* 1983;309:274-279.
202. Slovut DP, Olin JW. Fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med* 2004;350:1862-1871.
203. Davies MG, Saad WE, Peden EK, Mohiuddin IT, Naoum JJ, Lumsden AB. The long-term outcomes of percutaneous therapy for renal artery fibromuscular dysplasia. *J Vasc Surg* 2008;48:865-871.
204. Trinquart L, Mounier-Vehier C, Sapoval M, Gagnon N, Plouin PF. Efficacy of revascularization for renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2010;56:525-532.
205. van de Ven PJ, Kaatee R, Beutler JJ, Beek FJ, Woittiez AJ, Buskens E, Koomans HA, Mali WP. Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 1999;353:282-286.
206. Rastan A, Krankenberg H, Muller-Hulsbeck S, Sixt S, Tubler T, Muller C, Schwarzwald U, Frank U, Schwarz T, Leppanen O, Neumann FJ, Zeller T. Improved renal function and blood pressure control following renal artery angioplasty: the renal artery angioplasty in patients with renal insufficiency and hypertension using a dedicated renal stent device study (PRECISION). *EuroIntervention* 2008;4:208-213.
207. Lederman RJ, Mendelsohn FO, Santos R, Phillips HR, Stack RS, Crowley JJ. Primary renal artery stenting: characteristics and outcomes after 363 procedures. *Am Heart J* 2001;142:314-323.
208. Zahringer M, Sapoval M, Pattynama PM, Rabbia C, Vignali C, Maleux G, Boyer L, Szczerbo-Trojanowska M, Jaschke W, Hafsaht G, Downes M, Beregi JP, Veeger NJ, Stoll HP, Talen A. Sirolimus-eluting versus bare-metal low-profile stent for renal artery treatment (GREAT Trial): angiographic follow-up after 6 months and clinical outcome up to 2 years. *J Endovasc Ther* 2007;14:460-468.
209. Misra S, Thatipelli MR, Howe PW, Hunt C, Mathew V, Barsness GW, Pflueger A, Textor SC, Bjarnason H, McKusick MA. Preliminary study of the use of drug-eluting stents in atherosclerotic renal artery stenoses 4 mm in diameter or smaller. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19:833-839.
210. Zeller T, Rastan A, Schwarzwald U, Mueller C, Schwarz T, Frank U, Burgelin K, Sixt S, Noory E, Beschoner U, Hauswald K, Branzan D, Neumann FJ. Treatment of in-stent restenosis following stent-supported renal artery angioplasty. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;70:454-459.
211. N'Dandu ZM, Badawi RA, White CJ, Grise MA, Reilly JP, Jenkins JS, Collins TJ, Ramee SR. Optimal treatment of renal artery in-stent restenosis: repeat stent placement versus angioplasty alone. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;71:701-705.

212. Patel PM, Eisenberg J, Islam MA, Maree AO, Rosenfield KA. Percutaneous revascularization of persistent renal artery in-stent restenosis. *Vasc Med* 2009;14: 259-264.
213. Davies MG, Saad WA, Bismuth JX, Peden EK, Naoum JJ, Lumsden AB. Outcomes of endoluminal reintervention for restenosis after percutaneous renal angioplasty and stenting. *J Vasc Surg* 2009;49:946-952.
214. Novick AC, Ziegelbaum M, Vidt DG, Gifford RW Jr, Pohl MA, Goormastic M. Trends in surgical revascularization for renal artery disease. Ten years' experience. *JAMA* 1987;257:498-501.
215. Clair DG, Belkin M, Whittemore AD, Mannick JA, Donaldson MC. Safety and efficacy of transaortic renal endarterectomy as an adjunct to aortic surgery. *J Vasc Surg* 1995;21:926-933; discussion 934.
216. Cambria RP, Brewster DC, L'Italien GJ, Moncure A, Darling RC Jr, Gertler JP, La Muraglia GM, Atamian S, Abbott WM. The durability of different reconstructive techniques for atherosclerotic renal artery disease. *J Vasc Surg* 1994;20:76-85; discussion 86-77.
217. Senekowitsch C, Assadian A, Wlk MV, Assadian O, Ptakovsky H, Hagmuller GW. Renal artery surgery in the era of endovascular intervention. *Vasa* 2004;33:226-230.
218. Balzer KM, Pfeiffer T, Roszbach S, Voiculescu A, Modder U, Godhardt E, Sandmann W. Prospective randomized trial of operative vs interventional treatment for renal artery ostial occlusive disease (RAOOD). *J Vasc Surg* 2009;49: 667-674; discussion 674-665.
219. Hollenberg NK. Medical therapy of renovascular hypertension: efficacy and safety of captopril in 269 patients. *Cardiovasc Rev Rep* 1983;4:852-876.
220. Dorros G, Prince C, Mathiak L. Stenting of a renal artery stenosis achieves better relief of the obstructive lesion than balloon angioplasty. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1993;29:191-198.
221. Zeller T, Frank U, Muller C, Burgelin K, Sinn L, Horn B, Flugel PC, Schwarzwald U, Roskamm H, Neumann FJ. Stent-supported angioplasty of severe atherosclerotic renal artery stenosis preserves renal function and improves blood pressure control: long-term results from a prospective registry of 456 lesions. *J Endovasc Ther* 2004;11:95-106.
222. Zeller T, Frank U, Muller C, Burgelin K, Sinn L, Bestehorn HP, Cook-Bruns N, Neumann FJ. Predictors of improved renal function after percutaneous stent-supported angioplasty of severe atherosclerotic ostial renal artery stenosis. *Circulation* 2003;108:2244-2249.
223. Korsakas S, Mohaupt MG, Dinkel HP, Mahler F, Do DD, Voegele J, Baumgartner I. Delay of dialysis in end-stage renal failure: prospective study on percutaneous renal artery interventions. *Kidney Int* 2004;65:251-258.
224. Leng GC, Fowkes FG. The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose Questionnaire for use in epidemiological surveys. *J Clin Epidemiol* 1992;45:1101-1109.
225. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Criqui MH, Dolan NC, Chan C, Celic L, Pearce WH, Schneider JR, Sharma L, Clark E, Gibson D, Martin GJ. Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA* 2001;286:1599-1606.
226. Lijmer JG, Hunink MG, van den Dungen JJ, Loonstra J, Smit AJ. ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. *Ultrasound Med Biol* 1996;22: 391-398.
227. Stoffers HE, Kester AD, Kaiser V, Rinkens PE, Kitslaar PJ, Knottnerus JA. The diagnostic value of the measurement of the ankle-brachial systolic pressure index in primary health care. *J Clin Epidemiol* 1996;49:1401-1405.
228. Baker JD, Dix DE. Variability of Doppler ankle pressures with arterial occlusive disease: an evaluation of ankle index and brachial-ankle pressure gradient. *Surgery* 1981;89:134-137.
229. Schroder F, Diehm N, Kareem S, Ames M, Pira A, Zwettler U, Lawall H, Diehm C. A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2006;44: 531-536.
230. Stein R, Hriljac I, Halperin JL, Gustavson SM, Teodorescu V, Olin JW. Limitation of the resting ankle-brachial index in symptomatic patients with peripheral arterial disease. *Vasc Med* 2006;11:29-33.
231. Aboyans V, Ho E, Denenberg JO, Ho LA, Natarajan L, Criqui MH. The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and non-diabetic subjects. *J Vasc Surg* 2008;48:1197-1203.
232. Hiatt WR, Cox L, Greenwalt M, Griffin A, Schechter C. Quality of the assessment of primary and secondary endpoints in claudication and critical leg ischemia trials. *Vasc Med* 2005;10:207-213.
233. Ouriel K, McDonnell AE, Metz CE, Zarins CK. Critical evaluation of stress testing in the diagnosis of peripheral vascular disease. *Surgery* 1982;91:686-693.
234. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 2000;31:S1-S296.
235. Regensteiner JG, Gardner A, Hiatt WR. Exercise testing and exercise rehabilitation for patients with peripheral arterial disease: status in 1997. *Vasc Med* 1997;2: 147-155.
236. Koelemay MJ, den Hartog D, Prins MH, Kromhout JG, Legemate DA, Jacobs MJ. Diagnosis of arterial disease of the lower extremities with duplex ultrasonography. *Br J Surg* 1996;83:404-409.
237. Visser K, Hunink MG. Peripheral arterial disease: gadolinium-enhanced MR angiography versus color-guided duplex US—a meta-analysis. *Radiology* 2000; 216:67-77.
238. Collins R, Cranny G, Burch J, Aguiar-Ibanez R, Craig D, Wright K, Berry E, Gough M, Kleijnen J, Westwood M. A systematic review of duplex ultrasound, magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for the diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease. *Health Technol Assess* 2007;11:iii-iv, xi-xiii, 1-184.
239. Winter-Warnars HA, van der Graaf Y, Mali WP. Interobserver variation in duplex sonographic scanning in the femoropopliteal tract. *J Ultrasound Med* 1996;15:421-428; discussion 329-430.
240. Koelemay MJ, Legemate DA, van Gurp JA, de Vos H, Balm R, Jacobs MJ. Inter-observer variation of colour duplex scanning of the popliteal, tibial and pedal arteries. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001;21:160-164.
241. Bandyk DF, Chauvapun JP. Duplex ultrasound surveillance can be worthwhile after arterial intervention. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2007;19:354-359; discussion 360-351.
242. Ferris BL, Mills JL Sr, Hughes JD, Durrani T, Knox R. Is early post-operative duplex scan surveillance of leg bypass grafts clinically important? *J Vasc Surg* 2003;37:495-500.
243. Ouwendijk R, de Vries M, Stijnen T, Pattynama PM, van Sambeek MR, Buth J, Tielbeek AV, van der Vliet DA, SchutzeKool LJ, Kitslaar PJ, de Haan MW, van Engelshoven JM, Hunink MG. Multicenter randomized controlled trial of the costs and effects of noninvasive diagnostic imaging in patients with peripheral arterial disease: the DIPAD trial. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:1349-1357.
244. Hingorani A, Ascher E, Marks N. Preprocedural imaging: new options to reduce need for contrast angiography. *Semin Vasc Surg* 2007;20:15-28.
245. Met R, Bipat S, Legemate DA, Reekers JA, Koelemay MJ. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;301:415-424.
246. Poon E, Yucel EK, Pagan-Marin H, Kayne H. Iliac artery stenosis measurements: comparison of two-dimensional time-of-flight and three-dimensional dynamic gadolinium-enhanced MR angiography. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169: 1139-1144.
247. Ho KY, de Haan MW, Kessels AG, Kitslaar PJ, van Engelshoven JM. Peripheral vascular tree stenoses: detection with subtracted and nonsubtracted MR angiography. *Radiology* 1998;206:673-681.
248. Quinn SF, Sheley RC, Semonsen KG, Leonardo VJ, Kojima K, Szumowski J. Aortic and lower-extremity arterial disease: evaluation with MR angiography versus conventional angiography. *Radiology* 1998;206:693-701.
249. Nelemans PJ, Leiner T, de Vet HC, van Engelshoven JM. Peripheral arterial disease: meta-analysis of the diagnostic performance of MR angiography. *Radiology* 2000;217:105-114.
250. Koelemay MJ, Lijmer JG, Stoker J, Legemate DA, Bossuyt PM. Magnetic resonance angiography for the evaluation of lower extremity arterial disease: a meta-analysis. *JAMA* 2001;285:1338-1345.
251. Barnes RW. Noninvasive diagnostic assessment of peripheral vascular disease. *Circulation* 1991;83:120-127.
252. Clement DL, Van Maele GO, De Pue NY. Critical evaluation of venous occlusion plethysmography in the diagnosis of occlusive arterial diseases in the lower limbs. *Int Angiol* 1985;4:69-74.

253. Watson L, Ellis B, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;4:CD000990.
254. Gardner AW, Poehlman ET. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis. *JAMA* 1995;274:975-980.
255. Bendermacher BL, Willigendael EM, Teijink JA, Prins MH. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2:CD005263.
256. Hiatt WR, Wolfel EE, Meier RH, Regensteiner JG. Superiority of treadmill walking exercise versus strength training for patients with peripheral arterial disease. Implications for the mechanism of the training response. *Circulation* 1994;90:1866-1874.
257. Hodges LD, Sandercock GR, Das SK, Brodie DA. Randomized controlled trial of supervised exercise to evaluate changes in cardiac function in patients with peripheral atherosclerotic disease. *Clin Physiol Funct Imaging* 2008;28:32-37.
258. Claeys R, Bogaert M, Clement D. Study on the non-drug, conservative treatment of intermittent claudication. *T Geneeskunde* 1982;38:585-588.
259. Treat-Jacobson D, Bronas UG, Leon AS. Efficacy of arm-ergometry versus treadmill exercise training to improve walking distance in patients with claudication. *Vasc Med* 2009;14:203-213.
260. Pande RL, Hiatt WR, Zhang P, Hittel N, Creager MA, McDermott M. A pooled analysis of the durability and predictors of treatment response of cilostazol in patients with intermittent claudication. *Vasc Med* 2010;15:181-188.
261. Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestersgaard-Andersen T, Lindholt JS. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:463-474.
262. O'Donnell ME, Badger SA, Sharif MA, Young IS, Lee B, Soong CV. The vascular and biochemical effects of cilostazol in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2009;49:1226-1234.
263. Lehert P, Comte S, Gamand S, Brown TM. Naftidrofuryl in intermittent claudication: a retrospective analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;23 Suppl 3:S48-S52.
264. De Backer T, Vander Stichele R, Lehert P, Van Bortel L. Naftidrofuryl for intermittent claudication: meta-analysis based on individual patient data. *BMJ* 2009; 338:b603.
265. Spengel F, Clement D, Boccalon H, Liard F, Brown T, Lehert P. Findings of the Naftidrofuryl in Quality of Life (NIQOL) European study program. *Int Angiol* 2002;21:20-27.
266. Brevetti G, Diehm C, Lambert D. European multicenter study on propionyl-L-carnitine in intermittent claudication. *J Am Coll Cardiol* 1999;34: 1618-1624.
267. Hiatt WR, Regensteiner JG, Creager MA, Hirsch AT, Cooke JP, Olin JW, Gorbunov GN, Isner J, Lukjanov YV, Tsitsishvili MS, Zabelskaya TF, Amato A. Propionyl-L-carnitine improves exercise performance and functional status in patients with claudication. *Am J Med* 2001;110:616-622.
268. Leizorovicz A, Becker F. Oral buflomedil in the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral arterial obstructive disease: a randomized, placebo-controlled, 4-year study. *Circulation* 2008;117:816-822.
269. de Backer TL, Bogaert M, Vander Stichele R. Buflomedil for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD000988.
270. De Backer TL, Vander Stichele RH, Van Bortel LM. Bias in benefit-risk appraisal in older products: the case of buflomedil for intermittent claudication. *Drug Saf* 2009;32:283-291.
271. De Buyzere ML, Clement DL. Management of hypertension in peripheral arterial disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;50:238-263.
272. Shahin Y, Mazari F, Chetter I. Do angiotensin converting enzyme inhibitors improve walking distance in patients with symptomatic lower limb arterial disease? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Surg* 2011;9:209-213.
273. Bogaert MG, Clement DL. Lack of influence of propranolol and metoprolol on walking distance in patients with chronic intermittent claudication. *Eur Heart J* 1983;4:203-204.
274. Paravastu SC, Mendonca DA, da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:66-70.
275. Nicolai SP, Kruidenier LM, Bendermacher BL, Prins MH, Teijink JA. Ginkgo biloba for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2: CD006888.
276. Labropoulos N, Wierks C, Suffoletto B. Intermittent pneumatic compression for the treatment of lower extremity arterial disease: a systematic review. *Vasc Med* 2002;7:141-148.
277. de Haro J, Acin F, Florez A, Bleda S, Fernandez JL. A prospective randomized controlled study with intermittent mechanical compression of the calf in patients with claudication. *J Vasc Surg* 2010;51:857-862.
278. Diehm N, Baumgartner I, Jaff M, Do DD, Minar E, Schmidli J, Diehm C, Biamino G, Vermassen F, Scheinert D, van Sambeek MR, Schillinger M. A call for uniform reporting standards in studies assessing endovascular treatment for chronic ischaemia of lower limb arteries. *Eur Heart J* 2007;28:798-805.
279. Spronk S, Bosch JL, den Hoed PT, Veen HF, Pattynama PM, Hunink MG. Intermittent claudication: clinical effectiveness of endovascular revascularization versus supervised hospital-based exercise training—randomized controlled trial. *Radiology* 2009;250:586-595.
280. Klein WM, van der Graaf Y, Seegers J, Moll FL, Mali WP. Long-term cardiovascular morbidity, mortality, and reintervention after endovascular treatment in patients with iliac artery disease: The Dutch Iliac Stent Trial Study. *Radiology* 2004;232:491-498.
281. Bosch JL, Hunink MG. Meta-analysis of the results of percutaneous transluminal angioplasty and stent placement for aortoiliac occlusive disease. *Radiology* 1997; 204:87-96.
282. Kashyap VS, Pavkov ML, Bena JF, Sarac TP, O'Hara PJ, Lyden SP, Clair DG. The management of severe aortoiliac occlusive disease: endovascular therapy rivals open reconstruction. *J Vasc Surg* 2008;48:1451-1457.
283. Grenacher L, Rohde S, Ganger E, Deutsch J, Kauffmann GW, Richter GM. In vitro comparison of self-expanding versus balloon-expandable stents in a human ex vivo model. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006;29:249-254.
284. Tetteroo E, van der Graaf Y, Bosch JL, van Engelen AD, Hunink MG, Eikelboom BC, Mali WP. Randomised comparison of primary stent placement versus primary angioplasty followed by selective stent placement in patients with iliac-artery occlusive disease. Dutch Iliac Stent Trial Study Group. *Lancet* 1998;351:1153-1159.
285. Schillinger M, Sabeti S, Dick P, Amighi J, Mlekusch W, Schlager O, Loewe C, Cejna M, Lammer J, Minar E. Sustained benefit at 2 years of primary femoropopliteal stenting compared with balloon angioplasty with optional stenting. *Circulation* 2007;115:2745-2749.
286. Dick P, Wallner H, Sabeti S, Loewe C, Mlekusch W, Lammer J, Koppensteiner R, Minar E, Schillinger M. Balloon angioplasty versus stenting with nitinol stents in intermediate length superficial femoral artery lesions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;74:1090-1095.
287. Scheinert D, Scheinert S, Sax J, Piorkowski C, Braunlich S, Ulrich M, Biamino G, Schmidt A. Prevalence and clinical impact of stent fractures after femoropopliteal stenting. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:312-315.
288. Duda SH, Bosiers M, Lammer J, Scheinert D, Zeller T, Oliva V, Tielbeek A, Anderson J, Wiesinger B, Tepe G, Lansky A, Jaff MR, Mudde C, Tieleman H, Beregi JP. Drug-eluting and bare nitinol stents for the treatment of atherosclerotic lesions in the superficial femoral artery: long-term results from the SIROCCO trial. *J Endovasc Ther* 2006;13:701-710.
289. Tepe G, Zeller T, Albrecht T, Heller S, Schwarzwald U, Beregi JP, Claussen CD, Oldenburg A, Scheller B, Speck U. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. *N Engl J Med* 2008;358: 689-699.
290. Kedora J, Hohmann S, Garrett W, Munschaur C, Theune B, Gable D. Randomized comparison of percutaneous Viabahn stent grafts vs prosthetic femoropopliteal bypass in the treatment of superficial femoral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg* 2007;45:10-16.
291. Laird JR, Katzen BT, Scheinert D, Lammer J, Carpenter J, Buchbinder M, Dave R, Ansel G, Lansky A, Cristea E, Collins TJ, Goldstein J, Jaff MR. RESILIENT Investigators. Nitinol stent implantation versus balloon angioplasty for lesions in the superficial femoral artery and proximal popliteal artery: twelve-month

- results from the RESILIENT randomized trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:267-276.
292. Ferraresi R, Centola M, Ferlini M, Da Ros R, Caravaggi C, Assaloni R, Sganzeroli A, Pomidossi G, Bonanomi C, Danzi GB. Long-term outcomes after angioplasty of isolated, below-the-knee arteries in diabetic patients with critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37:336-342.
 293. Conrad MF, Kang J, Cambria RP, Brewster DC, Watkins MT, Kwolek CJ, LaMuraglia GM. Infrapopliteal balloon angioplasty for the treatment of chronic occlusive disease. *J Vasc Surg* 2009;50:799-805.
 294. Siablis D, Karnabatidis D, Katsanos K, Diamantopoulos A, Spiliopoulos S, Kagadis GC, Tsolakis J. Infrapopliteal application of sirolimus-eluting versus bare metal stents for critical limb ischemia: analysis of long-term angiographic and clinical outcome. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:1141-1150.
 295. Chiu KW, Davies RS, Nightingale PG, Bradbury AW, Adam DJ. Review of direct anatomical open surgical management of atherosclerotic aorto-iliac occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39:460-471.
 296. Twine CP, McLain AD. Graft type for femoro-popliteal bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;5:CD001487.
 297. Griffiths GD, Nagy J, Black D, Stonebridge PA. Randomized clinical trial of distal anastomotic interposition vein cuff in infrainguinal polytetrafluoroethylene bypass grafting. *Br J Surg* 2004;91:560-562.
 298. SCAMICOS. PTFE bypass to below-knee arteries: distal vein collar or not? A prospective randomised multicentre study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39: 747-754.
 299. Takagi H, Goto SN, Matsui M, Manabe H, Umemoto T. A contemporary meta-analysis of Dacron versus polytetrafluoroethylene grafts for femoropopliteal bypass grafting. *J Vasc Surg* 2010;52:232-236.
 300. Johnson WC, Lee KK. A comparative evaluation of polytetrafluoroethylene, umbilical vein, and saphenous vein bypass grafts for femoral-popliteal above-knee revascularization: a prospective randomized Department of Veterans Affairs cooperative study. *J Vasc Surg* 2000;32:268-277.
 301. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, Ruckley CV, Raab GM; BASIL Trial Participants. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: an intention-to-treat analysis of amputation-free and overall survival in patients randomized to a bypass surgery-first or a balloon angioplasty-first revascularization strategy. *J Vasc Surg* 2010;51:55-175.
 302. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, Ruckley CV, Raab G, Storkey H. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1925-1934.
 303. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, Ruckley CV, Raab GM; BASIL Trial Participants. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: a survival prediction model to facilitate clinical decision making. *J Vasc Surg* 2010;51:525-685.
 304. Diehm N, Schillinger M, Minar E, Gretener S, Baumgartner I. TASC II section E3 on the treatment of acute limb ischemia: commentary from European interventionists. *J Endovasc Ther* 2008;15:126-128.
 305. Bandyk DF. Surveillance after lower extremity arterial bypass. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2007;19:376-383.
 306. Davies AH, Hawdon AJ, Sydes MR, Thompson SG; VGST Participants. Is duplex surveillance of value after leg vein bypass grafting? Principal results of the Vein Graft Surveillance Randomised Trial (VGST). *Circulation* 2005;112:1985-1991.
 307. Brumberg RS, Back MR, Armstrong PA, Cuthbertson D, Shames ML, Johnson BL, Bandyk DF. The relative importance of graft surveillance and warfarin therapy in infrainguinal prosthetic bypass failure. *J Vasc Surg* 2007;46:1160-1166.
 308. Brown J, Lethaby A, Maxwell H, Wawrzyniak AJ, Prins MH. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;4:CD000535.
 309. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial. *Lancet* 2000;355:346-351.
 310. Johnson WC, Williford WO; Department of Veterans Affairs Cooperative Study #362. Benefits, morbidity, and mortality associated with long-term administration of oral anticoagulant therapy to patients with peripheral arterial bypass procedures: a prospective randomized study. *J Vasc Surg* 2002;35:413-421.
 311. Sarac TP, Huber TS, Back MR, Ozaki CK, Carlton LM, Flynn TC, Seeger JM. Warfarin improves the outcome of infrainguinal vein bypass grafting at high risk for failure. *J Vasc Surg* 1998;28:446-457.
 312. Belch JJ, Dormandy J, CASPAR Writing Committee, Biasi BM, Cairoli M, Diehm C, Eikelboom B, Golledge J, Jawien A, Lepantalo M, Norgren L, Hiatt WR, Becquemain JP, Bergqvist D, Clement D, Baumgartner I, Minar E, Stonebridge P, Vermassen F, Matyas L, Leizorovicz A. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg* 2010;52:825-833, 833 e821-822.
 313. Dagher NN, Modrall JG. Pharmacotherapy before and after revascularization: anticoagulation, antiplatelet agents, and statins. *Semin Vasc Surg* 2007;20:10-14.
 314. Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, Ikeda U, Shintani S, Masaki H, Amano K, Kishimoto Y, Yoshimoto K, Akashi H, Shimada K, Iwasaka T, Imaizumi T. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:427-435.
 315. Kusumanto YH, van Weel V, Mulder NH, Smit AJ, van den Dungen JJ, Hooymans JM, Sluiter WJ, Tio RA, Quax PH, Gans RO, Dullaart RP, Hospers GA. Treatment with intramuscular vascular endothelial growth factor gene compared with placebo for patients with diabetes mellitus and critical limb ischemia: a double-blind randomized trial. *Hum Gene Ther* 2006;17: 683-691.
 316. Nikol S, Baumgartner I, Van Belle E, Diehm C, Visona A, Capogrossi MC, Ferreira-Maldent N, Gallino A, Wyatt MG, Wijesinghe LD, Fusari M, Stephan D, Emmerich J, Pompilio G, Vermassen F, Pham E, Grek V, Coleman M, Meyer F. Therapeutic angiogenesis with intramuscular NV1FGF improves amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *Mol Ther* 2008;16:972-978.
 317. Shigematsu H, Yasuda K, Iwai T, Sasajima T, Ishimaru S, Ohashi Y, Yamaguchi T, Ogihara T, Morishita R. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of hepatocyte growth factor plasmid for critical limb ischemia. *Gene Ther* 2010;17:1152-1161.
 318. Rajagopalan S, Mohler ER 3rd, Lederman RJ, Mendelsohn FO, Saucedo JF, Goldman CK, Blebea J, Macko J, Kessler PD, Rasmussen HS, Annex BH. Regional angiogenesis with vascular endothelial growth factor in peripheral arterial disease: a phase II randomized, double-blind, controlled study of adenoviral delivery of vascular endothelial growth factor 121 in patients with disabling intermittent claudication. *Circulation* 2003;108:1933-1938.
 319. Grossman PM, Mendelsohn F, Henry TD, Hermiller JB, Litt M, Saucedo JF, Weiss RJ, Kandzari DE, Kleiman N, Anderson RD, Gottlieb D, Karlsberg R, Snell J, Rocha-Singh K. Results from a phase II multicenter, double-blind placebo-controlled study of Del-1 (VLTS-589) for intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. *Am Heart J* 2007;153:874-880.
 320. Huang PP, Yang XF, Li SZ, Wen JC, Zhang Y, Han ZC. Randomised comparison of G-CSF-mobilized peripheral blood mononuclear cells versus bone marrow mononuclear cells for the treatment of patients with lower limb arteriosclerosis obliterans. *Thromb Haemost* 2007;98:1335-1342.
 321. Sprengers RW, Moll FL, Verhaar MC. Stem cell therapy in PAD. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39 Suppl 1:S38-S43.
 322. Belch J, Hiatt WR, Baumgartner I, Driver IV, Nikol S, Norgren L, Van Belle E; on behalf of the TAMARIS Committees and Investigators. Effect of fibroblast growth factor NV1FGF on amputation and death: a randomized placebo-controlled trial of gene therapy in critical limb ischaemia. *Lancet* 2011;377: 1929-1937.
 323. Whyman MR, Fowkes FG, Kerracher EM, Gillespie IN, Lee AJ, Housley E, Ruckley CV. Is intermittent claudication improved by percutaneous transluminal angioplasty? A randomized controlled trial. *J Vasc Surg* 1997;26:551-557.
 324. Greenhalgh RM, Belch JJ, Brown LC, Gaines PA, Gao L, Reise JA, Thompson SG. The adjuvant benefit of angioplasty in patients with mild to moderate intermittent claudication (MIMIC)

- managed by supervised exercise, smoking cessation advice and best medical therapy: results from two randomised trials for stenotic femoropopliteal and aortoiliac arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;36: 680-688.
325. Murphy TP, Hirsch AT, Ricotta JJ, Cutlip DE, Mohler E, Regensteiner JG, Comerota AJ, Cohen DJ; CLEVER Steering Committee. The Claudication: Exercise Vs. Endoluminal Revascularization (CLEVER) study: rationale and methods. *J Vasc Surg* 2008;47:1356-1363.
 326. Diehm C, Lange S, Darius H, Pittrow D, von Stritzky B, Tepohl G, Haberl RL, Allenberg JR, Dasch B, Trampisch HJ. Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care. *Eur Heart J* 2006;27:1743-1749.
 327. Slovut DP, Sullivan TM. Critical limb ischemia: medical and surgical management. *Vasc Med* 2008;13:281-291.
 328. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, Jones DN. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg* 1997;26:517-538.
 329. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg* 2007;45:645-654.
 330. Catalano M, Born G, Peto R. Prevention of serious vascular events by aspirin amongst patients with peripheral arterial disease: randomized, double-blind trial. *J Intern Med* 2007;261:276-284.
 331. Dick F, Diehm N, Galimanis A, Husmann M, Schmidli J, Baumgartner I. Surgical or endovascular revascularization in patients with critical limb ischemia: influence of diabetes mellitus on clinical outcome. *J Vasc Surg* 2007;45:751-761.
 332. Lawrence PF, Chandra A. When should open surgery be the initial option for critical limb ischaemia? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39 Suppl 1:S32-S37.
 333. Van Damme H, Zhang L, Baguet E, Creemers E, Albert A, Limet R. Crural artery bypass with the autogenous greater saphenous vein. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26:635-642.
 334. Pomposelli FB, Kansal N, Hamdan AD, Belfield A, Sheahan M, Campbell DR, Skillman JJ, Logerfo FW. A decade of experience with dorsalis pedis artery bypass: analysis of outcome in more than 1000 cases. *J Vasc Surg* 2003;37: 307-315.
 335. Conte MS, Geraghty PJ, Bradbury AW, Hevelone ND, Lipsitz SR, Moneta GL, Nehler MR, Powell RJ, Sidawy AN. Suggested objective performance goals and clinical trial design for evaluating catheter-based treatment of critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2009;50:1462-1473.
 336. Wolfe JH, Wyatt MG. Critical and subcritical ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;13:578-582.
 337. Taylor SM, Cull DL, Kalbaugh CA, Cass AL, Harmon SA, Langan EM 3rd, Youkey JR. Critical analysis of clinical success after surgical bypass for lower-extremity ischemic tissue loss using a standardized definition combining multiple parameters: a new paradigm of outcomes assessment. *J Am Coll Surg* 2007;204: 831-838.
 338. Dormandy JA. Prostanoid drug therapy for peripheral arterial occlusive disease—the European experience. *Vasc Med* 1996;1:155-158.
 339. Creutzig A, Lehmacher W, Elze M. Meta-analysis of randomised controlled prostaglandin E1 studies in peripheral arterial occlusive disease stages III and IV. *Vasa* 2004;33:137-144.
 340. Ruffolo AJ, Romano M, Ciapponi A. Prostanoids for critical limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1:CD006544.
 341. Ubbink DT, Vermeulen H. Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3:CD004001.
 342. Sobel M, Verhaeghe R. Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:815S-843S.
 343. Ouriel K, Shortell CK, DeWeese JA, Green RM, Francis CW, Azodo MV, Gutierrez OH, Manzione JV, Cox C, Marder VJ. A comparison of thrombolytic therapy with operative revascularization in the initial treatment of acute peripheral arterial ischemia. *J Vasc Surg* 1994;19:1021-1030.
 344. Results of a prospective randomized trial evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of the lower extremity. The STILE trial. *Ann Surg* 1994;220: 251-266.
 345. Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA. A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS) Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:1105-1111.
 346. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliquet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky P, Alfieri O, Dunning J, Elia S, Kappetein P, Lockowandt U, Sarris G, Vouhe P, von Segesser L, Agewall S, Aladashvili A, Alexopoulos D, Antunes MJ, Atalar E, Brutel de la Riviere A, Doganov A, Eha J, Fajadet J, Ferreira R, Garot J, Halcox J, Hasin Y, Janssens S, Kervinen K, Laufer G, Legrand V, Nashef SA, Neumann FJ, Niemela K, Nihoyannopoulos P, Noc M, Piek JJ, Pirk J, Rozenman Y, Sabate M, Starc R, Thielmann M, Wheatley DJ, Windecker S, Zembala M. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010;31:2501-2555.
 347. Cupples LA, Gagnon DR, Wong ND, Ostfeld AM, Kannel WB. Preexisting cardiovascular conditions and long-term prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham Study. *Am Heart J* 1993;125:863-872.
 348. Alberts MJ, Bhatt DL, Mas JL, Ohman EM, Hirsch AT, Rother J, Salette G, Goto S, Smith SC Jr, Liao CS, Wilson PW, Steg PG; REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry Investigators. Three-year follow-up and event rates in the international REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J* 2009;30:2318-2326.
 349. Ferrieres J, Cambou JP, Gayet JL, Herrmann MA, Leizorovicz A. Prognosis of patients with atherothrombotic disease: a prospective survey in a non-hospital setting. *Int J Cardiol* 2006;112:302-307.
 350. Aboyans V, Lacroix P. Indications for carotid screening in patients with coronary artery disease. *Presse Med* 2009;38:977-986.
 351. Blacker DJ, Flemming KD, Link MJ, Brown RD Jr. The preoperative cerebrovascular consultation: common cerebrovascular questions before general or cardiac surgery. *Mayo Clin Proc* 2004;79:223-229.
 352. Aboyans V, Lacroix P, Guilloux J, Rolle F, Le Guyader A, Cautres M, Cornu E, Laskar M. A predictive model for screening cerebrovascular disease in patient undergoing coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2005;4:90-95.
 353. Brown KR, Kresowik TF, Chin MH, Kresowik RA, Grund SL, Hendel ME. Multi-state population-based outcomes of combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass. *J Vasc Surg* 2003;37:32-39.
 354. Selim M. Perioperative stroke. *N Engl J Med* 2007;356:706-713.
 355. Naylor R, Cuffe RL, Rothwell PM, Loftus IM, Bell PR. A systematic review of outcome following synchronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass: influence of surgical and patient variables. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26:230-241.
 356. Kolh PH, Comte L, Tchana-Sato V, Honore C, Kerzmann A, Mauger M, Limet R. Concurrent coronary and carotid artery surgery: factors influencing perioperative outcome and long-term results. *Eur Heart J* 2006;27:49-56.
 357. Hill MD, Shrive FM, Kennedy J, Feasby TE, Ghali WA. Simultaneous carotid endarterectomy and coronary artery bypass surgery in Canada. *Neurology* 2005;64:1435-1437.
 358. Dubinsky RM, Lai SM. Mortality from combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass surgery in the US. *Neurology* 2007;68:195-197.
 359. Byrne J, Darling RC 3rd, Roddy SP, Mehta M, Paty PS, Kreienberg PB, Chang BB, Ozsvath KJ, Shah DM. Combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass grafting in patients with asymptomatic high-grade stenoses: an analysis of 758 procedures. *J Vasc Surg* 2006;44:67-72.

360. Char D, Cuadra S, Ricotta J, Bilfinger T, Giron F, McLarty A, Krukenkamp I, Saltman A, Seifert F. Combined coronary artery bypass and carotid endarterectomy: long-term results. *Cardiovasc Surg* 2002;10:111-115.
361. Cywinski JB, Koch CG, Krajewski LP, Smedira N, Li L, Starr NJ. Increased risk associated with combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass graft surgery: a propensity-matched comparison with isolated coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;20:796-802.
362. Ricotta JJ, Wall LP, Blackstone E. The influence of concurrent carotid endarterectomy on coronary bypass: a case-controlled study. *J Vasc Surg* 2005;41: 397-401; discussion 401-392.
363. Timaran CH, Rosero EB, Smith ST, Valentine RJ, Modrall JG, Claggett GP. Trends and outcomes of concurrent carotid revascularization and coronary bypass. *J Vasc Surg* 2008;48:355-361.
364. Ziada KM, Yadav JS, Mukherjee D, Lauer MS, Bhatt DL, Kapadia S, Roffi M, Vora N, Tiong I, Bajzer C. Comparison of results of carotid stenting followed by open heart surgery versus combined carotid endarterectomy and open heart surgery (coronary bypass with or without another procedure). *Am J Cardiol* 2005;96:519-523.
365. Kovacic JC, Roy PR, Baron DW, Muller DW. Staged carotid artery stenting and coronary artery bypass graft surgery: initial results from a single center. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;67:142-148.
366. Randall MS, McKeivitt FM, Cleveland TJ, Gaines PA, Venables GS. Is there any benefit from staged carotid and coronary revascularization using carotid stents? A single-center experience highlights the need for a randomized controlled trial. *Stroke* 2006;37:435-439.
367. Mendiz O, Fava C, Valdivieso L, Dulbecco E, Raffaelli H, Lev G, Favaloro R. Synchronous carotid stenting and cardiac surgery: an initial single-center experience. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;68:424-428.
368. Van der Heyden J, Suttrop MJ, Bal ET, Ernst JM, Ackerstaff RG, Schaap J, Kelder JC, Schepens M, Plokker HW. Staged carotid angioplasty and stenting followed by cardiac surgery in patients with severe asymptomatic carotid artery stenosis: early and long-term results. *Circulation* 2007;116:2036-2042.
369. Ghosh J, Murray D, Khwaja N, Murphy MO, Walker MG. The influence of asymptomatic significant carotid disease on mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29: 88-90.
370. Naylor AR, Mehta Z, Rothwell PM. A systematic review and meta-analysis of 30-day outcomes following staged carotid artery stenting and coronary bypass. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37:379-387.
371. Van der Heyden J, Lans HW, van Werkum JW, Schepens M, Ackerstaff RG, Suttrop MJ. Will carotid angioplasty become the preferred alternative to staged or synchronous carotid endarterectomy in patients undergoing cardiac surgery? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;36:379-384.
372. Guzman LA, Costa MA, Angiolillo DJ, Zenni M, Wludyka P, Silliman S, Bass TA. A systematic review of outcomes in patients with staged carotid artery stenting and coronary artery bypass graft surgery. *Stroke* 2008;39:361-365.
373. Wiesmann M, Schopf V, Jansen O, Bruckmann H. Stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in patients with carotid artery stenosis: meta-analysis of randomized trial data. *Eur Radiol* 2008;18:2956-2966.
374. Versaci F, Reimers B, Del Giudice C, Schofer J, Giacomini A, Sacca S, Gandini R, Albiero R, Pellegrino A, Bertoldo F, Simonetti G, Chiariello L. Simultaneous hybrid revascularization by carotid stenting and coronary artery bypass grafting: the SHARP study. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:393-401.
375. Park S, Jung JH, Seo HS, Ko YG, Choi D, Jang Y, Chung N, Cho SY, Shim WH. The prevalence and clinical predictors of atherosclerotic renal artery stenosis in patients undergoing coronary angiography. *Heart Vessels* 2004;19:275-279.
376. Zhang Y, Ge JB, Qian JY, Ye ZB. Prevalence and risk factors of atherosclerotic renal artery stenosis in 1,200 Chinese patients undergoing coronary angiography. *Nephron Clin Pract* 2006;104:c185-c192.
377. Harding MB, Smith LR, Himmelstein SI, Harrison K, Phillips HR, Schwab SJ, Hermiller JB, Davidson CJ, Bashore TM. Renal artery stenosis: prevalence and associated risk factors in patients undergoing routine cardiac catheterization. *J Am Soc Nephrol* 1992;2:1608-1616.
378. Gross CM, Kramer J, Waigand J, Luft FC, Dietz R. Relation between arteriosclerosis in the coronary and renal arteries. *Am J Cardiol* 1997;80:1478-1481.
379. Przewlocki T, Kablak-Ziembicka A, Tracz W, Kozanecki A, Kopec G, Rubis P, Kostkiewicz M, Roslawiecka A, Rzeznik D, Stompor T. Renal artery stenosis in patients with coronary artery disease. *Kardiologia Pol* 2008;66:856-862; discussion 863-854.
380. Tumelero RT, Duda NT, Tognon AP, Thiesen M. Prevalence of renal artery stenosis in 1,656 patients who have undergone cardiac catheterization. *Arq Bras Cardiol* 2006;87:248-253.
381. Kownator S, Cambou JP, Cacoub P, Leger P, Luzy F, Herrmann MA, Priollet P. Prevalence of unknown peripheral arterial disease in patients with coronary artery disease: data in primary care from the IPSILON study. *Arch Cardiovasc Dis* 2009;102:625-631.
382. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, Krook SH, Hunninghake DB, Comerota AJ, Walsh ME, McDermott MM, Hiatt WR. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001;286:1317-1324.
383. Agnelli G, Cimminiello C, Meneghetti G, Urbinati S; Polyvascular Atherothrombosis Observational Survey Investigators. Low ankle-brachial index predicts an adverse 1-year outcome after acute coronary and cerebrovascular events. *J Thromb Haemost* 2006;4:2599-2606.
384. Poredos P, Jug B. The prevalence of peripheral arterial disease in high risk subjects and coronary or cerebrovascular patients. *Angiology* 2007;58:309-315.
385. Hayoz D, Bounameaux H, Canova CR. Swiss Atherothrombosis Survey: a field report on the occurrence of symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. *J Intern Med* 2005;258:238-243.
386. Eagle KA, Rihal CS, Foster ED, Mickel MC, Gersh BJ. Long-term survival in patients with coronary artery disease: importance of peripheral vascular disease. The Coronary Artery Surgery Study (CASS) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1091-1095.
387. Behar S, Zion M, Reicher-Reiss H, Kaplinsky E, Goldbourt U. Short- and long-term prognosis of patients with a first acute myocardial infarction with concomitant peripheral vascular disease. *SPRINT Study Group. Am J Med* 1994;96: 15-19.
388. Makowsky MJ, McAlister FA, Galbraith PD, Southern DA, Ghali WA, Knudtson ML, Tsuyuki RT; Alberta Provincial Program for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. Lower extremity peripheral arterial disease in individuals with coronary artery disease: prognostic importance, care gaps, and impact of therapy. *Am Heart J* 2008;155:348-355.
389. Brevetti G, Oliva G, Silvestro A, Scopacasa F, Chiariello M. Prevalence, risk factors and cardiovascular comorbidity of symptomatic peripheral arterial disease in Italy. *Atherosclerosis* 2004;175:131-138.
390. Mukherjee D, Eagle KA, Kline-Rogers E, Feldman LJ, Juliard JM, Agnelli G, Budaj A, Avezum A, Allegrone J, FitzGerald G, Steg PG. Impact of prior peripheral arterial disease and stroke on outcomes of acute coronary syndromes and effect of evidence-based therapies (from the Global Registry of Acute Coronary Events). *Am J Cardiol* 2007;100:1-6.
391. Leger P, Ferrieres J, Cantie P, Cambou JP, Ruidavets JB, Tarabba P, Berdague P, Boccalon H. [Chronic obliterative arterial disease of the lower limbs in the coronary patient: prevalence and prognostic incidence. The Monica Toulouse register]. *Rev Med Interne* 1999;20:404-407.
392. Saw J, Bhatt DL, Moliterno DJ, Brener SJ, Steinhilb SR, Lincoff AM, Tcheng JE, Harrington RA, Simoons M, Hu T, Sheikh MA, Kereiakes DJ, Topol EJ. The influence of peripheral arterial disease on outcomes: a pooled analysis of mortality in eight large randomized percutaneous coronary intervention trials. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1567-1572.
393. Rihal CS, Sutton-Tyrrell K, Guo P, Keller NM, Jandova R, Sellers MA, Schaff HV, Holmes DR Jr. Increased incidence of periprocedural complications among patients with peripheral vascular disease undergoing myocardial revascularization in the bypass angioplasty revascularization investigation. *Circulation* 1999; 100:171-177.

394. Aboyans V, Lacroix P, Postil A, Guilloux J, Rolle F, Cornu E, Laskar M. Subclinical peripheral arterial disease and incompressible ankle arteries are both long-term prognostic factors in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:815-820.
395. Monaco M, Stassano P, Di Tommaso L, Pepino P, Giordano A, Pinna GB, Iannelli G, Ambrosio G. Systematic strategy of prophylactic coronary angiography improves long-term outcome after major vascular surgery in medium- to high-risk patients: a prospective, randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54: 989-996.
396. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, Goldman S, Krupski WC, Littooy F, Pierpont G, Santilli S, Rapp J, Hattler B, Shunk K, Jaenicke C, Thottapurathu L, Ellis N, Reda DJ, Henderson WG. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2795-2804.
397. Poldermans D, Schouten O, Vidakovic R, Bax JJ, Thomson IR, Hoeks SE, Feringa HH, Dunkelgrun M, de Jaegere P, Maat A, van Sambeek MR, Kertai MD, Boersma E; DECREASE Study Group. A clinical randomized trial to evaluate the safety of a noninvasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery: the DECREASE-V Pilot Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49: 1763-1769.
398. Hertzner NR, Young JR, Beven EG, Graor RA, O'Hara PJ, Ruschhaupt WF 3rd, deWolfe VG, Maljovec LC. Coronary angiography in 506 patients with extra-cranial cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 1985;145:849-852.
399. Hofmann R, Kypta A, Steinwender C, Kerschner K, Grund M, Leisch F. Coronary angiography in patients undergoing carotid artery stenting shows a high incidence of significant coronary artery disease. *Heart* 2005;91:1438-1441.
400. Illuminati G, Ricco JB, Greco C, Mangieri E, Calio F, Ceccanei G, Pacile MA, Schiariti M, Tanzilli G, Barilla F, Paravati V, Mazzesi G, Miraldi F, Tritapepe L. Systematic preoperative coronary angiography and stenting improves postoperative results of carotid endarterectomy in patients with asymptomatic coronary artery disease: a randomised controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39:139-145.
401. Hertzner NR, Beven EG, Young JR, O'Hara PJ, Ruschhaupt WF 3rd, Graor RA, Dewolfe VG, Maljovec LC. Coronary artery disease in peripheral vascular patients. A classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management. *Ann Surg* 1984;199:223-233.
402. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, Goto S, Liao CS, Richard AJ, Rother J, Wilson PW; REACH REGISTRY Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006;295:180-189.
403. Aronow WS, Ahn C. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women >62 years of age. *Am J Cardiol* 1994;74:64 - 65.
404. Ness J, Aronow WS. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, ischemic stroke, and peripheral arterial disease in older persons, mean age 80 years, in an academic hospital-based geriatrics practice. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47:1255-1256.
405. Lange S, Trampisch HJ, Haberl R, Darius H, Pittrow D, Schuster A, von Stritzky B, Tepohl G, Allenberg JR, Diehm C. Excess 1-year cardiovascular risk in elderly primary care patients with a low ankle-brachial index (ABI) and high homocysteine level. *Atherosclerosis* 2005;178:351 -357.
406. Bhatt D, Eagle K, Ohman EM, Hirsch AT, S? G, Wislon PFW, D'Agostino R, Liao CS, Mas JL, Rother J, Smith SC, Salette G, Constant CF, Massaro JM, Steg PG. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA* 2010;304: 1350-1357.
407. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-1516.