

Ghidul ESC pentru Diagnosticul și Tratamentul Bolilor Arterelor Periferice (Partea I)

Documentul acoperă boala aterosclerotică de artere carotide extracraniene și vertebrale, artere mezenterice, artere renale, arterele extremităților superioare și inferioare

Comitetul Societății Europene de Cardiologie (ESC) pentru Diagnosticul și Tratamentul Bolilor Arterelor Periferice

Ghid aprobat de Organizația Europeană a Stroke-ului (ESO)

Autorii/Membrii Consiliului de elaborare a ghidului: Michal Tendera (Președinte) (Polonia), Victor Aboyans (Co-Președinte) (Franța), Marie-Louise Bartelink (Olanda), Iris Baumgartner (Elveția), Denis Clement (Belgia), Jean-Philippe Collet (Franța), Alberto Cremonesi (Italia), Marco De Carlo (Italia), Raimund Erbel (Germania), F. Gerry R. Fowkes (Marea Britanie), Magda Heras (Spania), Serge Kownator (Franța), Erich Minar (Austria), Jan Ostergren (Suedia), Don Poldermans (Olanda), Vincent Rimbau (Spania), Marco Roffi (Elveția), Joachim Röther (Germania), Horst Sievert (Germania), Marc van Sambeek (Olanda), Thomas Zeller (Germania).

Traducere realizată de către Irina Modavu, sub coordonarea Grupului de Lucru de Cardiologie Invazivă, Președinte: Dr. Marian Croitoru, Secretar: Dr. Rodica Niculescu

Cuvinte cheie: boala arterială periferică • boala arterelor carotide • boala arterelor vertebrale • boala arterelor membrelor superioare • boala arterelor mezenterice • boala arterelor renale • boala arterelor membrelor inferioare • boala arterială cu localizări multiple

CUPRINS

Abrevieri și acronime.....	231
1. Preambul.....	232
2. Introducerea.....	234
3. Aspecte generale.....	234
3.1 Epidemiologia.....	234
3.2 Factorii de risc.....	236
3.3 Abordarea generală a diagnosticului.....	237
3.3.1 Anamneza.....	237
3.3.2 Examenul clinic.....	237
3.3.3 Evaluarea paraclinică.....	237
3.3.4 Evaluarea ultrasonografică.....	237
3.3.4.1 Indicele gleznă-braț.....	237
3.3.4.2 Ultrasonografia Duplex arterială (DUS).....	238
3.3.5 Angiografia.....	238
3.3.6 Angiografia prin tomografie computerizată ..	238
3.3.7 Angiografia prin rezonanță magnetică.....	239
3.4 Tratamentul – reguli generale.....	239
3.4.1 Renunțarea la fumat.....	239
3.4.2 Medicația hipolipemiantă.....	239
3.4.3 Medicația antiplachetară și antitrombotică....	239
3.4.4 Tratamentul antihipertensiv.....	239
4. Teritoriile vasculare specifice.....	240
4.1 Boala arterelor carotide extracraniene și a arterelor vertebrale.....	240
4.1.1 Boala arterelor carotide.....	240
4.1.1.1 Definiție și prezentarea clinică.....	240
4.1.1.2 Diagnosticul.....	240
4.1.1.2.1 Evaluarea clinică.....	240
4.1.1.2.2 Evaluarea imagistică.....	241
4.1.1.3 Modalitățile de tratament.....	241
4.1.1.3.1 Tratamentul medical.....	241
4.1.1.3.2 Tratamentul chirurgical.....	242
4.1.1.3.3 Tratamentul endovascular.....	242
4.1.1.3.4 Experiența operatorului și prognosticul după stentarea arterei carotide.....	243
4.1.1.3.5 Dispozitivele de protecție împotriva embolizărilor distale.....	243
4.1.1.4 Managementul bolii de artere carotide..	243
4.1.1.4.1 Boala asimptomatică de artere carotide.....	243
4.1.1.4.1.1 Tratamentul chirurgical.....	243
4.1.1.4.1.2 Tratamentul endovascular.....	244

4.1.1.4.2	Boala simptomatică de artere carotide.....	245	4.5.2.6	Angiografia digitală cu substrație	
4.1.1.4.2.1	Tratamentul chirurgical.....	245	4.5.2.7	Alte teste	
4.1.1.4.2.2	Tratamentul endovascular versus chirurgical	246	4.5.3	Strategiile de tratament	
4.1.2	Boala arterelor vertebrale	247	4.5.3.1	Tratamentul conservator	
4.1.2.1	Definiție și evoluția naturală	247	4.5.3.1.1	Terapia prin exercițiu fizic	
4.1.2.2	Evaluarea imagistică	247	4.5.3.1.2	Terapia farmacologică	
4.1.2.3	Managementul bolii de arteră vertebrală	248	4.5.3.1.2.1	Cilostazolul	
4.2	Boala arterelor membrelor superioare	248	4.5.3.1.2.2	Naftidofuril	
4.2.1	Definiție și prezentarea clinică.....	248	4.5.3.1.2.3	Pentoxifilina	
4.2.2	Evoluția naturală.....	248	4.5.3.1.2.4	Carnitina și propionil-L-carnitina	
4.2.3	Examenul clinic	248	4.5.3.1.2.5	Buflomedil	
4.2.4	Metodele de diagnostic	249	4.5.3.1.2.6	Medicamentele antihipertensive	
4.2.4.1	Ultrasonografia Duplex arterială (DUS) 249		4.5.3.1.2.7	Medicamentele hipolipemiante	
4.2.4.2	Angiografia prin tomografie computerizată.....	249	4.5.3.1.2.8	Agenții antiplachetari	
4.2.4.3	Angiografia prin rezonanță magnetică ..	249	4.5.3.1.2.9	Alte terapii	
4.2.4.4	Angiografia digitală cu substrație	249	4.5.3.2	Tratamentul endovascular pentru boala arterelor membrelor inferioare	
4.2.5	Tratamentul	249	4.5.3.2.1	Segmentul aortoiliac	
4.3	Boala arterelor mezenterice	250	4.5.3.2.2	Segmentul femuropopliteal	
4.3.1	Definiție	250	4.5.3.2.3	Arterele infrapopliteale	
4.3.2	Prezentarea clinică	250	4.5.3.3	Tratamentul chirurgical	
4.3.3	Prevalența și evoluția naturală	250	4.5.3.3.1	Boala aortoiliacă	
4.3.4	Strategia de diagnostic	250	4.5.3.3.2	Boala infrainghinală	
4.3.5	Stratificarea prognosticului	251	4.5.3.3.3	Supravegherea pacienților pe termen lung	
4.3.6	Tratamentul	251	4.5.3.3.4	Tratamentul antiplachetar și anticoagulant după revascularizare	
4.4	Boala arterelor renale	251	4.5.3.4	Terapia cu celule stem și terapia genică pentru revascularizare	
4.4.1	Prezentarea clinică	252	4.5.4	Managementul claudicației intermitente	
4.4.2	Evoluția naturală	252	4.5.4.1	Tratamentul medical	
4.4.3	Strategia de diagnostic	252	4.5.4.2	Tratamentul intervențional	
4.4.4	Stratificarea prognostică	253	4.5.5	Ischemia critică de membru inferior (ICM)	
4.4.5	Tratamentul	253	4.5.5.1	Definiție și prezentarea clinică	
4.4.5.1	Tratamentul medical	253	4.5.5.2	Opțiunile terapeutice	
4.4.5.2	Revascularizarea	253	4.5.6	Ischemia acută de membru inferior (IAM)	
4.4.5.2.1	Impactul revascularizării asupra controlului tensiunii arteriale	254	4.6	Boala arterială cu localizări multiple	
4.4.5.2.2	Impactul revascularizării asupra funcției renale	254	4.6.1	Definiție	
4.4.5.2.3	Impactul revascularizării pe supraviețuire	255	4.6.2	Impactul bolii arteriale cu localizări multiple asupra prognosticului	
4.4.5.2.4	Rezultatele tehnice ale revascularizării endovasculare	255	4.6.3	Screening-ul și managementul bolii arteriale cu localizări multiple	
4.4.5.2.5	Rolul revascularizării chirurgicale .	256	4.6.3.1	Boala arterială periferică co-existentă la pacienții cu boala coronariană	
4.5	Boala arterelor membrelor inferioare		4.6.3.1.1	Boala arterelor carotide la pacienții care se prezintă cu boală coronariană manifestă	
4.5.1	Prezentarea clinică		4.6.3.1.1.1	Stenoza de arteră carotidă la pacienții care nu sunt programați pentru bypass coronarian	
4.5.1.1	Simptomele		4.6.3.1.1.2	Stenoza de arteră carotidă la pacienții programați pentru bypass coronarian	
4.5.1.2	Examenul clinic		4.6.3.1.2	Boala arterelor renale la pacienții care	
4.5.2	Evaluarea paraclinică				
4.5.2.1	Indicele gleznă-braț (IGB)				
4.5.2.2	Testul de efort				
4.5.2.3	Evaluarea ultrasonografică				
4.5.2.4	Angiografia prin tomografie computerizată				
4.5.2.5	Angiografia prin rezonanță magnetică				

- se prezintă cu manifestări de boală coronariană
- 4.6.3.1.3 Boala arterelor membrelor inferioare la pacienții care se prezintă cu manifestări de boală coronariană
- 4.6.3.2 Screening-ul și managementul bolii arteriale coronariene la pacienții cu boli arteriale periferice
- 4.6.3.2.1 Screening-ul și managementul bolii arteriale coronariene la pacienții cu boală de artere carotide
- 4.6.3.2.2 Screeningul și managementul bolii coronariene la pacienții care se prezintă cu boala arterelor membrelor inferioare
- 4.6.3.2.2.1 Pacienții cu boală arterială a membrelor inferioare programați pentru revascularizare chirurgicală
- 4.6.3.2.2.2 Pacienții cu boală arterială a membrelor inferioare fără soluție chirurgicală

5. Lacune în dovezi

6. Bibliografie 256

7. Apendici de găsit pe pagina de internet a ESC www.escardio.org/guidelines

ABREVIERI ȘI ACRONIME

2D	ecografia bi-dimensională
3D	ecografia tri-dimensională
AAA	anevrism de aortă abdominală
ACAS	Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study
ACCF	American College of Cardiology Foundation
ACST	Asymptomatic Carotid Surgery Trial
ACT	angiografia prin tomografie computerizată
ADS	angiografia digitală cu substracție
AFC	artera femurală comună
AFS	artera femurală superficială
AIC	artera iliacă comună
AIE	artera iliacă externă
AIT	accident ischemic tranzitor;
ARM	angiografia prin rezonanță magnetică
ASD	angiografia cu substracție digitală
ASTRAL	Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions trial
AV	boala arterelor vertebrale
AVC	accident vascular cerebral
BAC	boala arterelor coronare
BAMI	boala arterelor membrelor inferioare

BAMS	boala arterelor membrelor superioare
BAP	boala arterelor periferice
BASIL	Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg
BCV	boli cardiovasculare
BOA	Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin CABG coronary artery bypass grafting
BRA II	blocant de receptor II al angiotensinei;
CABG	revascularizare prin bypass aorto-coronarian;
CAPRIE	Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk for Ischaemic Events
CAPTURE	Carotid ACCULINK/ACCUNET Post Approval Trial to Uncover Rare Events
CARP	Coronary Artery Revascularization Prophylaxis
CAS	stentarea arterelor carotide
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	endarterectomia carotidiană
CHARISMA	Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischaemic Stabilization, Management and Avoidance
CI	interval de încredere
CLEVER	Claudication: Exercise Versus Endoluminal Revascularization
CORAL	Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions
COURAGE	Clinical Outcomes Utilization Revascularization and Aggressive Drug Evaluation
CPG	Committee for Practice Guidelines (Comitetul pentru elaborarea Ghidurilor de Practică medicală)
CREST	Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial
CT	tomografie computerizată
DECREASE-V	Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation
DRASTIC	Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study
DUS	ultrasonografia duplex arterială

EACTS	European Association for Cardio Thoracic Surgery	PCI	intervenții coronariene percutane
EAS	European Atherosclerosis Society	PET	tomografia cu emisie de pozitroni
ECA	enzima de conversie a angiotensinei	PRO-CAS	Predictors of Death and Stroke in CAS
ECST	European Carotid Surgery Trial	PTA	angioplastia transluminală percutană
EPD	dispozitive de protecție împotriva embolizărilor distale	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
ESC	European Society of Cardiology	RCT	studii clinice randomizate controlate
ESH	European Society of Hypertension	REACH	Reduction of Atherothrombosis for Continued Health
ESRD	boala renală în stadiul terminal	RFG	rata filtrării glomerulare
EUROSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation	RM	rezonanța magnetică
EVA-3S	Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis	RR	risk ratio
EXACT	Emboshield and Xact Post Approval Carotid Stent Trial	SAPPHIRE	Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy
GALA	General Anaesthesia versus Local Anaesthesia for Carotid Surgery	SAR	stenoza de artere renale
GIM	grosime intimă-medie	SCA	sindroame coronariene acute
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events	SCAI	Society for Cardiovascular Angiography and Interventions
HbA1c	hemoglobina glicozilată	SIR	Society of Interventional Radiology
HDL	high-density lipoprotein	SPACE	Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy
HOPE	Heart Outcomes Prevention Evaluation	SPARCL	Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Study
HR	hazard ratio	SRAA	sistemul renină-angiotensină-aldosteron
ICM	ischemia critică de membru inferior	SSYLVIA	Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries
ICSS	International Carotid Stenting Study	STAR	Stent Placement in Patients With Atherosclerotic Renal Artery Stenosis and Impaired Renal Function
IECA	inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei	SVMB	Society for Vascular Medicine and Biology
IGB	indice gleznă-braț	TASC	TransAtlantic Inter-Society Consensus
IM	infarct miocardic	TCPO2	presiunea parțială transcutanată a oxigenului
IRC	insuficiența renală cronică		
LDL	low-density lipoprotein		
MACCEs	evenimente adverse cardiace majore și cerebrovasculare		
MDCT	tomografia computerizată multidetector		
MONICA	Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease		
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial		
ONTARGET	Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial		
OR	odds ratio		
PARTNERS	Peripheral Arterial Disease Awareness, Risk, and Treatment: New Resources for Survival		

PREAMBUL

Ghidurile sumarizează și evaluează toate datele disponibile până în momentul redactării, pentru o anumit subiect, cu scopul de a sprijini medicul în selectarea celei mai bune strategii de management pentru un pa-

cient dat, cu o anumită afecțiune, luând în considerare impactul asupra evoluției, precum și raportul risc-beneficiu pentru un diagnostic specific sau pentru o metodă terapeutică. Ghidurile nu reprezintă un înlocuitor al tratatelor, ci sunt complementare lor și acoperă toate subiectele din Core Curriculum al Societății Europene de Cardiologie (ESC). Ghidurile și recomandările ar trebui să ajute medicul să ia deciziile, în practica de zi cu zi. Totuși, decizia finală cu privire la un anumit pacient trebuie luată numai de către medicul (medicii) care îl îngrijesc.

ESC, precum și alte societăți sau organizații au elaborat un număr mare de ghiduri în ultimii ani. Datorită impactului lor asupra practicii medicale, s-au stabilit criterii de calitate privind elaborarea acestor ghiduri, cu scopul de a face toate deciziile transparente pentru utilizator. Recomandările pentru formularea și elaborarea Ghidurilor ESC pot fi găsite pe website-ul ECS (<http://www.escardio.org/guidelines-survey/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>). Ghidurile ESC reprezintă poziția oficială a ESC asupra unei anumite teme și sunt reactualizate în mod regulat.

Membrii acestui Comitet au fost selectați de către ESC să reprezinte specialiștii implicați în îngrijirea medicală a pacienților cu această patologie. Experții selectați în acest domeniu au efectuat o analiză integrată a dovezilor publicate cu privire la diagnosticul, managementul, și/sau prevenția unei anumite boli, în concordanță cu politica ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). S-a efectuat o evaluare critică a procedurilor de diagnostic și de tratament ce a inclus și stabilirea raportului risc-beneficiu. Au fost incluse și evaluările asupra rezultatelor așteptate cu privire la populațiile mari, acolo unde au existat date. Nivelul de evidență și puterea recomandărilor cu privire la opțiunile existente asupra unui anumit tratament au fost cântărite și gradate potrivit unor scale predefinite, așa cum este subliniat în **Tabelul 1** și **2**.

Experții care au scris sau au evaluat Ghidul au completat declarații cu privire la formele de interes decurgând din orice relație, ce ar putea fi percepută ca reală sau potențială sursă a unui conflict de interese. Aceste declarații au fost reunite într-un fișier ce poate fi găsit pe website-ul ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Orice modificare a declarațiilor de interes, ce apare în timpul procesului de scriere a unui ghid, trebuie notificat către ESC și reactualizate informațiile de pe pagina de internet. Comitetul a primit întregul suport financiar din partea ESC fără implicarea industriei farmaceutice.

CPG al ESC supervizează și coordonează pregătirea noilor ghiduri elaborate de Comitete, grupuri de experți sau lideri de opinie. Comitetul este de asemenea responsabil de procesul de aprobare al acestor ghiduri. Ghidurile ESC sunt supuse unei evaluări extensive de către CPG și experți externi. După efectuarea revizuirilor necesare este aprobat de toți experții care fac parte din Comitet. Documentul final este aprobat de CPG pentru publicarea în *European Heart Journal*.

Tabelul 1. Clasele de recomandare

Clasele de recomandare	Definiție	Termenii sugerați pentru a fi utilizați
Clasa I	Dovadă și/sau acord general potrivit căruia un anumit tratament sau o procedură este benefică, utilă și eficientă	Este recomandat/ este indicat
Clasa II	Dovezi contradictorii sau divergență de opinie asupra utilității/eficacității unui anumit tratament sau proceduri	
Clasa IIa	Greutatea dovezilor/opiniilor este în favoarea utilității/eficacității	Trebuie luat în considerare
Clasa IIb	Utilitatea/eficacitatea este mai puțin stabilită de dovezi/opinii	Ar putea fi luat în considerare
Clasa III	Dovezi sau acord general potrivit căruia un anumit tratament sau o procedură nu este utilă/eficace, și în anumite situații, poate fi dăunătoare	Nu este recomandat

Tabelul 2. Nivelele de evidență

Nivel de evidență A	Date obținute din multiple trialuri clinice randomizate sau meta-analize
Nivel de evidență B	Date obținute dintr-un singur trial clinic randomizat sau din studii marii nerandomizate
Nivel de evidență C	Consens de opinie al experților și/sau studii mici, studii retrospective, registre

Sarcina dezvoltării Ghidurilor ESC acoperă nu doar integrarea celor mai recente cercetări, ci și crearea unor instrumente de educație și a unor programe de implementare. Pentru implementarea ghidurilor vor fi elaborate versiuni de sinteză ale ghidurilor (versiunea de buzunar), slide-uri de sinteză, broșuri cu mesajele esențiale și versiuni electronice pentru aplicațiile digitale (smartphones etc.). Aceste versiuni sunt prescurtate astfel încât, dacă este necesar, ar trebui întotdeauna să ne raportăm la versiunea completă, care este accesibilă gratuit pe website-ul ESC. Societățile naționale profesionale membre ESC sunt încurajate să susțină, traducă și să implementeze Ghidurile ESC. Influențarea favorabilă a evoluției bolii prin aplicarea riguroasă a recomandărilor clinice justifică necesitatea implementării acestor programe de promovare a ghidurilor.

Anchetele populaționale și registrele sunt necesare pentru a verifica dacă în realitate, recomandările din ghiduri sunt aplicate în practica de zi cu zi, completând astfel spațiul dintre cercetarea clinică, elaborarea ghidurilor și implementarea lor în practică.

Totuși, ghidurile nu eludează responsabilitatea individuală a specialiștilor de a lua măsura medicală cea mai potrivită pentru un pacient dat, în colaborare cu acesta sau atunci când este potrivit și necesar, cu acordul tutorelui sau a aparținătorului. De asemenea, cade în responsabilitatea medicului verificarea regulilor și reglementărilor aplicabile medicamentelor și device-urilor la momentul prescripției.

2. INTRODUCERE

Bolile cardiovasculare (BCV) reprezintă cauza principală pentru deces și dizabilitate din Europa, cu un impact important, social și economic. Dintre acestea, boala arterelor coronare (BAC) determină cea mai mare incidență a decesului, dar accidentul vascular cerebral (AVC), insuficiența renală (IR) și complicațiile datorate ischemiei severe a membrilor inferioare contribuie de asemenea la un prognostic nefavorabil.

Deoarece boala aterosclerotică este o boală sistemică, medicul trebuie să realizeze importanța determinării afectărilor aterosclerotice și în alte teritorii vasculare, cu scopul stabilirii tratamentului optim și pentru prevenirea disfuncțiilor de organ. În registrul REACH (*Reduction of Atherothrombosis for Continued Health*) publicat recent, s-a observat că un procent important de pacienți cu BAC prezentau concomitent boală cerebrovasculară, boala arterelor membrilor inferioare (BAMI) sau ambele.¹

Acest ghid este primul document elaborat de ESC care abordează diferitele aspecte ale bolilor arterelor periferice (BAP). Acest ghid a fost necesar datorită unui procent semnificativ de pacienți cu boli cardiace, care necesită evaluarea determinărilor și în alte teritorii, atât cele simptomatice, cât și cele asimptomatice și care le-ar putea afecta prognosticul și strategia terapeutică aleasă. Este bine cunoscut faptul că pacienții cu BAP pot muri datorită BAC.²

În acest document, termenul de BAP utilizat va include toate determinările vasculare (arterele carotide, arterele vertebrale, arterele membrilor superioare, arterele mezenterice, arterele renale și arterele membrilor inferioare). Bolile aortei nu sunt cuprinse.

Ghidul prezent abordează doar afectarea aterosclerotică a arterelor periferice, deși există și alte etiologii, specifice fiecărui teritoriu vascular, dar care vor fi doar amintite, dar nu vor fi detaliate în acest document.

Ateroscleroza arterelor periferice este o condiție cronică, cu evoluție lentă, care va conduce în timp la îngustarea arterelor. În funcție de gradul stenozelor, cu localizări vasculare diferite, pot apare variate simpto-

me, cu severitate diferită, în timp ce mulți pacienți pot rămâne asimptomatici toată viața. Ocazional, pot apare complicații acute, asociate frecvent cu tromboza și/sau embolia și/sau ocluzia unei artere majore.

În prima parte a acestui document, sunt discutate aspectele generale, iar prezentarea clinică detaliată pentru fiecare teritoriu vascular se va discuta în secțiuni separate. O atenție specială se va acorda bolii arteriale cu localizări multiple concomitente (ex. pacienți cu BAC plus boală arterială în alt teritoriu), abordând cele mai comune aspecte ale variațiilor scenarii clinice complexe întâlnite în practica clinică. În plus, vor fi identificate lacunele majore în evidențe, cu intenția de a stimula cercetarea științifică viitoare.

Acest ghid este rezultatul colaborării strânse între doctori din diferite și variate arii de expertiză medicală: cardiologie, chirurgie vasculară, angiologie/medicină vasculară, neurologie, radiologie, etc, care au conlucrat cu scopul de a elabora recomandări de management al pacienților cu BAP și care vor facilita cele mai bune decizii clinice în practica zilnică.

3. ASPECTE GENERALE

Această parte cuprinde epidemiologia BAP și a factorilor de risc asociați, precum și aspectele comune, de diagnostic și tratament, pentru toate localizările arteriale specifice.

3.1 Epidemiologia

Epidemiologia BAMI a fost investigată în mai multe țări, inclusiv în câteva din Europa. Într-un studiu recent, efectuat în Suedia pe o populație cu vârste între 60-90 ani, prevalența BAMI a fost 18%, iar a claudicației intermitente de 7%.³ În mod clasic, doar o treime din populația cu BAMI este simptomatică. Prevalența ischemiei critice de membru inferior (ICM) este mult mai mică – 0,4% la subiecții peste 60 ani în studiul suedez.³ Incidența anuală estimată a ICM variază între 500-1000 cazuri noi/1 milion de indivizi, cu o incidență mai mare la pacienții diabetici.

Frecvența BAMI este strâns legată de vârsta subiecților: este neobișnuită înainte de 50 ani și crește rapid la vârstele avansate. Într-un studiu recent din Germania, prevalența BAMI simptomatică și asimptomatică a fost de 3% la bărbații cu vârsta 45-49 ani, dar a crescut până la 18,2% la pacienții cu vârsta 70-75 ani, în timp ce la femei prevalența a fost de 2,7%, respectiv de 10,8%.⁴ Ratele prevalențelor la femei și la bărbați sunt variate. Există totuși unele date care sugerează că ratele prevalenței s-ar echilibra între sexe, odată cu înaintarea în vârstă. Datele referitoare la incidențe sunt mai rar

raportate, dar există de asemenea o corelație strânsă cu vârsta. În studiul Framingham, incidența claudicației intermitente la bărbați a crescut de la 0,4/1000 locuitori cu vârste 35-45 ani la 6/1000 locuitori cu vârste >65 ani⁵. Incidența la femei a fost aproximativ jumătate din cea raportată la bărbați, dar a fost mai apropiată, la vârstele avansate.

Incidența anuală a procedurilor de amputație majoră este între 120-500/1 milion subiecți din populația generală, dintre care un procent similar sunt amputații deasupra, respectiv sub articulația genunchiului. Prognosticul acestor pacienți este rezervat. După 2 ani de urmărire a pacienților cu amputații sub nivelul genunchiului, s-a observat că 30% au decedat, 15% au avut o amputație deasupra genunchiului, 15% au suferit o amputație contralaterală și doar 40% prezentau mobilitate completă⁶.

Viitoarele tendințe în epidemiologia BAMI sunt dificil de apreciat datorită variațiilor factorilor de risc în populație, în special pentru fumat și pentru diabet, și datorită creșterii supraviețuirii pacienților cu BAC și AVC, ceea ce va determina ca BAMI să se manifeste mai târziu în viață. Date limitate, cu privire la evoluția bolii în următoarele decade au sugerat scăderea incidenței claudicației intermitente.

Într-o populație de bărbați din Islanda cu vârsta 50 ani, incidența a scăzut de la 1,7/1000 locuitori în 1970 la 0,6/1000 locuitori, în 19847, în timp ce în Studiul Framingham, incidența a scăzut de la 282/100000 persoane/între anii 1950-1959 la 225/100000 între anii 1990-19998.

În studiul Rotterdam, efectuat pe pacienți cu vârste >55 ani, o reducere a diametrului luminal al arterei carotide interne drepte de la 16% la 49% a fost identificată la 3% dintre pacienți, în timp ce stenozele severe ($\geq 50\%$ reducere) au fost găsite la 1,4%.⁹ Similar, în studiul Tromso, efectuat în populația generală, cu vârste >50 ani, prevalența stenzelor carotidiene a fost 4,2% la bărbați, o valoare semnificativ mai mare decât cea raportată la femei (2,7%), ($p = 0,001$)¹⁰. Stenozele mai mici au fost mult mai frecvente. În studiul Cardiovascular Health, frecvența plăcilor carotidiene la subiecții >65 ani a fost de 75% la bărbați și 62% la femei¹¹, iar în studiul Framingham >40% dintre bărbații cu vârsta >75 ani aveau stenoze >10%⁸.

Afectarea arterelor renale a fost descoperită mai frecvent în studiile pe pacienți post-mortem, dar datele privind prevalența bolii în populația generală sunt limitate. În studiul Cardiovascular Health, pe o populație vârstnică cu vârsta medie 77 ani, prevalența bolii arterelor renale, definită ca stenoze $\geq 60\%$ sau ocluzie

a fost de 9,1% la bărbați și 5,5% la femei¹². Totuși, mai multe date privind prevalența afectării de artere renale au fost furnizate de studiile pe pacienți care au efectuat coronarografiile sau aortografiile abdominale, în care s-au investigat și arterele renale. Un review sistematic al unor astfel de studii a arătat că între 10% și 50% pacienți aveau stenoza de arteră renală (SAR), în funcție de grupa de risc examinată¹³. Având în vedere criteriile de selecție a pacienților pentru astfel de studii, este foarte probabil, ca prevalența raportată să fie mult mai mare decât cea existentă în populația generală.

Boala de artere mezenterice cronică simptomatică este rar întâlnită în practica clinică, deși uneori boala este sub- sau nedignosticată. Ea însumează numai 5% din totalul evenimentelor ischemice intestinale și deseori, este severă, chiar fatală. Prevalența afectării asimptomatice de arteră mezenterică în populația generală nu este bine stabilită. La pacienții cu determinări aterosclerotice cu localizări variate, ateroscleroza arterelor mezenterice poate fi o descoperire relativ comună: la pacienții cu BAMI și SAR, 27% dintre pacienți aveau stenoze $\geq 50\%$ la nivelul arterei mezenterice¹⁴.

Ateroscleroza apare mult mai rar la nivelul arterelor membrelor superioare comparativ cu membrele inferioare. Artera subclavie este frecvent afectată. Într-un studiu, care a folosit datele din 4 studii de cohortă din SUA, prevalența stenozei de arteră subclavie în populația generală a fost de 1,9%, fără să existe diferențe semnificative între sexe¹⁵. Prevalența a crescut odată cu vârsta de la 1,4% la cei cu vârste <50 ani la 2,7% la subiecții >70 ani. Stenoza de arteră subclavie a fost definită în acest studiu ca o diferență TA ≥ 15 mmHg între brațe, dar raportând la datele furnizate de angiografie, care reprezintă "standardul de aur" pentru diagnostic, sensibilitatea acestei definiții a fost de doar 50%, iar specificitatea ei de 90%. Prin urmare, prevalența stenozei de arteră subclavie poate fi mult mai mare decât cea observată în studiile de cohortă. Majoritatea cazurilor sunt însă, asimptomatice.

Datorită etiologiei comune a afectărilor aterosclerotice din periferie, care pot fi evidente la diferite nivele, prezența unei determinări aterosclerotice, va crește probabilitatea existenței altor determinări cu localizări variate, simptomatice sau asimptomatice. Gradul concordanței observată între diferitele localizări, va depinde de metodele de diagnostic și de populația selectată. Din punct de vedere clinic, aceste observații indică necesitatea conștientizării sporite a posibilității existenței și a altor determinări aterosclerotice, altele decât cea evidentă inițial. Această ipoteză este valabilă în special, pentru populația vârstnică, la care probabilitatea su-

prapunerii BAC, cu boala cerebrovasculară și cu BAMI este înaltă, în mod particular.

3.2 Factorii de risc

Factorii de risc pentru BAP sunt similari celor mai importanți factori din etiologia BAC și sunt specifici pentru etiologia bolilor cu etiologie aterosclerotică. Aceștia includ factorii de risc tradiționali: fumatul, dislipidemia, diabetul zaharat și hipertensiunea arterială. Cu toate acestea, există unele determinări arteriale periferice, unde nu există o corelație clară între acești factori de risc și dezvoltarea bolii. În plus, anumiți factori de risc specifici pot fi mai importanți pentru dezvoltarea bolii cu anumite localizări, dar sunt necesare mai multe studii comparative.

Pentru BAMI, fumatul de țigarete este un factor de risc important și este dependent de doză, după cum s-a demonstrat în câteva studii epidemiologice^{16,17}. Se pare că fumatul este un factor de risc mai important pentru BAMI decât pentru BAC, iar toți pacienții cu claudicație intermitentă au fost fumători la un anumit moment în viața lor, așa cum s-a observat în majoritatea studiilor. Renunțarea la fumat s-a asociat cu scăderea rapidă a incidenței claudicației, care devine egală cu cea întâlnită la nefumători după numai 1 an de la renunțare⁷. Diabetul zaharat este un alt factor de risc important, în special, pentru dezvoltarea BAMI. Această asociere este mai puternică pentru formele severe de boală, cu gangrene și ulcerații, dar pentru stadiul de claudicație intermitentă, asocierea cu diabetul zaharat este similară cu cea observată la pacienții cu BAC. Asocierea BAMI cu diabetul zaharat este inconsistentă în analizele multivariate, care mai includ și alți factori de risc, dar se pare că durata și severitatea diabetului influențează nivelul de risc^{16,17}.

Majoritatea studiilor epidemiologice au evidențiat asocierea BAMI cu hipertensiunea arterială, dar această asociere este dificil de interpretat, deoarece tensiunea arterială este o componentă a definiției bolii [indicele gleznă-braț (IGB)] și poate de asemenea, să influențeze gradul ischemiei și apariția simptomelor. Cu toate acestea, nu s-a evidențiat o asociere clară între creșterea tensiunii arteriale și apariția claudicației. Totuși, în studiile Limburg PAOD, HTA s-a asociat cu creșterea riscului relativ pentru dezvoltarea BAMI¹⁸ de 2,8 ori, iar în studiul Rotterdam s-a observat că un IGB scăzut (<0,9) s-a asociat cu valori crescute atât pentru TA sistolică, cât și pentru TA diastolică¹⁹.

Majoritatea studiilor epidemiologice au demonstrat că valorile crescute ale colesterolului total seric și scăzute pentru HDL colesterol sunt corelate independent

cu creșterea riscului de BAMI. În studiul US Physicians Health, raportul dintre colesterolul total/HDL a fost puternic corelat cu apariția bolii²⁰.

Asocierea BAMI cu alți factori de risc implicați în apariția BCV, cum ar fi obezitatea, consumul de alcool și nivelul homocisteinei serice a fost insuficient stabilită. În ultimii ani, un interes deosebit s-a acordat unor markeri hemostatici, reologici și inflamatori, cum ar fi fibrinogenul plasmatic și proteina C reactivă²⁰, iar câteva studii au demonstrat asocierea lor independentă, atât cu prevalența, cât și cu incidența BAMI, însă nu este încă bine stabilit dacă această asociere reprezintă în primul rând o cauză sau este efectul bolii. În prezent, factori genetici și mai mulți alți biomarkeri noi sunt în curs de evaluare.

În general, factorii de risc pentru boala carotidiană sunt similari celor pentru BAMI, dar nu există o corelație atât de puternică cu fumatul, comparativ cu BAMI. Câteva studii populaționale au demonstrat că factorii de risc clasici, cum sunt fumatul, LDL colesterol, HDL colesterol, HTA și DZ se asociază cu un risc crescut de boală carotidiană simptomatică și asimptomatică, atât la bărbați, cât și la femei, indiferent de vârstă⁹⁻¹¹. Factorii de risc pentru boala carotidiană nu sunt comuni cu cei pentru AVC ischemic, care nu se corelează întotdeauna cu prezența stenozelor carotidiene.

În mod similar, etiopatogenia afectării aterosclerotice a arterelor renale este similară cu cea observată pentru alte teritorii vasculare și este corelată cu factorii clasici de risc cardiovascular, dar evidențele sunt limitate²¹. Aceștia includ HTA pre-existentă, unde HTA nu este neapărat o complicație, dar poate fi și o cauză pentru SAR, ceea ce poate explica parțial, de ce la mulți pacienți revascularizarea arterelor renale nu va conduce la scăderea tensiunii arteriale.

În boala cronică a arterelor mezenterice, leziunile ateromatoase apar în mod obișnuit la nivelul segmentelor proximale ale arterelor splahnice. Frecvența leziunilor aterosclerotice difuze nu este bine stabilită până în prezent, dar se pare că boala apare mai ales la pacienții cu insuficiență renală (IR) în stadiul terminal sau cu diabet. Factorii de risc cardiovasculari clasici se pare că sunt implicați și pentru această determinare, dar s-a observat mai frecvent asocierea cu hipocolesterolemia (decât cu hipercolesterolemia), datorită stării cronice de malnutriție a pacientului.

Boala arterelor membrelor superioare (BAMS) s-a asociat mai puternic cu vârsta avansată și cu valorile crescute pentru TA sistolică¹⁵. Riscul a fost mai mare pentru fumătorii activi sau foștii fumători, comparativ cu subiecții nefumători, iar fumătorii activi au avut cel

mai înalt grad de risc (OR 2,6) comparativ cu oricare alt factor de risc, poate apropiat cu cel observat pentru BAMI. Deși s-a observat că o valoare crescută a HDL colesterol are un efect protector, în mod surprinzător, nu s-a demonstrat o asociere evidentă între nivelul colesterolului total și stenoza de arteră subclavie. De asemenea, nu s-a demonstrat clar nici asocierea cu diabetul zaharat, deși într-un studiu s-a observat că prevalența BAMS a fost ușor mai mare la pacienții diabetici comparativ cu non-diabeticii²². În mod interesant, în 4 studii de cohortă s-a mai observat că BAMS s-a asociat mai puternic cu BAMI, comparativ cu asocierea cu BAC sau cu boala cerebrovasculară¹⁵.

3.3 Abordarea generală a diagnosticului

3.3.1 Anamneza

Istoricul factorilor de risc și cunoașterea comorbidităților este obligatorie. Trebuie consemnată prezența HTA, dislipidemie, DZ și a statusului de fumător, ca și a istoricului de boală cardiovasculară (BCV). Anamneza trebuie să includă identificarea afectărilor arteriale cu diferite localizări și simptomele lor specifice:

- Istoricul familial de BCV;
- Simptome sugestive de angină;
- Orice disconfort la nivelul membrelor inferioare apărut la mers (ex. oboseală, crampe, durere cu localizare la nivelul fesei, coapsei, gambei sau piciorului, în special dacă simptomele sunt ameliorate rapid în repaus).
- Orice durere de repaus la nivelul părții distale a membrului inferior sau în picior, care apare în poziția orizontală sau ridicată;
- Orice plagă cu vindecare dificilă la nivelul extremităților;
- Durerea la efort la nivelul extremităților superioare, în special dacă se asociază cu vertij sau cu amețeli;
- Orice simptom de tip neurologic permanent sau tranzitor.
- Istoricul de HTA sau insuficiență renală;
- Durerea abdominală post-prandială și diaree, în special, dacă este asociată cu aportul alimentar și este asociată cu pierderea în greutate.
- Disfuncția erectilă.

Aceasta nu este o listă foarte detaliată a simptomelor, dar evaluarea trebuie să cuprindă toate localizările posibile. Este important de subliniat că anamneza este extrem de importantă pentru evaluarea vasculară.

Este bine de reținut că mulți pacienți, chiar și cei cu forme avansate de boală, pot rămâne asimptomatici sau să prezinte numai simptome atipice.

3.3.2 Examenul clinic

Deși examenul clinic are sensibilitate, specificitate și reproductibilitate scăzute, este obligatorie o abordare sistematică. Aceasta trebuie să cuprindă:

- Măsurarea TA la ambele brațe și notarea diferenței dintre brațe;
- Auscultația și palparea zonelor cervicale și a foselor supraclaviculare.
- Palparea pulsului la ambele brațe; mâinile vor fi atent examinate.
- Palparea și auscultația abdomenului în diferite zone, inclusiv flancurile, regiunea periombilicală și regiunile iliace.
- Auscultația arterelor femurale la nivel inghinal.
- Palparea arterelor femurale, poplitee, pedioase și tibiale posterioare.
- Este necesară inspecția atentă a picioarelor și notarea culorii, temperaturii și integrității tegumentelor, precum și prezența ulcerărilor.
- De asemenea, trebuie notată, prezența unor elemente adiționale sugestive pentru BAMI, cum ar fi absența pilozității la nivelul gambelor și modificările de tegumente.

Pe lângă importanța lor pentru stabilirea diagnosticului, semnele clinice pot avea și valoare prognostică. O meta-analiză publicată în 2008, sublinia importanța prognostică a suflurilor carotidiene²³. Persoanele cu sufluri carotidiene au un risc de 2 ori mai mare pentru infarct miocardic sau deces de cauză cardiovasculară comparativ cu indivizii fără sufluri. Valoarea lor predictivă poate fi extrapolată altor semne clinice, cum sunt suflurile femurale, anomaliile de puls la nivelul extremităților inferioare sau asimetria TA între brațe. Toate aceste anomalii pot fi expresia unei afectări vasculare sub-clinice.

3.3.3 Evaluarea paraclinică

Scopul investigațiilor paraclinice este să stabilească prezența factorilor de risc majori pentru BCV, precum și localizarea și severitatea leziunilor aterosclerotice. Evaluarea va fi efectuată conform recomandărilor enunțate în ghidurile ESC pentru Prevenția Bolilor Cardiovasculare²⁴ și respectiv, în Ghidul ESC/EAS pentru Managementul Dislipidemiilor²⁵.

3.3.4 Evaluarea prin ultrasonografie arterială

3.3.4.1 Indicele gleznă-braț (IGB)

Indicele IGB este un marker important pentru BCV și are valoare predictivă pentru evenimentele cardiovasculare și mortalitate. Valorile scăzute ale IGB (<0,9) sunt predictive pentru prezența bolii aterosclerotice, cum ar fi BAC și boala arterelor carotide. O valoare

scăzută a IGB a fost asociată în câteva studii, cu un risc crescut de morbiditate și mortalitate cardiovasculară²⁶. Totodată, o valoare foarte crescută a IGB (>1,4), care este corelată cu rigiditatea arterială, se asociază cu creșterea mortalității²⁷. Mai recent, s-a demonstrat că IGB reprezintă o metodă validă pentru aprecierea riscului cardiovascular în diferite grupuri etnice, în mod independent de factorii de risc tradiționali sau de cei noi, și de asemenea, față de alți markeri ai aterosclerozei, cum ar fi scorul de calciu determinat la nivelul arterelor coronare²⁷. Este recomandat ca IGB să fie măsurat în cabinet, la o populație selecționată, considerată a fi la risc înalt de BCV. Atunci când este efectuată cu un dispozitiv manual Doppler, măsurătoarea este ieftină și rapidă.

Utilizarea IGB pentru diagnosticul BAMi este discutată în Secțiunea 4.5.2.1.

3.3.4.2 Evaluarea prin ultrasonografia Duplex arterială (DUS)

Evaluarea prin ultrasonografia Duplex arterială (DUS) este în prezent o metodă larg răspândită pentru screening-ul și diagnosticul leziunilor vasculare. Inițial, stenozele arteriale severe erau identificate și cuantificate în principal, pe baza valorilor maxime ale vitezelor sistolice. În prezent, DUS include ecografia B-mode, Doppler-ul pulsat, Doppler-ul color și power Doppler și are ca scop, atât identificarea și localizarea leziunilor vasculare, cât și cuantificarea extensiei și severității lor.

Prin depistarea leziunilor arteriale sub-clinice, DUS furnizează informații relevante pentru evaluarea riscului cardiovascular. Ecografia B-mode este o metodă fiabilă pentru măsurarea grosimii intimă-medie (GIM), care a fost studiată (în principal pentru arterele carotide), este validată în câteva studii epidemiologice și intervenționale ca un marker pentru afectarea aterosclerotică și reprezintă un predictor pentru morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară. Mai mult, DUS permite o evaluare vasculară completă la diferite nivele și este deseori, prima etapă din diagnosticul paraclinic. Noile tehnici, cum sunt evaluarea fluxului B-flow sau ecografia 3D în timp real, ca și utilizarea agenților de contrast, vor îmbunătăți suplimentar acuratețea DUS.

3.3.5 Angiografia

Angiografia digitală cu substrație (ADS) a reprezentat în trecut "standardul de aur" pentru imagistica vasculară. Datorită caracterului său invaziv, această metodă a fost înlocuită în prezent cu alte metode eficiente de diagnostic, non-invazive și este utilizată aproape exclusiv, numai în timpul procedurilor endovasculare.

3.3.6 Angiografia prin tomografie computerizată (ACT)

Introducerea tomografiei computerizate multidetector (MDCT) a scurtat timpul examinării și a redus artefactele induse de mișcare și respirație din timpul examinării vaselor și organelor. Utilizarea angiografiei CT (ACT) nu este recomandată ca o metodă de screening, datorită dozei mari de radiații utilizate, riscului nefrotoxicității substanțelor de contrast și lipsei dovezilor care susțin utilitatea metodei pentru screening-ul bolii.

Când ACT este utilizată în scop diagnostic, nefrotoxicitatea poate fi diminuată prin reducerea volumului agenților de contrast utilizați și prin menținerea unui nivel optim de hidratare a pacientului, atât înainte, cât și după investigație. Beneficiul potențial al acetilcisteinei pentru a limita nefrotoxicitatea nu este dovedit.

Angiografia prin rezonanță magnetică (ARM)

Scanarea de înaltă performanță este utilizată în timpul angiografiei prin rezonanță magnetică (ARM), cu un raport bun semnal-zgomot și cu o achiziție rapidă a datelor. Studiile morfologice și funcționale necesită aparate de cel puțin 1.0 Tesla. Pentru a crește rezoluția imaginii, se utilizează antene speciale de suprafață în rețea fazată "phased-array"- plasate direct pe corpul pacientului, care asigură un câmp magnetic omogen, pe o arie largă.

Contraindicațiile absolute pentru această metodă includ prezența stimulatoarelor cardiace, a defibrilatorului cardiac implantabil, a neurostimulatoarelor, a implantelor cohleare, a sarcinii în primul trimestru și IRC severă (rata filtrării glomerulare RFG <30 ml/min/1,73 m²). Au fost inventate sisteme de pacing cardiac adecvate pentru evaluarea prin RM. Contraindicațiile relative pentru această metodă sunt claustrofobia, prezența unor corpi străini metalici și trimestrele 2 și 3 de sarcină.

Angiografia prin timpi de zbor ("time-of-flight") și angiografia prin contrast de fază (phase-contrast), fără administrarea substanței de contrast, pot fi utilizate pentru evaluarea sistemului vascular. Dezvoltarea tehnicilor "Angiosurf" și "Bodysurf"^{28,29} a reprezentat o revoluție în imagistică. Utilizând tehnica RM tip "Angiosurf" se poate utiliza un protocol combinat integrat, care permite evaluarea arterelor capului, toracelui și tuturor arterelor periferice, de la carotide până la glezne^{30,31}.

Descrierile detaliate ale ACT și ARM sunt prezentate în secțiunea Appendix 1 (disponibilă online la adresa www.escardio.org/guidelines).

3.4 Tratamentul – reguli generale

Managementul pacientului cu BAP trebuie să includă măsurile pentru modificarea stilului de viață, în special renunțarea la fumat, activitatea fizică zilnic (30 min/zi), menținerea unui index de masă corporală normal ($\leq 25 \text{ kg/m}^2$) și dieta mediteraneană²⁴. Tratamentul farmacologic poate fi asociat pentru controlul TA, precum și tratamentul hipolipemiant cu țintă LDL colesterol $< 2,5 \text{ mmol/l}$ (100 mg/dl) și optional, $< 1,8 \text{ mmol/l}$ ($< 70 \text{ mg/dl}$), dacă este fezabil. La pacienții diabetici trebuie obținut controlul optim al glicemiei, cu un nivel țintă pentru HbA1c $< 7\%$. Tratamentul specific fiecărei determinări arteriale și strategia de revascularizare vor fi discutate în secțiunile dedicate. Trebuie subliniat, că managementul pacienților cu BAP trebuie decis întotdeauna numai în echipe multidisciplinare, care vor include (în funcție de locul leziunii) și specialiști din alte domenii medicale, ca de ex. neurologi sau nefrologi.

3.4.1 Renunțarea la fumat

Fumatul este un factor de risc important pentru BAP³². În populația generală, fumatul a crescut riscul de BAMI între 2 și 6 ori¹⁶. Fumătorii curenți care se cu prezintă BAMI au de asemenea un risc crescut de amputație, dar și pentru complicații postoperatorii și mortalitate³³. Fumătorii trebuie să fie sfătuiți să renunțe la fumat și să li se ofere programe pentru suportul renunțării la fumat. Terapia bazată pe înlocuitori de nicotină și/sau bupropion sau varenciclină poate facilita renunțarea la fumat a pacienților cu grad înalt de dependență de nicotină, care poate fi estimat pe baza questionarului Fagerstrom's sau pe baza biomarkerilor, cum ar fi concentrația monoxidului de carbon în aerul expirat³⁴. Toate cele 3 medicamente pot fi utilizate în siguranță la pacienții cu BAP³⁵.

3.4.2 Medicația hipolipemiantă

Statinele reduc riscul mortalității, evenimentelor cardiovasculare și AVC la pacienții cu BAP, cu sau fără BAC. În studiul Heart Protection, 6748 participanți prezentau BAP; după 5 ani de urmărire, simvastatina a redus semnificativ riscul relativ de evenimente cardiovasculare majore cu 19% și riscul absolut cu 6,3%, independent de vârstă, sex sau nivelul lipidelor serice³⁶. Toți pacienții cu BAP trebuie să aibă nivelul LDL colesterol seric redus $< 2,5 \text{ mmol/l}$ (100 mg/dl) și optim, $< 1,8 \text{ mmol/l}$ ($< 70 \text{ mg/dl}$) sau redus $> 50\%$ când nu se poate atinge nivelul țintă^{24,25}.

3.4.3 Medicația antiplachetară și antitrombotică

Meta-analiza *Antithrombotic Trialists' Collaboration* a adunat datele din 42 studii clinice randomizate, care

au înrolat 9706 pacienți cu claudicație intermitentă și/sau intervenții arteriale periferice tip by-pass sau angioplastie. Incidența decesului de cauză vasculară, a infarctului miocardic non-fatal și a AVC non-fatal, au fost reduse semnificativ cu 23% de medicația antiplachetară³⁷. Aspirina în doze mici (75-100 mg/zi) a fost cel puțin la fel de eficientă ca dozele zilnice mai mari. Eficacitatea clopidogrelului comparativ cu aspirina a fost studiată în studiul randomizat *Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk for Ischaemic Events (CAPRIE)* [Clopidogrel versus Aspirină la Pacienții cu risc de Evenimente Ischemice] care a inclus un subgroup de 6452 pacienți cu BAMI³⁸. Incidența combinată anuală a decesului vascular, a infarctului miocardic non-fatal și AVC non-fatal, la 1,9 ani de urmărire, a fost de 3,7% în grupul pacienților cu BAMI tratați cu clopidogrel versus 4,9% în grupul tratat cu aspirină, rezultând o reducere semnificativă cu 23,8% sub tratamentul cu clopidogrel. Acest beneficiu pare a fi mai mare decât cel observat la pacienții cu BAC sau AVC. Beneficiul mic al dublei terapii antiplachetare observat la pacienții cu BAMI, nu justifică recomandarea de administrare, datorită unui risc crescut de sângerare^{39,40}.

3.4.4 Tratamentul antihipertensiv

Hipertensiunea arterială trebuie bine controlată conform recomandărilor ghidului în vigoare, elaborat de către ESC/Societatea Europeană de HTA⁴¹. În general, se recomandă o tensiune arterială țintă $\leq 140/90 \text{ mmHg}$ și respectiv, TA $\leq 130/80 \text{ mmHg}$ la pacienții cu diabet sau cu boală cronică de rinichi. Cu toate acestea, ultima valoare țintă a fost contestată recent⁴².

Tratamentul cu inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei (IECA) a oferit avantaje suplimentare la pacienții cu risc înalt, pe lângă reducerea tensiunii arteriale. În studiul HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*), tratamentul cu IECA - ramipril a redus semnificativ riscul evenimentelor cardiovasculare cu 25% la pacienții cu BAP simptomatică, dar fără fracție de ejeție scăzută documentată și fără insuficiență cardiacă⁴³. În studiul ONTARGET s-a observat echivalența tratamentului cu telmisartan versus ramipril la acești pacienți⁴⁴.

Este important de reținut, că beta-blocantele nu sunt contraindicate la pacienții cu BAMI. O meta-analiză pe 11 studii randomizate, controlate a demonstrat că beta-blocantele nu afectează negativ capacitatea de mers sau simptomele claudicației intermitente la pacienții cu BAMI ușoară- moderată⁴⁵. Tratamentul beta-blocant, administrat la 490 pacienți cu BAMI și istoric de infarct miocardic, a determinat reducerea semnificativă

și independentă cu 53% a riscului de evenimente noi coronariene, pe o durată de urmărire de 32 luni⁴⁶. Datorită efectelor cardioprotective dovedite, tratamentul cu beta-blocante în doze mici, titrate, se recomandă să se administreze perioperator la pacienții programați pentru intervenții chirurgicale vasculare, conform ghidului ESC⁴⁷.

4. TERITORIILE VASCULARE SPECIFICE

4.1 Boala arterelor carotide extracraniene și a arterelor vertebrale

4.1.1 Boala arterelor carotide

4.1.1.1 Definiție și prezentarea clinică

În țările din vest, AVC ischemic are un impact major asupra sănătății publice, reprezentând principala cauză pentru dizabilitate pe termen lung și a 3-a cauză de mortalitate. Mortalitatea prin AVC variază între 10-30%, iar supraviețuitorii rămân la risc pentru recurența evenimentelor neurologice și cardiace ischemice. Riscul de AVC și AIT, care este definit în majoritatea studiilor ca un deficit neurologic tranzitor cu o durată medie de 1-2 ore, dar nu mai mult de 24 ore, crește cu vârsta. Factorii de risc majori pentru AVC sunt hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia, fumatul, diabetul, boala cerebrovasculară, fibrilația atrială și alte condiții cardiace care cresc riscul pentru complicațiile embolice. Ateroscleroza vaselor mari și în special, stenoza de arteră carotidă internă determină aproximativ 20% din totalul AVC ischemice⁴⁹. Stenoza de arteră carotidă este considerată simptomatică în prezența AIT sau a AVC cu afectare de teritoriu aferent, apărut în ultimele 6 luni^{50,51}. În marea majoritate a cazurilor, stenoza arterei carotide este cauzată de ateroscleroză. Etiologiile mai rare includ radioterapia, vasculitele, disecția sau displazia fibromusculară.

În ghidul actual, termenul de stenoză de arteră carotidă se referă la stenoza porțiunii extracraniene a arterei carotide interne, iar gradul stenozei este calculat conform criteriilor NASCET (prezentate în Apendixul 2).

În studiul *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy* - NASCET (studiul Nord American de Endarterectomie pentru stenoza simptomatică de arteră carotidă), riscul de AVC ipsilateral recurent la pacienții cu stenoză simptomatică de arteră carotidă tratați conservator a fost de 4,4% pe an pentru stenozele de 50-60% și de 13% pe an pentru stenozele >70%.⁵² La pacienții asimptomatici cu stenoze carotidiene >60%, riscul de AVC este de 1-2% pe an^{53,54}. Totuși, riscul poate crește la 3-4% pe an la pacienții vârstnici sau în prezența stenozei sau ocluziei de arteră carotidă contralaterală, evidențelor la testele imagistice de embolizări cerebrale silențioase, evidențierea unei plăci carotidiene heterogene, a unei colateralizări arteriale sărace, a statusului inflamator generalizat, precum și în cazul asocierii cu boala arterială coronariană sau periferică^{1,52}. În prezent, s-a observat că riscul de AVC la pacienții cu boală asimptomatică de artere carotide este scăzut datorită tratamentului medicamentos optimizat^{55,56}.

4.1.1.2 Diagnosticul

4.1.1.2.1 Evaluarea clinică

Decizia de a revasculariza pacienții cu stenoză de arteră carotidă se bazează pe prezența semnelor sau simptomelor datorate afectării arterei carotide respective, pe severitatea stenozei de arteră carotidă internă, precum și pe vârsta și sexul pacienților, comorbiditățile și speranța lor de viață. Alți factori adiționali, cum sunt prezența infarctelor cerebrale silențioase în teritoriul corespondent, evidențelor de microembolizări la examenul Doppler de vase intracraniene sau gradul progresiei stenozei, pot fi de asemenea luați în calcul.

Recomandări generale de tratament în bolile arterelor periferice (BAP)			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Toți pacienții cu BAP care fumează trebuie sfătuiți să oprească fumatul	I	B	48
Toți pacienții cu BAP trebuie să aibă LDL colesterol <2,5 mmol/l (100 mg/dl) și optim, <1,8 mmol/l (70 mg/dl) sau redus cu ≥50% dacă nu se poate atinge nivelul țintă	I	Cd	-
Toți pacienții cu BAP trebuie să aibă TA controlată cu un nivel țintă ≤140/90 mmHg	I	A	41
β-blocanțele nu sunt contraindicate la pacienții cu BAMI și vor fi considerate în cazul asocierii concomitente cu boala coronariană și/sau insuficiența cardiacă	Ila	B	46, 47
Terapia antiplachetară este recomandată la pacienții cu BAP simptomatică	I	Cd	37
La pacienții cu BAP și diabet, nivelul HbA1c trebuie menținut ≤6,5%	I	Cd	-
La pacienții cu BAP se recomandă abordarea multidisciplinară pentru stabilirea strategiei optime de tratament	I	C	-

a Clasa de recomandare.

b Nivelul de evidență.

c Referințe.

d Nu există evidențe pentru toate localizările BAP. Când acestea vor fi disponibile, recomandările specifice, pentru fiecare localizare vasculară vor fi prezentate în secțiunile respective.

BAMI = boala arterelor membrilor inferioare; BAP = boala arterială periferică; HbA1c = hemoglobina glicozilată; LDL = lipoproteina cu densitate joasă;

Evaluarea neurologică este esențială pentru a diferenția pacienții simptomatici de cei asimptomatici. Toți pacienții cu simptome de tip neurologic, trebuie să fie evaluați cât mai rapid de un specialist neurolog, deoarece este important să se stabilească dacă simptomatologia lor este datorată stenozei de arteră carotidă. Manifestările bolii de arteră carotidă pot fi împărțite în determinări hemisferice și/sau oculare. Ischemia hemisferică (corticală) de obicei se manifestă printr-o combinație de slăbiciune, paralizie, hipo/anestezie sau parestezii (toate manifestate pe aceeași parte a corpului) și contralateral față de leziunea carotidiană incriminată. Simptomele neuropsihice pot fi de asemenea prezente și pot include afazia, dacă este afectată emisfera dominantă (de obicei, stânga) sau neglect (indiferentă), dacă este afectată emisfera non-dominantă (de obicei dreaptă, chiar și la majoritatea indivizilor stângaci). Embolizările în artera retiniană ipsilaterală pot cauza cecitate temporară sau permanentă, parțială sau totală a ochiului ipsilateral. Un deficit ocular temporar este denumit amauroză fugace. Majoritatea simptomelor neurologice asociate bolii carotidiene sunt cauzate de obicei, de embolizările distale, dar rareori se pot datarea unei hipoperfuzii cerebrale, care poate fi tranzitorie ("AIT prin hipodebit") sau permanentă (AVC hemodinamic).

4.1.1.2.2 Evaluarea imagistică

Evaluarea imagistică cerebrală și a arterelor supra-aortice este obligatorie și urgentă la toți pacienții care se prezintă cu AIT sau AVC. În timp ce evaluarea prin CT este larg răspândită și permite diferențierea dintre AVC ischemic de cel hemoragic, evaluarea prin RM este mai specifică pentru detectarea ischemiei cerebrale.

Riscul de recurență în prima lună pentru AIT sau AVC este de 10-30%⁵⁷. La pacienții cu stenoze de arteră carotidă, evaluarea imagistică conferă informații importante cum ar fi gradul stenozei de arteră carotidă, morfologia plăcii carotidiene, prezența bolii intracraniane, a circulației colaterale intracraniane, a evenimentelor embolice asimptomatice sau a altor patologii intracraniane.

Evaluarea prin ultrasonografia Duplex arterială (DUS) este folosită de obicei, ca primă metodă imagistică pentru depistarea stenozelor de arteră carotidă în porțiunea ei extracraniană și pentru a evalua severitatea lor. Velocitatea sistolică maximă măsurată în artera carotidă internă reprezintă primul parametru folosit în acest scop; parametrii secundari sunt reprezentați de viteza diastolică în artera carotidă internă, precum și raportul dintre vitezele sistolice maxime

din artera carotidă internă și cea din artera carotidă comună⁵⁸. Deși evaluarea prin DUS poate fi afectată de calcificările severe de plăci carotidiene, de tortuozitatea vaselor, de prezența leziunilor suprapuse și de fluxul lent și turbulent în cazul stenozelor subtotale, această metodă imagistică permite o estimare fidelă a gradului stenozelor, precum și aprecierea morfologiei plăcilor, atunci când este efectuată de un examinator cu experiență.

Avantajele evaluărilor prin ACT sau ARM includ evaluarea simultană a arcului aortic, a arterelor carotide comune și carotide interne în totalitatea lor, a circulației intracraniane, precum și a parenchimului cerebral. Examinarea prin ARM consumă timp mai mult decât ACT, dar nu expune pacienții la radiații, iar agenții de contrast utilizați sunt mult mai puțin nefrotici. ACT oferă sensibilitate și specificitate excelente pentru detectarea stenozelor de arteră carotidă; cu toate acestea, prezența calcificărilor severe de plăci carotidiene poate conduce la supraevaluarea gradului stenozelor. În review-urile sistematice și meta-analizele publicate, nu au fost găsite diferențe majore între evaluările prin DUS, ARM sau ACT pentru depistarea stenozelor carotidiene semnificative⁵⁹. Totuși, cu scopul de a îmbunătăți acuratețea diagnosticului înainte de revascularizarea leziunilor, se sugerează utilizarea a 2 metode imagistice. Angiografia digitală cu substrație (ADS) poate fi utilă în scop diagnostic, numai în cazuri selecționate (ex. rezultate discordante ale metodelor imagistice non-invazive, boala vasculară intracraniană concomitentă). La pacienții cu stenoze severe de artere carotide asimptomatice, poate fi considerată evaluarea imagistică cerebrală pentru determinarea evenimentelor embolice asimptomatice și evaluarea prin Doppler transcranial pentru detectarea emboliilor.

Recomandările pentru evaluarea stenozelor de artere carotide			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref ^c
DUS, ACT și/sau ARM sunt indicate pentru evaluarea stenozelor de artere carotide.	I	A	59

a Clasa de recomandare.

b Nivelul de evidență.

c Referințe.

ACT= AngioCT; ARM= AngioRM; DUS= ultrasonografia Duplex arterială;

4.1.1.3 Modalitățile de tratament

4.1.1.3.1 Tratamentul medical

Beneficiul global al aspirinei, pentru prevenția evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu ateroscleroză, a fost prezentat anterior (în Secțiunea 3.4.3). Deși, utilizarea agenților antiplachetari nu a fost studiată specific la pacienții cu boală de artere carotide (ex. plă-

ci carotidiene), aspirina în doză mică (sau clopidogrel în cazul intoleranței la aspirină) trebuie administrată la toți pacienții cu boală de artere carotide, indiferent de prezența simptomelor. Eficiența tratamentului cu statine la pacienții cu boală cerebrovasculară simptomatică este bine dovedită, indiferent de nivelul inițial al colesterolului seric. Studiul *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels- SPARCL* (Prevenția AVC prin Reducerea Agresivă a Nivelului Colesterolului) a evaluat rezultatele tratamentului cu doze mari de atorvastatină (80 mg/zi) vs. placebo la 4731 pacienți cu AIT sau AVC. S-a observat reducerea semnificativă cu 26% a riscului relativ pentru indicatorul principal al studiului, AVC fatal și non-fatal, la pacienții alocați tratamentului cu atorvastatină, după 5 ani⁶⁰. Beneficiul tratamentului cu statină a fost chiar mai pronunțat la cei 1007 pacienți cu stenoze de artere carotide înrolați în studiu, la care s-a obținut reducerea riscului de AVC cu 33%, reducerea evenimentelor coronariene majore cu 43% și reducerea procedurilor de revascularizare la nivelul carotidelor cu 56%, după 5 ani de urmărire⁶¹.

4.1.1.3.2 Tratamentul chirurgical

Beneficiul endarterectomiei carotidiene (CEA) comparativ cu tratamentul medical, observat în studiile randomizate, a fost conferit de rata scăzută a complicațiilor perioperatorii (ex. rata AVC și deces 5,8% în studiul NASCET⁵² și respectiv, 2,7% în studiul *Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study- ACAS* (Studiul Aterosclerozei Carotidiene Asimptomatice)⁵³, obținută de chirurghi cu număr mare de intervenții, pe loturi de pacienți cu risc scăzut.

Înteruperea temporară a fluxului sanguin cerebral în timpul CEA poate cauza deficite neurologice hemodinamice. Acestea pot fi posibil evitate utilizând un șunt. Până în prezent, există dovezi insuficiente care să susțină sau să respingă utilizarea de rutină sau selectivă a unui șunt, ca și monitorizarea neurologică perioperatorie din timpul CEA. După cum sugerează un review, care a inclus 7 studii din baza Cochrane, CEA utilizând un petec (fie protetic, fie din perete venos) poate reduce riscul de restenoză și de evenimente neurologice în viitor, comparativ cu închiderea primară⁶². Un studiu mai recent, randomizat a confirmat reducerea ratei de restenoză asociată cu utilizarea unui petec, dar nu a arătat nici o diferență în privința complicațiilor perioperatorii⁶³. De obicei, CEA este efectuată utilizând o arteriotomie longitudinală. În schimb, CEA cu eversie arterială implică o arteriotomie transversală și reimplantarea arterei carotide interne la nivelul arterei ca-

rotide comune. O analiză pe acest subiect din baza Cochrane sugerează că CEA cu eversie poate fi asociată cu un risc mai scăzut de ocluzie (sub)acută și de restenoză comparativ cu CEA convențională, dar nu s-a evidențiat nici o diferență în privința evenimentelor clinice⁶⁴.

Timp de mai multe decade, s-a dezbătut problema, dacă anestezia locală este superioară anesteziei generale în intervenții tip CEA. Studiul randomizat *General Anaesthesia versus Local Anaesthesia for Carotid Surgery - GALA* (Anestezia Generală versus Locală pentru Chirurgia Carotidiană), a inclus 3526 pacienți și nu a evidențiat nici o diferență în privința ratei decesului perioperator, AVC sau infarctului miocardic între anestezia generală (4,8%) și cea locală (4,5%)⁶⁵.

Toți pacienții supuși unei intervenții tip CEA trebuie să primească tratament medical perioperator, în funcție de riscul cardiovascular estimat corespunzător. Aspirina în doze mici este eficientă pentru reducerea riscului de AVC perioperator^{37,52,54,66}. Nu există un beneficiu clar al dublei terapii antiplachetare sau cu doze mai mari la pacienții supuși CEA.

Detaliile tehnice ale CEA sunt prezentate în Appendix 2.

4.1.1.3.3 Tratamentul endovascular

Stentarea arterelor carotidiene (CAS) reprezintă o modalitate de revascularizare mai puțin invazivă decât CEA. Ea se efectuează cu anestezie locală, evită disecarea structurilor gâtului, cu riscul consecutiv de lezare de nervi periferici și este mai puțin dureroasă. Deși nu au fost bine definiți pacienții cu risc chirurgical înalt, CAS este frecvent rezervată pentru pacienții cu risc cardiorespirator crescut sau cu anatomie nefavorabilă a gâtului, cu restenoză după CEA, cu disecție anterioară la nivelul gâtului sau după radioterapia locală în antecedente, precum și în cazul stenozelor carotidiene cu acces dificil (ex. leziuni înalte de arteră carotidă internă sau leziuni joase de arteră carotidă comună).

Tratamentul anticoagulant optim în cazul CAS nu este stabilit. Administrarea periprocedurală a heparinei nefracționată se utilizează, de obicei. Se recomandă terapia dublă antiplachetară, cu aspirină și clopidogrel (sau ticlopidină). Două studii mici, randomizate, care au comparat aspirina singură versus terapia dublă antiplachetară, după CAS au fost terminate prematur datorită riscului înalt de tromboză de stent și de evenimente neurologice în grupul tratat cu aspirină singură^{67,68}.

La pacienții cu intoleranță documentată la terapia dublă antiplachetară, CEA trebuie preferată în locul CAS. Agenții antiplachetari mai noi, cum sunt pras-

grel sau ticagrelor, nu au fost încă bine testați după CAS.

4.1.1.3.4 *Experiența operatorului și prognosticul după stentarea arterei carotide*

Atunci când se compară rezultatele CAS și CEA, trebuie știut faptul că, CAS este o metodă mult mai recent implementată comparativ cu CEA și că tehnicile endovasculare se dezvoltă rapid. În plus, datele disponibile până în prezent, arată că experiența operatorului are un rol major pentru rezultatul și prognosticul post CAS. Beneficiul CAS este oferit probabil de managementul optim procedural și de selecția corespunzătoare a pacienților. În acest sens, câteva studii care au comparat CAS vs. CEA au fost criticate datorită experienței insuficiente a operatorului în procedurile endovasculare și pentru posibilitatea tratării pacienților prin CAS în prezența unui specialist care să monitorizeze procedura⁶⁹.

Mai multe informații detaliate despre importanța experienței operatorului în proceduri tip CAS sunt furnizate în Appendix 2.

4.1.1.3.5 *Dispozitivele de protecție împotriva embolizărilor distale*

Utilizarea dispozitivelor de protecție împotriva embolizărilor distale (EPD) în timpul efectuării CAS rămâne controversată. Până în prezent, doar 2 studii foarte mici, randomizate au comparat CAS cu EPD versus CAS fără utilizarea EPD și nu au arătat un prognostic clinic mai bun prin utilizarea acestor dispozitive^{70,71}.

Spre deosebire de aceste rezultate, 2 review-uri sistematice au arătat reducerea evenimentelor neurologice după CAS asociată cu dispozitivele de protecție^{72,73}. Un beneficiu al utilizării EPD a fost sugerat de asemenea, într-un registru mare, prospectiv, care a arătat o rată a mortalității intra-spitalicești sau AVC de 2,1% în grupul a 666 pacienți tratați prin CAS combinată cu utilizarea EPD versus 4,9% în grupul pacienților (n=789) tratați prin CAS fără EPD (p=0,004)⁷⁴. În același studiu, utilizarea EPD a reprezentat un factor independent de protecție față de acest indicator comun (OR ajustat 0,45, p=0,026). Este important de subliniat, că rata complicațiilor asociate cu utilizarea EPD pare să fie mică (<1%)⁷⁵.

Spre deosebire de aceste rezultate, re-analizarea secundară a 2 studii randomizate, care au comparat CAS vs. CEA, a raportat absența unui beneficiu datorat utilizării EPD în timpul CAS. În studiul SPACE, rata la 30 zile pentru AVC ipsilateral sau deces după CAS a fost

de 8,3% în grupul celor 145 pacienți tratați cu EPD versus 6,5% în grupul celor 418 pacienți tratați prin CAS fără EPD (p=0,40)⁷⁶. Într-un sub-studiu al trialului ICSS, pacienții au fost evaluați prin RM cerebral cu difuzie după stentare și s-au observat leziuni noi la 38 (68%) din totalul celor 56 pacienți care au efectuat CAS combinat cu utilizarea EPD, respectiv la 24 (35%) din totalul de 68 pacienți la care s-a practicat CAS fără EPD [OR 3,28, 95% CI 1,50-7,20; p= 0,003]⁷⁷. Este important de menționat că utilizarea EPD în ambele trialuri a fost lăsată la decizia operatorului. Cele mai bune rezultate pentru CAS, raportate până în prezent în studiile randomizate – atât pentru pacienții simptomatici, cât și pentru cei asimptomatici – au fost obținute din studiile care au utilizat un singur tip de EPD și în care operatorii au fost instruiți adecvat pentru utilizarea unui dispozitiv specific [*Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy* (SAPPHIRE) - Stentarea și Angioplastia cu dispozitiv de Protecție la Pacienții cu Risc Înalt pentru Endarterectomie⁷⁸ și studiul CREST⁷⁹, așa cum se va arăta în continuare]. În final, datele unui registru recent sugerează că sistemele pentru ocluzia proximală pot fi utile pentru protecția față de embolizările distale⁸⁰.

Recomandări pentru protecția embolică la pacienții supuși CAS			
Recomandări	Clasa^a	Nivel^b	Ref^c
Terapia dublă antiplachetară cu aspirină și clopidogrel este recomandată la pacienții care au fost tratați prin CAS	I	B	67, 68
Utilizarea EPD poate fi considerată la pacienții care vor efectua CAS	IIb	B	73

a Clasa de recomandare.

b Nivelul de evidență.

c Referințe.

CAS = stentarea arterei carotide; EPD = dispozitiv de protecție embolică

4.1.1.4 *Managementul bolii de artere carotide*

Managementul bolii de artere carotide este sumariizat în **Figura 1**.

4.1.1.4.1 *Boala asimptomatică de artere carotide*

4.1.1.4.1.1 *Tratamentul chirurgical*

Un total de 5233 pacienți cu boală asimptomatică de arteră carotidă au fost înrolați în studii clinice randomizate, multicentrice care au comparat CEA cu tratamentul medicamentos^{53,54,66,81}. Studiul randomizat *Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study* - ACAS (Studiul Aterosclerozei Asimptomatice Carotidiene) a analizat 4657 pacient-ani de urmărire și a arătat că riscul de AVC ipsilateral la 30 luni în cazul stenozelor >60% de arteră carotidă este de 5,1% la pacienții care au efectuat CEA în plus de tratamentul medical optim

(considerat în acea perioadă) vs. 11% la pacienții care au fost tratați doar cu tratament medical optim⁵³. Studiul *Asymptomatic Carotid Surgery Trial - ACST* (Studiul tratamentului chirurgical pentru boala asimptomatică de arteră carotidă) a randomizat 3120 pacienți asimptomatici la tratament prin CEA imediat sau CEA amânată pentru o perioadă nedefinită⁵⁴. Riscul la 5 ani pentru AVC de toate tipurile a fost de 6,4% vs. 11,8% (reducerea riscului absolut cu 5,4%, $p=0,0001$), riscul pentru AVC fatal sau cu dizabilități a fost 3,5% vs. 6,1% (reducerea riscului absolut cu 2,6%, $p=0,004$) și respectiv, riscul pentru AVC fatal a fost 2,1% vs. 4,2% (reducerea riscului absolut cu 2,1%, $p=0,006$). Combinând riscul de evenimente perioperatorii cu riscul de AVC, riscul net la 5 ani a fost de 6,9% vs. 10,9% (beneficiu 4,1%, 2,0-6,2) și respectiv, de 13,4% vs. 17,9% la 10 ani (beneficiu 4,6%, 1,2-7,9)⁶⁶. Tratamentul medicamentos a fost similar în ambele grupuri; pe durata studiului, majoritatea pacienților au urmat tratament antitrombotic și antihipertensiv. Beneficiul net al CEA imediată

a fost semnificativ, indiferent de utilizarea terapiei hipolipemiante, pentru bărbați și femei cu vârsta <75 ani în momentul înrolării în studiu. În alte 3 studii clinice, beneficiul a fost mai mare la bărbați decât la femei, dar numărul femeilor înrolate a fost mic.

Se poate concluziona că CEA este benefică la pacienții asimptomatici (în special bărbați) cu vârste între 40 și 75 ani, cu stenoze >60% de arteră carotidă, dacă au speranța de viață >5 ani și mortalitatea perioperatorie <3%^{66,70-77,79,81}. Cu toate acestea, beneficiul absolut al revascularizării, în privința reducerii riscului de AVC este mic (1-2% pe an), iar aceste studii clinice au fost efectuate înainte de utilizarea extensivă a statinelor. Prin urmare, beneficiul revascularizării în plus de tratament medical optim, trebuie să fie reevaluat.

4.1.1.4.1.2 Tratamentul endovascular

Rezultatele din 8 registre care au înrolat >1000 pacienți tratați prin CAS au fost publicate recent (**Tablelul 3**)⁸². Registrele au inclus >20000 pacienți cu risc

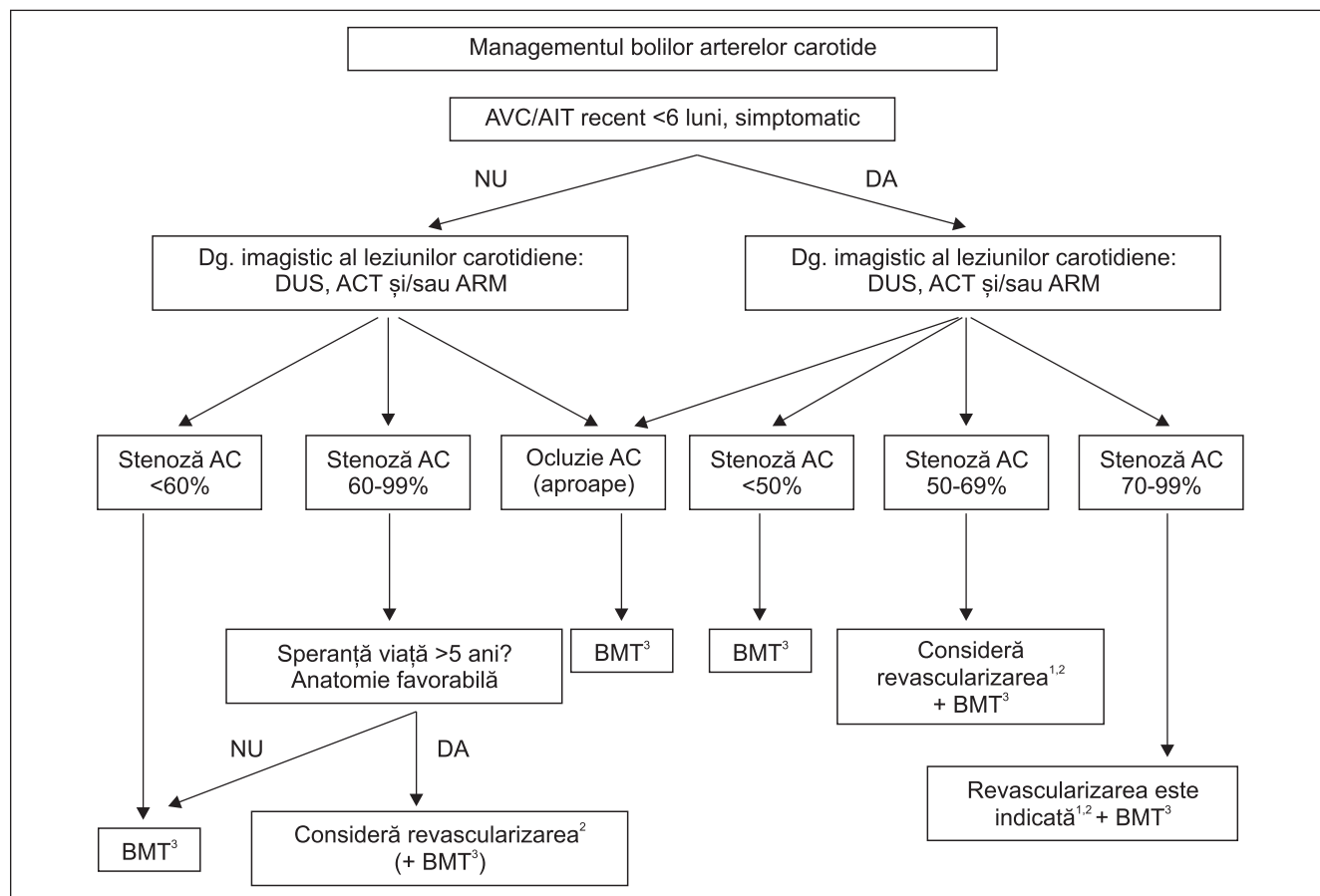


Figura 1. Algoritm pentru managementul bolii de artere carotide extracraniene.

1: Managementul leziunilor carotidiene simptomatice trebuie decis cât mai rapid posibil (<14 zile de la debutul simptomelor);

2: Decizie multidisciplinară, incluzând un neurolog;

3: BMT = terapie medicală optimă;

ACT = angioCT; AIT = accident ischemic tranzitor. ARM = AngioRM.

chirurgical înalt, majoritatea asimptomatici. Evaluarea neurologică pre- și post-procedurală și adjudecarea oarbă au fost necesare în majoritatea studiilor. În ansamblu, studiile au demonstrat că rata mortalității și rata AVC post-CAS sunt în limitele așteptate de recomandările actuale pentru CEA, chiar și la pacienții cu risc chirurgical înalt și că rezultatele CAS au tendința să se îmbunătățească în timp.

Până în prezent, datele din studiile randomizate care susțin CAS la pacienții asimptomatici sunt limitate. Deși nici un studiu nu a comparat tratamentul endovascular cu cel medicamentos, 2 studii clinice (SAPPHIRE și CREST) care au comparat CAS vs. CEA au înrolat de asemenea, pacienți asimptomatici (pentru detalii vezi Secțiunea 4.1.1.4.2.2).

4.1.1.4.2 Boala simptomatică de artere carotide

Trebuie subliniată importanța evaluării neurologice și începerea tratamentului specific, cât mai rapid posibil după evenimentul index. Un număr mic de pacienți ajung să fie investigați și tratați în primele 2 săptămâni de la debutul simptomelor, dar ei ar putea beneficia cel mai mult de pe urma tratamentului medical⁸⁸ și post revascularizare, efectuată cât mai rapid posibil^{89,90}.

4.1.1.4.2.1 Tratamentul chirurgical

Datele centralizate din studiile NASCET, *European Carotid Surgery Trial ECST* (studiul European pentru Chirurgia Carotidiană) și studiul Veterans Affairs au inclus >35000 pacienți-ani de urmărire (dintre care 28% femei) cu boală simptomatică^{50,51,91,92}. CEA a cres-

cut riscul la 5 ani de AVC ischemic ipsilateral comparativ cu tratamentul medical singur la pacienții cu stenoze carotidiene <30% (n=1746, creșterea riscului absolut cu 2,2%, p=0,05). CEA nu a avut niciun efect la pacienții cu stenoze 30-49% (n=1429, reducerea riscului absolut cu 3,2%, p=0,06) și a avut un beneficiu mic la pacienții cu stenoze 50-69% (n=1549, reducerea riscului absolut cu 4,6%, p= 0,04). CEA a demonstrat un beneficiu înalt la pacienții cu stenoze >70%, dar fără semne clare de subocluzie (n=1095, reducerea riscului absolut cu 16%, p <0,001; numărul minim de pacienți care trebuie tratați pentru a preveni un AVC ipsilateral la 5 ani a fost 6). În contrast, la pacienții cu stenoze 99% (aproape ocluzie) și cu flux antegrad lent (flux în “șirag”) în artera carotidă internă, CEA nu a demonstrat nici un beneficiu comparativ cu tratamentul medical.

O analiză globală a studiilor ESCT și NASCET (5893 pacienți cu 33000 pacient-ani de urmărire) a demonstrat convingător, că revascularizarea carotidiană trebuie efectuată rapid la pacienții simptomatici prin AIT sau AVC ușor. Numărul minim de pacienți care trebuie tratați pentru a preveni un AVC ipsilateral la 5 ani este 5 pentru cei randomizați în primele 2 săptămâni de la ultimul eveniment ischemic vs. 125 pentru pacienții randomizați după 2 săptămâni⁹³.

La pacienții simptomatici, beneficiul tratamentului chirurgical este evident pentru pacienții cu stenoze >70%, dar fără leziuni aproape ocluzive și este mai puțin important la pacienții cu stenoze de 50-69%. Trebuie subliniat că tratamentul medical, în aceste studii mai vechi, nu a inclus utilizarea statinelor.

Tabelul 3. Rata evenimentelor la 30 zile în registrele de stentare carotidiană cu >1000 pacienți

Nume	An	N	Sponsorizat industrial	Risc chirurgical înalt	EPD	Pts simptomatici	Evaluare neurologică	CEC	D/AVC	D/AVC/IM	D/AVC simptomatic	D/AVC asimptomatic
CAPTURE ⁸³	2007	3500	DA	DA	Obligatoriu	14%	DA	DA	5,7%	6,3%	10,6%	4,9%
CASESPMS ⁸⁴	2007	1493	DA	DA	Obligatoriu	22%	DA	DA	4,5%	5%	NA	NA
PRO-CAS ⁸⁵	2008	5341	NU	NU	75%	55%	70%	NU	3,6%	NA	4,3% ^b	2,7% ^b
SAPPHIRE-W ⁷⁸	2009	2001	DA	DA	Obligatoriu	28%	NU ^c	DA	4%	4,4%	NA	NA
Society for vascular surgery ⁸⁶	2009	1450	NU	NU	95%	45%	NU	NU	NA	5,7%	NA	NA
EXACT ⁸⁷	2009	2145	DA	DA	Obligatoriu	10%	DA	DA	4,1%	NA	7%	3,7%
CAPTURE-2 ⁸⁷	2009	4175	DA	DA	Obligatoriu	13%	DA	DA	3,4	NA	6,2%	3%
Stabile et al. ⁸⁰	2010	1300	NU	NU	Obligatoriu	28%	DA	NU	1,4%	NA	3%	0,8%

a Evaluare pre- și postprocedurală de un neurolog independent

b Evenimente intra-spitalicești

c Evaluare neurologică efectuată de un membru din consiliul de conducere cu certificare în evaluarea AVC;

AVC= accident vascular cerebral; CAPTURE = Carotid ACCULINK/ACCUNET Post Approval Trial to Uncover Rare Events; CASES-PMS = Carotid Artery Stenting with Emboli Protection Surveillance Study; CEC= comisia de adjudecare a evenimentelor clinice; D= deces; EPD = dispozitiv de protecție embolică; EXACT = Emboshield and Xact Post Approval Carotid Stent Trial; IM= infarct miocardic; N= numărul de pacienți; NA= nu este disponibil; PRO-CAS = Predictors of Death and Stroke in Carotid Artery Stenting; SAPPHIRE = Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy.

Reprodus cu permisiunea lui Roffi et al⁹².

4.1.1.4.2.2 Tratamentele endovasculare versus chirurgicale

În total, 6 studii clinice mari (ex. cu înrolare de >300 pacienți) care au comparat CEA cu CAS au fost publicate. Studiile CAVATAS⁹⁴, EVA-3S⁹⁵, ICSS⁹⁶, și SPACE⁹⁷ au înrolat exclusiv numai pacienți simptomatici. Studiile SAPPHIRE^{98,99} și CREST⁷⁹ au inclus atât pacienți simptomatici, cât și asimptomatici, cu risc chirurgical înalt, respectiv cu risc obișnuit.

În studiul CAVATAS (504 pacienți simptomatici), efectuat înainte de introducerea dispozitivelor de protecție embolică, majoritatea pacienților alocați tratamentului endovascular au fost tratați doar prin angioplastie. Doar la 26% pacienți s-a implantat stent. Nu a existat o diferență semnificativă statistic între rata AVC de orice tip sau rata decesului la 30 zile între CEA și angioplastie (9,9% vs. 10%)⁹⁴. În afară de o rată mai mare a restenozei în grupul tratat endovascular, nu au existat diferențe între rata AVC ipsilateral non-periprocedural, după 8 ani de urmărire¹⁰⁰.

Studiul SAPPHIRE a randomizat pacienți simptomatici și asimptomatici cu risc chirurgical înalt⁹⁸. Toți pacienții tratați endovascular au primit sistematic același tip de stent și dispozitiv de protecție embolică. Studiul a fost conceput să demonstreze non-inferioritatea CAS, dar a fost terminat prematur datorită înrolării greoaie. Indicatorul principal al studiului a fost incidența cumulată a decesului, AVC sau infarctului miocardic în primele 30 zile după procedură sau incidența AVC ipsilateral apărut între ziua 31 și 1 an. Studiul a inclus 334 pacienți (29% simptomatici), iar incidența indicatorului principal a fost de 12,2% în grupul CAS și de 20,1% în grupul CEA (p=0,053). Diferența a fost conferită în principal de rata infarctului miocardic (2,4% în grupul CAS vs. 6,1% în grupul CEA; p=0,10). Nu a existat nicio lezare de nervi cranieni în grupul CAS comparativ cu o incidență de 5,3% în grupul CEA. Durabilitatea CAS a fost demonstrată de o rată cumulativă comparabilă pentru AVC major ipsilateral (1,3% pentru CAS vs. 3,3% pentru CEA) și pentru AVC minor (6,1% pentru CAS vs. 3,0% pentru CEA) la 3 ani și respectiv, de rata mică a necesității repetării revascularizării în aceeași perioadă (3% pentru CAS vs 7,1% pentru CEA)⁹⁹.

Studiul SPACE a randomizat 1200 pacienți simptomatici¹⁰¹. Utilizarea dispozitivelor de protecție embolică a fost lăsată la alegerea operatorului și au fost folosite la 27% dintre cazuri. Studiul a fost oprit prematur datorită înrolării greoaie și lipsei de fonduri. Incidența AVC ipsilateral sau a decesului la 30 zile au reprezentat indicatorul principal al studiului și nu a diferit semnificativ între grupuri. Studiul SPACE, cu un număr insuficient

de pacienți, nu a reușit să demonstreze non-inferioritatea CAS, cu o diferență absolută pre-specificată de 2,5% (p=0,09). Analiza rezultatelor studiului la 2 ani de urmărire, nu a arătat o diferență între rata evenimentelor adverse între grupuri (8,8% pentru CEA și 9,5% pentru CAS, p= 0,62)¹⁰².

Studiul EVA-3S a randomizat 527 pacienți cu stenoză ≥60% simptomatice, la tratament prin CAS versus CEA⁹⁵. Indicatorul principal al studiului a fost incidența cumulată pentru AVC de orice tip sau deces în primele 30 zile de la tratament. Deși nu a existat o dispoziție oficială, CAS fără dispozitiv de protecție distală a fost oprită rapid datorită riscului excesiv de AVC comparativ cu CAS cu utilizare de EPD (OR 3,9, 95% CI 0,9-16,7)¹⁰³. Studiul a fost oprit prematur datorită riscului de evenimente majore semnificativ mai mare în grupul tratat prin CAS (rata de deces sau AVC 9,6% vs. 3,9% în grupul CEA; p=0,01). După 30 zile, nu au fost observate diferențe între grupuri cu privire la rata decesului sau AVC, dar rezultatele la 4 ani de urmărire, continuă să fie mai bune în grupul tratat prin CEA comparativ cu CAS, datorate în principal, ratei evenimentelor periprocedurale¹⁰⁴.

Recomandări pentru managementul bolii asimptomatice de artere carotide			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Toți pacienții cu stenoză carotidiană asimptomatică trebuie să primească terapie antiplachetară pe termen lung	I	B	52, 54, 66
Toți pacienții cu stenoză carotidiană asimptomatică trebuie să primească statină pe termen lung	I	C	-
La pacienții asimptomatici cu stenoză ≥60% de artere carotide, CEA trebuie considerată, dacă riscul de AVC perioperator și rata mortalității este <3% pentru procedurile efectuate în centrul respectiv, iar speranța de viață a pacientului este >5 ani.	IIa	A	52, 54, 66
La pacienții asimptomatici cu indicație de revascularizare carotidiană, CAS poate fi considerată ca o alternativă la CEA în centrele cu un volum mare de proceduri, unde rata mortalității sau a AVC este <3%	IIb	B	79, 99

a Clasa de recomandare.

b Nivelul de evidență.

c Referințe.

CAS = stentarea carotidiană; CEA = endarterectomie carotidiană;

Studiul ICSS a randomizat 1710 pacienți simptomatici la CEA sau CAS (utilizarea EPD nu a fost obligatorie, iar CAS protejată s-a efectuat la 72% pacienți). Indicatorul principal al rezultatelor studiului a fost rata AVC fatal sau cu sechele majore la 3 ani de urmărire. Deși urmărirea pacienților nu s-a încheiat, o analiză preliminară de siguranță, între momentul randomizării și 120 zile, a raportat o incidență a decesului, AVC sau a infarctului miocardic periprocedural semnificativ mai mică în grupul tratat prin CEA (5,2%) comparativ

cu 8,5% în grupul CAS (hazard ratio (HR) 1,69, 95 CI 1,16-2,45; $p=0,004$)⁹⁶. Diferența a fost determinată în principal, de rata mai mică a AVC fără sechele majore în grupul tratat prin CEA.

Recomandări pentru managementul bolii simptomatice de artere carotide			
Recomandări	Clasa^a	Nivel^b	Ref
Toți pacienții cu stenoze carotidiene simptomatice trebuie să primească terapie antiplachetară pe termen lung	I	A	37
Toți pacienții cu stenoze carotidiene simptomatice trebuie să primească statină pe termen lung	I	B	60, 61
La pacienții cu stenoze simptomatice 70-99% de arteră carotidă internă, se recomandă practicarea CEA pentru prevenția recurenței AVC	I	A	50, 51, 91, 92
La pacienții cu stenoze simptomatice 50-69% de arteră carotidă internă, se recomandă practicarea CEA pentru prevenția recurenței AVC, în funcție de factorii specifici pacientului	Ila	A	50, 51, 91, 92
La pacienții simptomatici cu indicație de revascularizare, procedura trebuie efectuată cât mai curând posibil, optim în <2 săptămâni de la debutul simptomelor	I	B	93
La pacienții simptomatici cu risc chirurgical înalt, care necesită revascularizare, CAS ar trebui considerată ca o alternativă la CEA	Ila	B	79, 99, 102
La pacienții simptomatici care necesită revascularizare, CAS poate fi considerată ca o alternativă la CEA în centrele cu un volum mare de proceduri, unde rata documentată a mortalității sau AVC este <6%	Ilb	B	79, 99, 102

a Clasa de recomandare.

b Nivelul de evidență.

c Referințe.

CAS = stentarea carotidiană; CEA = endarterectomie carotidiană;

Studiul CREST a fost un studiu multicentric, randomizat controlat (RCT), cu indicator principal compus din rata periprocedurală a AVC, infarctului miocardic sau decesului plus rata AVC ipsilateral apărut până la 4 ani. Studiul a fost caracterizat de regulile stricte în privința acreditării specialiștilor pentru efectuarea unui tratament endovascular și de o fază preliminară înrolării, care a inclus tratamentul prin CAS pentru 1541 pacienți. Datorită înrolării reduse, acest studiu, care inițial a fost proiectat pentru pacienți simptomatici – a fost apoi extins să includă și indivizii asimptomatici⁷⁹. Indicatorul principal a apărut la 7,2% pacienți în grupul CAS și la 6,8% în grupul CEA (HR 1,11, 95% CI 0,81-1,51; $p=0,51$). Analizând rata evenimentelor periprocedurale (AVC, deces sau infarct miocardic) nu s-a observat nici o diferență semnificativă (5,2% în grupul CAS vs. 4,5% în grupul CEA ($p=0,38$)). Pacienții randomizați la CAS au avut o rată mai mare a AVC periprocedural (HR 1,79, 95% CI 1,14-2,82, $p=0,01$), dar cu o rată semnificativ mai mică a infarctului miocardic (1,1% vs. 2,3%; 95% CI 0,26-0,94; $p=0,03$) comparativ cu cei tratați prin CEA. Incidența AVC major periprocedural a fost mică și nu a diferit semnificativ între gru-

puri (0,9% vs. 0,6%; $p=0,52$). Paralizia de nervi cranieni a apărut la 0,3% pacienți randomizați la CAS și la 4,7% dintre cei tratați prin CEA (HR 0,07, 95% CI 0,02-0,18; $p<0,0001$). La 4 ani, nu s-a observat o diferență semnificativă între ratele AVC ipsilateral, după perioada periprocedurală (HR 0,94, 95% CI 0,50-1,76; $p=0,85$).

O meta-analiză efectuată pe 13 studii randomizate, care a cuprins și pe cele prezentate mai înainte, a inclus 7484 pacienți, dintre care 80% erau simptomatici. În comparație cu CEA, CAS s-a asociat cu un risc crescut de AVC de orice tip (RR 1,45; 95% CI 1,06-1,99), cu un risc mai mic de infarct miocardic (RR 0,43; 95% CI 0,26-0,71) și cu o creștere nesemnificativă a ratei mortalității (RR 1,40; 95% CI 0,85-2,33)¹⁰⁵.

4.1.2 Boala arterelor vertebrale

4.1.2.1 Definiție și evoluția naturală

Prevalența bolii aterosclerotice a arterelor vertebrale (AV) în populația generală este necunoscută, întrucât această afecțiune rămâne frecvent nedignosticată, fie pentru că este asimptomatică, fie pentru că simptomele de ischemie vertebrobazilară sunt ignorate¹⁰⁶. Aproximativ 20% din totalul AVC ischemice sunt datorate afectării teritoriului vertebrobazilar^{107,108}. AVC vertebrobazilar este în primul rând rezultatul unui proces embolic – cel mai frecvent un embolism arterio-arterial de la originea arterelor vertebrale sau cu sursă cardioembolică. Ocazional, pot fi implicate și alte etiologii, cum sunt disecția, mecanismul trombotic și condițiile hemodinamice cu flux redus¹⁰⁹. O stenoză semnificativă la nivelul arterei vertebrale în porțiunea ei extracraniană – cel mai frecvent localizată la originea ei – poate determina până la 20% din totalul AVC sau AIT vertebrobazilare¹¹⁰.

4.1.2.2 Evaluarea imagistică

Datele existente până în prezent, asupra acurateții metodelor non-invazive pentru detectarea bolii arterelor vertebrale în porțiunea lor extracraniană, sunt limitate și nici un studiu nu a comparat diferite metode imagistice cu angiografia cu contrast. Un review sistematic recent a sugerat că ARM oferă sensibilitate și specificitate mai bune decât DUS pentru diagnosticul stenozelor de AV în porțiunea lor extracraniană¹¹¹. Deși ACT este utilizată tot mai frecvent pentru evaluarea bolii AV, această tehnică mai necesită încă validare¹¹¹. Atât ARM, cât și ACT pot fi inadecvate pentru evaluarea leziunilor ostiale de AV, în special în prezența unei angulări sau a unei tortuozități severe în porțiunea inițială a AV. În pofida acestor limite, angiografia cu contrast este rareori folosită doar în scop diagnostic.

4.1.2.3 Managementul bolii de arteră vertebrală

Beneficiul global al tratamentului cu agenți antiplachetari și cu statină a fost prezentat anterior în acest ghid (Secțiunea 3.4.3). Deși nu există studii prospective care să evalueze diferitele strategii terapeutice la pacienții cu boală de AV, aspirina (sau dacă nu e tolerată, clopidogrel) și statinele ar trebui să fie administrate la toți pacienții, indiferent de prezența simptomelor. Boala asimptomatică de AV nu necesită intervenție. În general, necesitatea unei intervenții este temperată de faptul că circulația posterioară este asigurată prin confluența celor două AV și o mare proporție de pacienți rămân asimptomatici, în pofida ocluziei uneia dintre AV. Cu toate acestea, la pacienții cu evenimente ischemice recurente sub terapie antiplachetară sau cu hipoperfuzie vertebrobazilară refractară, se poate considera revascularizarea.

Deși tratamentul chirurgical pentru stenoza de AV în porțiunea lor extracraniană a fost efectuat de chirurghi cu vastă experiență în domeniu, cu o rată mică a AVC sau mortalității¹¹², rezolvarea chirurgicală a fost înlocuită de tehnicile endovasculare, în majoritatea centrelor. Totuși, datele referitoare la revascularizarea AV sunt limitate la câteva studii retrospective și în plus, majoritatea sunt uni-centrice.

Mai multe informații despre acest subiect sunt furnizate pe pagina de internet în Appendix 2.

Recomandări pentru revascularizarea pacienților cu stenoze de AV		
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
La pacienții cu stenoze simptomatice de AV în porțiunea lor extracraniană, tratamentul endovascular poate fi considerat pentru leziunile de $\geq 50\%$, în prezența unor evenimente ischemice recurente sub tratament medical optim.	IIb	C
Nu este indicată revascularizarea stenozelor asimptomatice de AV, indiferent de gradul lor de severitate.	III	C

a Clasa de recomandare.

b Nivelul de evidență.

AV = artera vertebrală

4.2 Boala arterelor membrilor superioare

4.2.1 Definiție și prezentarea clinică

Artera subclavie și trunchiul brahiocefalic sunt cele mai comune localizări pentru leziunile aterosclerotice la nivelul extremităților superioare. Totuși, BAMS poate avea mai multe etiologii și poate afecta sistemul arterial al membrilor superioare la diferite nivele (a se vedea pe internet secțiunea Appendix 3). Cea mai comună manifestare pentru boala ocluzivă de arteră subclavie este diferența de tensiune arterială între brațe. O diferență ≥ 15 mmHg este înalt sugestivă pentru stenoza de arteră subclavie. Nu este neobișnuit să se desco-

pere această boală ocluzivă la pacienți asimptomatici. Cu toate acestea, când afectarea de arteră subclavie sau de trunchi brahiocefalic devine simptomatică, tabloul clinic poate fi variat. Sindromul de furt de subclavie, datorat inversării fluxului de sânge în artera vertebrală, care se agravează la efortul brațelor, poate reproduce simptomele insuficienței vertebrobazilare (amețeli, vertij, vedere tulbure, hemipareză alternantă, disfazie, dizartrie, confuzie și pierderea conștienței, episoade tip "drop attacks", ataxie sau alte tulburări de postură, modificări senzoriale și vizuale). Pacienții cu antecedente de bypass aorto-coronarian, la care s-a folosit artera mamară internă, pot dezvolta simptome de ischemie miocardică, ca formă de manifestare pentru sindromul de furt de subclavie. Boala ocluzivă brahiocefalică poate conduce de asemenea, la AVC în teritoriul carotidian sau vertebral. Simptomele de tip ischemic la nivelul brațului sunt caracterizate de crampă dureroasă la efort – denumită și claudicația brațului. În formele mai severe – în special cele cu afectare mai distală – pot să apară durerea de repaus și ischemia degetelor până la gangrenă.

4.2.2 Evoluția naturală

Evoluția naturală a stenozei de arteră subclavie nu se cunoaște prea bine, dar prognosticul acestei afecțiuni pare relativ benign. Doar sindromul de furt de subclavie cu ischemie miocardică consecutivă, apărut la pacienții revascularizați prin bypass aorto-coronarian cu artera mamară internă, precum și ateroscleroza brahiocefalică simptomatică prin AVC, pot fi considerate condiții clinice cu risc vital. Cu toate acestea, orice boală ocluzivă de subclavie, simptomatică, trebuie investigată și tratată. Insuficiența vertebrobazilară datorată stenozei de arteră subclavie poate fi recurentă, chiar și după procedurile de revascularizare. Aceasta se poate datora unor numeroase alte condiții, cum ar fi aritmiile cardiace sau boala vaselor mici intracerebrale care pot imita simptomele insuficienței vertebrobazilare. Asocierea bolii arteriale proximale ocluzivă cu cea distală poate reprezenta o problemă clinică dificilă, cu un prognostic rezervat pentru extremitatea respectivă.

4.2.3 Examenul clinic

Diagnosticul clinic al ischemiei de membru superior se bazează pe anamneză și pe examenul fizic, care va include măsurarea bilaterală a tensiunii arteriale și determinarea pulsului la nivelul arterelor axilară, brahială, radială și ulnară. Auscultația este o parte importantă a examenului membrului superior și trebuie să înceapă la nivelul fosei supraclaviculare. Semnele și simptomele, cum sunt deficitul de puls, durerea brațu-

lui, paloarea, parestezia, temperatura locală scăzută și diferența de tensiune arterială, mandatează continuarea investigațiilor pentru boala arterială ocluzivă la nivelul membrului superior. Testul Allen trebuie efectuat la pacienții la care artera radială este instrumentată sau utilizată pentru revascularizarea coronariană și prin care se confirmă prezența unui flux colateral adecvat prin artera ulnară.

4.2.4 Metodele de diagnostic

4.2.4.1 Ultrasonografia Duplex arterială (DUS)

Localizarea proximală a bolii ocluzive de arteră subclavie poate fi o provocare pentru DUS. Cu toate acestea, scanarea duplex are o valoare importantă pentru a diferenția ocluzia de stenoză, pentru a determina direcția fluxului de sânge în artera vertebrală și pentru a evalua prezența concomitentă a unei stenoză de arteră carotidă. Furtul de subclavie poate fi prezent și în absența fluxului retrograd în artera vertebrală, în repaus. Examinarea dinamică, prin compresia membrului superior cu o manșetă, va determina hipereremie consecutivă după decompresie și poate schimba direcția fluxului în artera vertebrală.

4.2.4.2 Angiografia prin tomografie computerizată (ACT)

Afectarea aterosclerotică a extremității superioare poate fi evaluată în condiții excelente utilizând ACT. Pentru a evita orice confuzie, este important să se descopere anomalii congenitale, cu scopul de a identifica cu acuratețe cele patru vase care asigură perfuzia cerebrală. ACT trebuie analizată interactiv, bazată pe o combinație de imagini axiale și secțiuni post-procesate.

4.2.4.3 Angiografia prin rezonanță magnetică (ARM)

Utilizarea RM și ARM cu substanță de contrast trebuie considerate de asemenea, deoarece permit achiziția atât de informații funcționale, cât și morfologice. Aceste informații pot fi utile pentru a deosebi perfuzia anterogradă de cea retrogradă. ARM poate fi combinată cu secțiuni speciale pentru a detecta edemul de perete și captarea contrastului, după administrarea lui intravenoasă. ARM poate identifica dilatarea sau stenoză vaselor supra-aortice, care se pot asocia atât cu arterita, cât și cu ateroscleroza. Evaluarea fluxului anterograd și retrograd este importantă, în mod special, atunci când este suspectat sindromul de furt de subclavie. ARM este importantă în mod deosebit pentru evaluarea pacienților înrolați în studii cu urmărire pe termen lung.

4.2.4.4 Angiografia digitală cu substracție (ADS)

ADS reprezintă standardul de "aur" în evaluarea imagistică a arterelor. Cu toate acestea, ea este înlocuită progresiv de alte modalități imagistice, cum sunt ACT și ARM.

4.2.5 Tratamentul

Controlul factorilor de risc pentru ateroscleroză este obligatoriu pentru pacienții cu BAMS, inclusiv pentru cei asimptomatici, deoarece ei au un risc înalt de deces¹¹³.

Revascularizarea este indicată uneori la pacienții asimptomatici, cum sunt cei cu boală coronariană planificată pentru operație de bypass aorto-coronarian cu graft din artera mamară internă sau pacienții cu leziuni bilaterale de membre superioare, cu scopul de a permite măsurarea tensiunii arteriale.

La pacienții simptomatici, există opțiuni de tratament, atât endovascular, cât și chirurgical.

Rezultatele celor 2 tehnici, atât cele imediate, cât și rata patenței vaselor pe termen lung, nu au fost însă comparate în studii randomizate. Riscul de complicații severe este mic pentru ambele metode și în particular, riscul de AVC vertebrobazilar este foarte rar raportat. Leziunile aterosclerotice de la nivelul extremităților superioare, în mod particular leziunile de subclavie, sunt în prezent tratate în principal, pe cale endovasculară. Rata succesului primar terapeutic este foarte înaltă și este similară cu cea raportată după tratamentul chirurgical. Caracterul mai puțin invaziv al tratamentului endovascular câștigă în fața rezultatelor aparent mai bune, pe termen lung conferite de tratamentul chirurgical¹¹⁴.

Leziunile ostiale ar trebui tratate de preferință cu stenturi expandabile pe balon, deoarece ele pot fi poziționate mai bine decât stenturile auto-expandabile. În plus, leziunile ostiale sunt foarte probabil sever calcificate și în această situație, forța radială mai mare a stenturilor expandabile pe balon poate fi benefică.

Sixt et al.¹¹⁴ au raportat o rată a succesului primar procedural de 100% pentru tratamentul stenozelor și de 87% pentru ocluzii. Ei au comparat de asemenea, angioplastia cu stent cu cea cu balon și au arătat o rată mai bună a patenței vasului la 1 an după angioplastia cu stent (89% vs. 79%). Pentru tratamentul ocluziilor, rata patenței primare a fost de 83%.

De Vries et al.¹¹⁵ au raportat o rată a succesului primar procedural de 100% pentru stenoză și de 65% pentru ocluzii. Totuși, atât dispozitivele, cât și experiența intervenționiștilor s-au ameliorat de atunci, ceea ce va conduce la rezultate mai bune, inclusiv pentru tratamentul ocluziilor. Rezultatele clinice pe termen lung

ale acestui studiu sunt favorabile, cu o rată a patenței primare de 89% la 5 ani.

Pentru ocluziile de arteră subclavie, reimplantarea chirurgicală a demonstrat o durabilitate lungă, cu rate mici pentru mortalitatea și morbiditatea peri-operatorie. Bypassul carotido-subclavie cu un graft protetic reprezintă o bună alternativă chirurgicală¹¹⁶.

Alte modalități de bypass extra-anatomic, cum ar fi cel axilo-axilar și subclavio-subclavicular, sunt considerate opțiuni chirurgicale de linie a 3-a pentru această patologie. Abordul transtoracic este rezervat în general pacienților cu afectare multivasculară de arc aortic și de trunchiuri supra-aortice, care ar împiedica o rezolvare extra-anatomică. Ultima opțiune chirurgicală se asociază însă, cu o rată mai mare a mortalității și morbidității comparativ cu tehnicile de transpoziție sau cu reconstrucția extra-anatomică¹¹⁷.

Câteva caracteristici clinice sau anatomice, cum ar fi vârsta avansată, riscul chirurgical înalt, sternotomia în antecedente sau calcificarea de aortă ascendentă, pot împiedica abordul chirurgical transtoracic. În aceste situații, se poate utiliza un abord extra-anatomic sau endovascular¹¹⁸. Din păcate, nu a fost efectuat nici un studiu randomizat pentru a compara diferitele opțiuni terapeutice. Alte terapii, incluzând infuzia de prostanoizi și simpatectomia toracocervicală, pot fi considerate în situațiile în care revascularizarea nu este posibilă¹¹⁹.

Recomandări pentru managementul bolii arterelor membrului superior		
Recomandări	Clasa^a	Nivel^b
Revascularizarea este indicată la pacienții simptomatici.	I	C
Atunci când revascularizarea este indicată la pacienții cu leziuni aterosclerotice la nivelul extremităților superioare, metoda endovasculară este recomandată ca primă strategie terapeutică.	I	C
Tratamentul chirurgical poate fi considerat după eșecul tratamentului endovascular la pacienții cu risc chirurgical scăzut.	IIa	C
Revascularizarea poate fi considerată la pacienții cu BAMS asimptomatică, cu intervenții de bypass aorto-coronarian cu artera mamară internă, în antecedente sau planificate în viitor sau pentru a putea măsura tensiunea arterială la pacienții cu ocluzii bilaterale la nivelul extremităților superioare.	IIb	C

a Clasa de recomandare.

b Nivelul de evidență.

4.3 Boala arterelor mezenterice

4.3.1 Definiție

Pacienții cu boală arterială mezenterică pot fi asimptomatici¹²⁰. Afectarea simptomatică este neobișnuită, dar este probabil o condiție subdiagnosticată și este cauzată de stenozele fixe sau ocluzia a cel puțin 2 artere viscerale. Stenoza uneia sau chiar a 2 artere viscerale este de obicei bine tolerată datorită circulației colatera-

le abundente între trunchiul celiac, artera mezenterică superioară și artera mezenterică inferioară – ultima fiind conectată la ramuri din arterele iliace interne. Ateroscleroza este principala cauză a bolii arteriale mezenterice (95%). Tipic, pacienții cu boală arterială mezenterică au boală aterosclerotică difuză, inclusiv BAC^{120, 121}. Cauzele rare, non-aterosclerotice ale bolii arteriale mezenterice cum ar fi afectarea fibromusculară, sindromul Dunbar (compresia trunchiului celiac de ligamentul arcuat) și vasculitele, nu vor fi detaliate aici.

4.3.2 Prezentarea clinică

Pacienții cu boală arterială mezenterică se prezintă de obicei, cu angină abdominală, un sindrom clinic caracterizat prin crampe abdominale dureroase și colici, care apar tipic post-prandial¹²¹. Pacienții mai pot suferi de gastropatie ischemică, o condiție caracterizată de frica de a mânca, greață, vomă, diaree, malabsorbție și scăderea în greutate neintenționată^{122,123}. Ischemia acută mezenterică poate fi cauzată de asemenea de tromboza arterelor mezenterice și este o afecțiune cu un prognostic extrem de sever.

4.3.3 Prevalența și evoluția naturală

Incidența bolii arteriale mezenterice în populația generală este de ≈1/100 000 locuitori/an¹²⁴. La pacienții cu boală aterosclerotică documentată, prevalența bolii arteriale mezenterice poate varia între 8% și 70%, iar o stenoză de >50% a uneia sau mai multor artere splahnice poate fi detectată până la 15% din cazuri¹²⁵⁻¹²⁸. O stenoză semnificativă de cel puțin una dintre cele 3 artere viscerale se poate descoperi la 40% dintre pacienții care prezintă un anevrism de aortă abdominală, la 29% dintre pacienții cu boală ocluzivă aortoiliacă și respectiv, la 25% dintre cei cu BAMI infrainghinală¹²⁰. Condițiile care predispun la dezvoltarea bolii arteriale mezenterice includ hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, fumatul și hipercolesterolemia. Boala arterială mezenterică simptomatică, dar netratată poate conduce la inanție, infarct intestinal și deces.

4.3.4 Strategia de diagnostic

DUS a devenit metoda imagistică de elecție pentru diagnosticul bolii arteriale mezenterice¹²⁹⁻¹³³. Acuratețea diagnosticului poate fi îmbunătățită prin efectuarea unui test post-prandial, care va evidenția creșterea vitezelor și turbulențele, care ar putea părea minore la un pacient în condiții à jeune. ACT și ARM cu administrare de substanță de contrast pe bază de gadolinium reprezintă testele inițiale, utile pentru a susține diagnosticul clinic de boală arterială mezenterică simptomatică, atunci când rezultatele DUS nu sunt conclu-

dente¹³⁴⁻¹³⁷. Recent, tonometria gastrointestinală pentru 24 ore a fost validată ca test diagnostic pentru a detecta ischemia splahnică și pentru a ghida tratamentul¹³⁸. În esență, tonometria gastrointestinală măsoară nivelul CO₂ din lumenul intestinal. Nivelul intraluminal intestinal al CO₂ este crescut când perfuzia locală este compromisă, bazându-se pe conceptul că în situațiile în care perfuzia gastrointestinală este redusă, nivelul oxigenului furnizat scade sub un nivel critic, rezultând un metabolism celular anaerob, care va conduce la acidoză lactică locală și generare de CO₂.

Colita ischemică este frecvent diagnosticată histologic în piesele de biopsie recoltate în timpul endoscopiei intestinale. ADS este încă standardul "de aur" pentru diagnostic, dar utilizarea ei este în prezent limitată, reprezentând doar o metodă imagistică peri-intervențională^{139,140}.

Recomandări pentru diagnosticul ischemiei cronice mezenterice, simptomatice			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref ^c
DUS este indicată ca test diagnostic de primă intenție la pacienții cu suspiciune de boală arterială mezenterică.	I	A	129-133, 138
Atunci când DUS este neconcludentă, sunt indicate ACT sau ARM cu administrare de gadolinium.	I	B	135-137, 139, 141
Angiografia pe cateter este indicată exclusiv în timpul procedurilor endovasculare cu scop terapeutic.	I	C	-

a Clasa de recomandare.

b Nivelul de evidență.

c Referințe.

ACT = AngioCT; ARM = AngioRM; DUS = ultrasonografia Duplex arterială;

4.3.5 Stratificarea prognostică

Mortalitatea la 5 ani a pacienților cu boală arterială mezenterică asimptomatică este estimată la 40% și poate ajunge până la 86%, atunci când toate cele 3 artere viscerale principale sunt afectate¹²⁰. Boala arterială mezenterică difuză asimptomatică trebuie considerată ca un marker de risc crescut pentru mortalitatea cardiovasculară, ceea ce va impune tratamentul agresiv al factorilor de risc cardiovascular.

4.3.6 Tratamentul

Date raportate recent au sugerat că tratamentul endovascular, cu sau fără stentare, pentru revascularizarea bolii arteriale mezenterice, poate avea o rată a mortalității perioperatorii mai mică decât tratamentul chirurgical clasic. Date retrospective, rezultate din baza de date a pacienților internați în SUA între 1988-2006, care a cuprins >22 000 pacienți au sugerat o rată mai mică a mortalității după tratamentul endovascular comparativ cu bypass-ul chirurgical (3,7% vs. 13%, p <0,01)¹⁴². În plus, rezecția intestinală a fost mai puțin

frecventă în grupul tratat endovascular comparativ cu grupul tratat chirurgical (3% vs. 7%, p <0,01). Rezecția intestinală a fost, în general, asociată cu o rată înaltă a mortalității intra-spitalicești [25% după angioplastia percutană transluminală (PTA)/stentare și respectiv, 54% postchirurgical]. Rata mai mică a mortalității intra-spitalicești raportată după angioplastia cu sau fără stentare indică faptul că această strategie trebuie propusă întotdeauna, atunci când e posibilă. Sunt necesare date longitudinale care să determine durabilitatea acestui beneficiu. Până în prezent, nu sunt disponibile date randomizate, controlate.

Ameliorarea simptomatică post revascularizare este raportată la aproape 100% cazuri, deși rata restenozei după tratamentul endovascular poate fi importantă (29-40%). Deși nu există date controlate care să susțină această strategie, administrarea terapiei duble antiplachetare pentru 4 săptămâni postprocedural, urmată de tratamentul cu aspirină pe termen lung, a devenit procedura standard de tratament. Se recomandă monitorizarea pe termen lung prin DUS la fiecare 6-12 luni. Utilizarea stenturilor farmacologic active, a stenturilor conice sau a baloanelor acoperite cu substanțe farmacologic active combinate cu stenturile metalice simple, nu au fost încă evaluate în studii mari.

Recomandări pentru managementul bolii arteriale mezenterice			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Revascularizarea mezenterică ar trebui considerată la pacienții cu boală arterială mezenterică simptomatică.	IIa	B	120, 143-150
În cazul deciziei de revascularizare, tratamentul endovascular ar trebui considerat ca primă strategie terapeutică.	IIa	C	-

a Clasa de recomandare.

b Nivelul de evidență.

c Referințe.

4.4 Boala arterelor renale

Boala arterelor renale este tot mai frecvent corelată cu ateroscleroza, la pacienții cu vârstă avansată și care asociază hipertensiune arterială, diabet zaharat, boală renală, boală aortoiliacă ocluzivă și boală coronariană¹⁵¹. La populația vârstnică, ateroscleroza este cea mai frecventă etiologie, determinând aproximativ 90% din cazuri și de obicei, afectează ostiumul și treimea proximală a porțiunii principale din artera renală și partea peri-renală a aortei. Cauzele mai puțin frecvente sunt displazia fibromusculară și arteritele. Angiografia de screening efectuată la potențialii donori pentru transplant renal arată că stenoza arterelor renale (SAR) poate fi asimptomatică și poate fi întâlnită până la 3-6% din indivizii normotensivi¹⁵².

4.4.1 Prezentarea clinică

Semnele clinice majore ale SAR includ hipertensiunea arterială refractară, insuficiența renală de cauză neprecizată și edemul pulmonar acut fulgerător (**Tabelul 4**). SAR poate determina sau poate agrava hipertensiunea arterială și/sau insuficiența renală. Hipoperfuzia renală activează sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) determinând hipertensiunea arterială renovasculară clasică, în special la pacienții tineri cu displazie fibromusculară^{151,153}. Cu toate acestea, la pacienții cu ateroscleroză, SAR poate induce o accelerare acută sau subacută a hipertensiunii arteriale esențiale pre-existentă, determinând edemul pulmonar acut fulgerător, mai frecvent întâlnit în cazul unei boli renale bilaterale¹⁵¹. Asocierea dintre severitatea SAR și nefropatia ischemică^{154,155} a fost analizată recent¹⁵⁶. Pierderea capacității de filtrare glomerulară a rinichiului în situația unei SAR poate fi datorată atât hipoperfuziei, cât și microembolismului recurent.

Insuficiența renală poate apare în cazul unei SAR severe bilaterale sau într-o stenoză unilaterală pe rinichi unic funcțional.

Boala renală și boala renovasculară favorizează BCV și hipertensiunea arterială. Riscul crescut de BCV asociată SAR de cauză aterosclerotică poate fi rezultatul activării SRAA și sistemului nervos simpatic, scăderii RFG sau prezenței determinărilor aterosclerotice în alte teritorii vasculare¹⁵⁷⁻¹⁵⁹. Prevalența hipertrofiei de ventricul stâng la pacienții cu SAR este 79% vs. 46% la cei cu hipertensiune arterială esențială, cu un impact substanțial pe morbiditate și mortalitate¹⁶⁰⁻¹⁶².

Tabelul 4. Situațiile clinice care sugerează stenoze de artere renale (SAR)
Prezentarea clinică
Debutul HTA la vârste <30 ani și >55 ani
HTA asociată cu hipopotosemie, în special la cei care primesc diuretice tiazidice
HTA și prezența suflurilor arteriale abdominale
HTA accelerată (agravarea bruscă și persistentă a HTA controlată anterior terapeutic)
HTA rezistentă (eșecul de a controla HTA cu o asociere de 3 medicamente în doze maxime, dintre care unul este diuretic)
HTA malignă (HTA complicată cu afectare semnificativă de organ țintă, ex. insuficiența renală acută, edemul pulmonar acut fulgerător, insuficiența ventriculară stângă hipertensivă, disecția de aortă, tulburări de vedere sau neurologice noi și/sau retinopatia în formă avansată)
Disfuncția renală (azotemia) nou instalată sau agravarea disfuncției renale după administrarea IECA sau BRA
Rinichi hipotrofic fără cauză evidentă
Insuficiența renală fără cauză

BRA II = blocanți de receptori II al angiotensinei; IECA = inhibitor de enzimă de conversie a angiotensinei; SRA = stenoza de arteră renală

4.4.2 Evoluția naturală

Datele referitoare la progresia SAR de cauză aterosclerotică sunt neconcludente. Studii mai recente au arătat o progresie semnificativă a bolii spre formele avan-

sate de stenoză sau chiar spre ocluzie la doar 1,3-11,1% pacienți, în timp ce studiile mai vechi demonstau o rată spre ocluzie la 5 ani de până la 18%¹⁶³⁻¹⁶⁶. Pierderea funcției renale la 2 ani în cazul unei stenoze unilaterale de arteră renală a fost prezentă la 3% dintre pacienți, respectiv la 18% dintre pacienții cu stenoze bilaterale și la 55% dintre pacienții care prezentau ocluzie de arteră renală contralaterală¹⁶⁷.

4.4.3 Strategia de diagnostic

Evaluarea inițială, în scop diagnostic cuprinde examenul clinic, excluderea altor cauze potențiale pentru hipertensiunea arterială secundară și monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale. În situațiile clinice, în care este suspectată o SAR, cum sunt cele prezentate în **Tabelul 4**, se va considera evaluarea imagistică a arterelor renale.

DUS este metoda de screening de primă intenție pentru a detecta SAR de cauză aterosclerotică. Ea poate fi utilizată pentru a evalua gradul stenozei și pattern-ul funcțional, care include vitezele fluxului în artera renală și rezistența vasculară. Creșterea vitezei sistolice maxime la nivelul arterei renale principale asociată cu turbulența post-stenotică sunt cel mai frecvent utilizate pentru a determina o SAR importantă și corespund unei SAR $\geq 60\%$ determinată angiografic, cu o sensibilitate de 71-98% și o specificitate de 62-98%¹⁶⁸⁻¹⁷⁰. Există câteva criterii duplex care trebuie folosite pentru a identifica o stenoză semnificativă $>60\%$ de arteră renală. Acestea includ evaluarea imagistică a arterelor intrarenale interlobare sau a arterelor segmentare și presupun calcularea diferenței unilaterale între indexul rezistenței intrarenale, ignorând vârful sistolic precoce, accelerarea tardivă și creșterea timpului de accelerare, care sunt mai puțin specifici și care se vor utiliza pentru a susține diagnosticul bazat pe determinarea vitezei sistolice maxime¹⁷¹⁻¹⁷³.

Capcanele obișnuite ale DUS includ dificultatea de a vizualiza artera renală în întregime și riscul de a nu determina cea mai înaltă valoare pentru viteza sistolică maximă, în timpul scanării cu Doppler-ul spectral. Arterele renale accesorii nu sunt în general bine examinate sau chiar identificate. Acuratețea DUS este dependentă de operator.

Atât ARM 3D, cât și ACT multidetector au demonstrat în mod egal rate mari ale sensibilității ($>90\%$) pentru detectarea stenozelor semnificative hemodinamice, cu diferențe excelente inter-observator și între metode¹⁷⁴.

În prezent, ACT furnizează o rezoluție spațială mai bună decât ARM și poate fi mai ușor accesibilă; cu toate

acestea, necesitatea de a folosi substanțele de contrast pe bază de iod, face ca această metodă să nu fie o opțiune pentru pacienții cu disfuncție renală.

ARM cu contrast tip gadolinium furnizează date excelente referitoare la caracteristicile arterelor renale și ale vaselor din zonă, prezența maselor renale, și ocazional, date despre funcția renală. Este mai puțin utilă la pacienții cu stenturi la nivelul arterelor renale, datorită artefactelor. În plus, ARM are tendința să supraevalueze gradul îngustărilor lumenale. O temere recentă, cu privire la utilizarea ARM cu gadolinium este reprezentată de fibroza sistemică nefrogenică, care are o incidență ce variază între 1% și 6% pentru pacienții dializați, și prin urmare, nivelul RFG <30 ml/min reprezintă o contraindicație pentru această metodă¹⁷⁵.

În ultimii ani, s-a propus măsurarea gradientului presional translezional cu un cateter de presiune specific pentru a identifica o SAR semnificativă. Un raport <0,9 între presiunea măsurată distal de leziune și presiunea din aortă în repaus s-a asociat cu creșterea producției de renină¹⁵¹. Acest raport se corelează cu un gradient presional sistolic >21 mmHg la testul hipereimiei induse de papaverină¹⁷⁶. Un gradient presional mediu >20 mmHg indus de dopamină reprezintă un factor predictiv pentru un răspuns presional favorabil după stentarea renală¹⁷⁷.

ADS este în general limitată pacienților planificați pentru angioplastia de SAR, permițând vizualizarea și cuantificarea leziunilor. Ea poate fi de asemenea considerată la pacienții cu suspiciune clinică înaltă de SAR, care sunt deja programați pentru o altă examinare angiografică (ex. coronarografie) sau atunci când rezultatele testelor non-invasive nu sunt concludente.

Recomandări pentru diagnosticul stenozelor de artere renale (SAR)			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Evaluarea prin DUS a arterelor renale este recomandată ca primă metodă imagistică pentru diagnosticul SAR.	I	B	171, 172
ACT (la pacienții cu Cl Creatinină >60 ml/min) este recomandată pentru stabilirea diagnosticului de SAR.	I	B	151, 174
ARM (la pacienții cu Cl Creatinină >30 ml/min) este recomandată pentru stabilirea diagnosticului de SAR.	I	B	174
Angiografia standard ADS este recomandată pentru a stabili diagnosticul de SAR și cu intenția de tratament, atunci când există un nivel înalt de suspiciune clinică, iar rezultatele testelor non-invasive sunt neconcludente.	I	C	-
Nu sunt utile și nu se recomandă următoarele teste pentru stabilirea diagnosticului de SAR: scintigrafia renală cu Captopril, măsurarea selectivă a nivelului reninei în vena renală, determinarea activității plasmatice a reninei și testul la Captopril.	III	B	151, 178

a Clasa de recomandare.

b Nivelul de evidență.

c Referințe.

ACT = angiografia prin tomografie computerizată; ARM = angiografia prin rezonanță magnetică; ADS = angiografia digitală cu substrație; DUS = ultrasonografia duplex arterială; SAR = stenoza de arteră renală

4.4.4 Stratificarea prognostică

La pacienții cu boală renală în stadiul final, speranța de viață este cea mai scăzută la cei cu SAR¹⁷⁹. Totodată, și speranța de viață a pacienților cu SAR fără boală renală în stadiul final este scăzută, de asemenea¹⁷⁹. Rata mortalității la 2 ani, la pacienții cu nivel bazal al creatininei serice înainte de revascularizare <1,2 mg/dl este de 5%, la cei cu nivel între 1,2-2,5 mg/dl este de 11%, și respectiv, 70% la cei cu nivel al creatininei >2,5 mg/dl¹⁸⁰. Peste 80% dintre pacienți mor prin evenimente cardiovasculare.

4.4.5 Tratamentul

Tratamentul bolii de artere renale, trebuie să cuprindă, pe lângă măsurile de prevenție secundară a aterosclerozei, și tratamentul care vizează controlul optim al tensiunii arteriale și prezervarea funcției renale.

4.4.5.1 Tratamentul medical

Inhibitorii ECA și blocantele canalelor de calciu sunt medicamente eficiente pentru tratamentul hipertensiunii arteriale în prezența SAR și pot induce încetinirea progresiei bolii renale¹⁸¹. Majoritatea pacienților cu SAR semnificativă hemodinamic tolerează bine medicamentele care blochează SRAA. Cu toate acestea, inhibitorii ECA pot reduce suficient de mult presiunea hidrostatică din capilarele glomerulare, astfel încât să determine o scădere tranzitorie a RFG și creșterea nivelului creatininei serice, ceea ce impune prudență la administrarea lor și o urmărire mai atentă. O scădere semnificativă a RFG cu ≥30% (sau o creștere a creatininei serice cu >0,5 mg/dl) poate fi o indicație pentru a considera revascularizarea renală. Inhibitorii ECA sunt contraindicați în cazul SAR bilaterale sau în cazul SAR unilaterală pe rinichi unic funcțional.

Sunt dovezi care arată că și tiazidele, hidralazina, blocanții receptorilor II de angiotensină și β-blocantele sunt de asemenea, eficiente pentru a atinge nivelul țintă pentru tensiunea arterială la pacienții cu SAR¹⁸²⁻¹⁸⁴.

Toți pacienții cu SAR de cauză aterosclerotică ar trebui tratați conform Ghidului European pentru Prevenția Bolilor Cardiovasculare²⁴.

4.4.5.2 Revascularizarea

Decizia privind alegerea strategiei de revascularizare trebuie să se bazeze pe caracteristicile individuale ale pacientului, cum ar fi speranța de viață, prezența comorbidităților, calitatea controlului tensiunii arteriale și statusul funcției renale.

Dovezile care susțin beneficiul unui diagnostic agresiv și momentul revascularizării renale nu sunt sufici-

ent de clare. Pacienții care primesc doar tratament medicamentos au risc de deteriorare a funcției renale, de creștere a ratei morbidității, respectiv a ratei mortalității. Revascularizarea arterei renale poate determina ameliorarea imediată a funcției renale și un control mai bun al tensiunii arteriale; totuși, datorită invazivității acestor intervenții, un procent mic de pacienți pot prezenta morbidități substanțiale și creșterea ratei mortalității. Această situație se observă în special în cazul unor leziuni renovasculare care nu prezintă un pericol imediat sau un risc de progresie. Există un consens general, că revascularizarea renală trebuie efectuată la pacienții cu SAR semnificativă anatomic și funcțional, care se prezintă cu scenarii clinice particulare, de tipul edemului pulmonar acut “fulgerător” sau insuficiență cardiacă congestivă cu funcție păstrată a ventriculului stâng, respectiv cu insuficiență renală acută oligo-/anurică consecutivă ischemiei rinichiului.

4.4.5.2.1 Impactul revascularizării asupra controlului tensiunii arteriale

Au fost publicate 21 serii necontrolate de pacienți cu SAR, până în 2007, care au inclus 3368 pacienți cu stentare/angioplastie de arteră renală și care au furnizat rezultate discordante asupra ratei mortalității. Rata de vindecare a hipertensiunii arteriale a variat între 4 și 18%, cu o ameliorare între 35 și 79%, iar rata agravării HTA a variat între 0 și 13%. Două studii au raportat o reducere semnificativă a clasei funcționale *New York Heart Association* după stentarea pacienților cu SAR bilaterală sau cu SAR unilaterală pe rinichi unic funcțional (ischemie globală). Pentru astfel de pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă și cu spitalizări repetate pentru edem pulmonar acut, fără relație cu boala coronariană, ameliorarea statusului volemic, restaurarea sensibilității la diuretice și reducerea ratei reinternărilor, sugerează faptul că există unele categorii individualizate de pacienți care pot beneficia substanțial de pe urma revascularizării renale¹⁸⁵⁻¹⁸⁸.

Trei studii clinice randomizate au comparat tratamentul endovascular cu tratamentul medical, cu o perioadă de urmărire de ≥ 6 luni^{166,183,189}. Trebuie menționat faptul că aceste studii au fost mici și nu au avut suficientă putere statistică pentru a analiza prognosticul clinic. Stenturile au fost rar folosite, iar tratamentul medical a variat atât între studii, cât și în cadrul aceluiași studiu. Într-un studiu randomizat care a inclus 49 pacienți, investigatorii au concluzionat că tratamentul endovascular pentru SAR aterosclerotică unilaterală permite reducerea numărului de medicamente antihipertensive¹⁸⁹, dar că studiile anterioare necontro-

late au supraestimat potențialul intervenției de a scădea tensiunea arterială. În studiul *Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative - DRASTIC* (studiul Danez de Intervenții Cooperative pentru Stenoza de Arteră Renală), care a inclus 106 pacienți¹⁶⁶, nu s-au observat diferențe semnificative între grupurile tratate prin angioplastie sau numai cu tratament medical, în ceea ce privește nivelul tensiunii arteriale sistolică și diastolică, respectiv al funcției renale, dar s-a obținut reducerea dozelor zilnice de medicamente în grupul pacienților tratați prin angioplastie. Cu toate acestea, într-o meta-analiză a acestor 3 studii, s-a raportat o ameliorare semnificativă a valorilor tensiunii arteriale sistolice și diastolice după angioplastie¹⁹⁰. Două studii randomizate, mai recente, care au comparat angioplastia cu stent combinată cu tratamentul medical versus tratament medical singur [studiul *Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions trial - ASTRAL* (Studiul Angioplastiei și Stentării pentru Leziunile de Arteră Renală) și *the Stent Placement in Patients With Atherosclerotic Renal Artery Stenosis and Impaired Renal Function - STAR* (studiul Stentării Stenozelor Aterosclerotice de Arteră Renală la Pacienți cu Alterare de Funcție Renală)] nu au reușit să demonstreze o diferență semnificativă între valorile tensiunii arteriale^{191,192}. Cu toate acestea, în studiul ASTRAL, s-a obținut reducerea dozelor zilnice de medicamente antihipertensive¹⁹¹.

4.4.5.2.2 Impactul revascularizării asupra funcției renale

Studiul ASTRAL este cel mai mare studiu clinic randomizat până în prezent, care a analizat dacă strategia de revascularizare percutană combinată cu tratamentul medical este superioară tratamentului medical singur pentru ameliorarea funcției renale¹⁹¹. Au fost incluși în acest studiu 806 pacienți cu SAR de cauză aterosclerotică, la care necesitatea revascularizării nu era sigură. Dintre aceștia, 59% pacienți aveau SAR $>70\%$, iar 60% aveau nivelul creatininei serice ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$. După o perioadă medie de urmărire de 33,6 luni (cu limite între 1-4 ani), s-au observat diferențe nesemnificative între grupuri, în ceea ce privește funcția renală, dimensiunile rinichilor, rata evenimentelor cardiovasculare, inclusiv în subgrupul pacienților cu riscul cel mai înalt, care a inclus pacienții cu ischemie renală globală, cu funcție renală alterată sau cu deteriorare rapidă de funcție renală. Indicatorul principal al studiului – declinul funcției renale în timp – calculată ca panta medie în timp a valorilor reciproce ale creatininei serice - a fost ușor mai lent în grupul revascularizat, dar diferența nu a fost semnificativă statistic. Studiul multicentric

STAR a înrolat 140 pacienți și a urmărit scăderea clearance-ului creatininei serice cu $\geq 20\%$ ¹⁹². După 2 ani de urmărire, indicatorul principal al studiului a fost atins la 16% dintre pacienți în grupul stentat și respectiv, la 22% pacienți din grupul tratat medical. Diferența nu a fost semnificativă statistic și a fost considerată neconcludentă, datorită intervalului mare de confidență din jurul efectului estimat. Este bine de precizat că $>50\%$ dintre pacienții randomizați în grupul cu stentarea SAR aveau diametrul stenozei SAR $<70\%$ și că 28% dintre pacienți nu au primit stent (19%), deoarece nu prezentau o SAR $>50\%$. Acest studiu, deși în mare măsură fără putere statistică, a arătat că deteriorarea funcției renale poate progresa în pofida unei revascularizări cu succes, subliniând etiologia complexă a nefropatiei ischemice, cu o componentă importantă parenchimatooasă, parenchimul fiind afectat de factorii de risc pentru dezvoltarea aterosclerozei. Studiul a mai arătat, că dacă abilitățile tehnice ale operatorului sunt inadecvate, pot apare unele complicații dependente de procedura de stentare într-un număr considerabil (2 decese dependente de procedură, 1 deces secundar unui hematom infectat și 1 caz de deteriorare a funcției renale cu indicație de dializă).

4.4.5.2.3 Impactul revascularizării pe supraviețuire

În studiile ASTRAL și STAR nu s-au observat diferențe semnificative între grupuri, în privința indicatorilor secundari – morbiditatea cardiovasculară și mortalitatea. O analiză recentă a 2 registre consecutive, care au comparat tratamentul conservator cu revascularizarea, a arătat reducerea cu 45% a ratei mortalității în cohorta pacienților revascularizați¹⁹³. Până în prezent, nu există diferențe majore în privința supraviețuirii, între pacienții revascularizați pentru SAR prin tratament chirurgical sau endovascular, dar numai câteva studii au abordat direct acest aspect.

Există anumiți factori care nu pledează pentru revascularizarea renală sau care prezic un prognostic rezervat după intervenție, iar aceștia includ prezența proteinuriei >1 g/24 ore, atrofia renală, boala severă de parenchim renal și boala severă difuză de arteriole intrarenale. Mai mult, s-au observat chiar efecte adverse secundare procedurii, ca urmare a ateroembolismului renal, produs în momentul revascularizării chirurgicale¹⁹⁴. În mod similar, ateroembolismul renal poate apare și în timpul revascularizării percutane^{192, 195, 196}.

Beneficiile fiziologice potențiale ale stentării de arteră renală includ reperfuzia rinchiului (lor) ischemic, care va rezulta în reducerea stimulului pentru producția de renină, consecutiv va scădea producția de

angiotensină și de aldosteron, iar prin urmare va scădea vasoconstricția arterială periferică și va fi prevenită hipervolemia. Ameliorarea perfuziei renale va crește rata filtrării glomerulare și astfel, va fi promovată natriureza. Mai mult, reducerea activării umorale poate conduce la reducerea masei ventriculului stâng și se va ameliora disfuncția diastolică a VS¹⁹⁷⁻¹⁹⁹.

Studiul ASTRAL nu furnizează informații despre cum trebuie să fie tratați pacienții cu indicație clinică pentru revascularizare. La această întrebare încercă să răspundă 2 studii clinice randomizate, aflate în desfășurare. Studiul *Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions - CORAL* (Prognosticul Cardiovascular în Leziunile Aterosclerotice de Arteră Renală) testează ipoteza conform căreia stentarea unei SAR $>60\%$ de cauză aterosclerotică (cu gradient presional sistolic >20 mmHg) la pacienții cu hipertensiune arterială sistolică va reduce incidența evenimentelor cardiovasculare și renale. Studiul 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*), un studiu randomizat, multicentric, prospectiv, compară tratamentul medical optim versus tratament medical optim plus stentare de artera renală, la 300 pacienți cu stenoze de arteră renală de cauză aterosclerotică semnificative hemodinamic și analizează impactul stentării de arteră renală asupra evoluției funcției renale²⁰⁰.

4.4.5.2.4 Rezultatele tehnice ale revascularizării endovasculare

Angioplastia cu balon și cu implantare de stent, în caz de necesitate se recomandă pentru revascularizarea leziunilor din displazia fibromusculară²⁰¹⁻²⁰⁴. În SAR de cauză aterosclerotică, implantarea stentului s-a dovedit în mod constant superioară angioplastiei cu balon pentru tratamentul leziunilor aterosclerotice din artera renală²⁰⁵. Ratele restenozei variază între 3,5% până la 20%^{206, 207}; stenturile active farmacologic nu au conferit un prognostic semnificativ mai bun, până în prezent^{208, 209}. Modalitatea optimă de tratament pentru restenoza intra-stent din artera renală, nu a fost încă stabilită. Câteva metode, cum sunt angioplastia cu balon, implantarea unui stent simplu, a unui stent acoperit sau a stenturilor farmacologic active, sunt încă în curs de investigare²⁰¹⁻²¹³. Rolul dispozitivelor de protecție distală este un subiect încă în dezbatere. Bazându-se pe rezultatele promițătoare ale câtorva rapoarte uni-centrice, rezultatele unui studiu mic, randomizat¹⁹⁶ nu au arătat o ameliorare semnificativă a funcției renale după

angioplastia cu stent asociată cu utilizarea filtrelor de protecție distală, exceptând cazurile când s-a utilizat tratamentul adjuvant cu antagoniști de receptori de gli-coproteină IIb/IIIa.

4.4.5.2.5 Rolul revascularizării chirurgicale

Revascularizarea chirurgicală a arterelor renale oferă beneficii majore pacienților care sunt programați pentru intervenții chirurgicale de reparare a aortei și pacienților cu boală complexă de artere renale, ex. anevrisme sau după eșecul procedurilor endovasculare. Rata mortalității la 30 zile variază între 3,7% și 9,4%. Pe o perioadă de urmărire de 5 ani, rata necesității de reintervenție a variat între 5 și 15%, iar rata supraviețuirii între 65-81%²¹⁴⁻²¹⁸. Argumentele majore împotriva revascularizării chirurgicale includ rata mai mare a mortalității asociată intervenției chirurgicale, la pacienți cu co-morbidități și beneficiile similare cu cele oferite de revascularizarea endovasculară.

Lista studiilor pivot, pe pacienți cu SAR, publicate și cele aflate în desfășurare este oferită în Appendix 4.

Recomandări: strategiile terapeutice pentru stenozele de artere renale (SAR)			
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref
Terapia medicală			
IECA, BRA II și Ca-blocanțele sunt eficiente pentru tratamentul HTA asociată cu SAR unilaterală	I	B	166, 182, 183, 189, 192, 219
IECA și BRA II sunt contraindicați când există stenoze severe de artere renale bilaterale sau stenoză unilaterală de arteră renală pe rinichi unic funcțional	III	B	151, 166, 182, 183, 189, 192
Tratamentul endovascular			
Angioplastia de arteră renală, de preferat cu implantare de stent, poate fi considerată în cazul unei stenoze > 60% de arteră renală de cauză aterosclerotică, simptomatică	IIb	A	151, 201-204
Atunci când este indicată, se recomandă angioplastia cu implantare de stent pentru stenoza ostială de arteră renală de cauză aterosclerotică	I	B	205, 220
Tratamentul endovascular al stenozelor de arteră renală poate fi considerat pentru pacienții cu afectare de funcție renală	IIb	B	193, 206, 221-223
Tratamentul SAR prin angioplastie cu balon cu sau fără stentare poate fi considerat pentru pacienții cu SAR și episoade recurente, neexplicate de insuficiență cardiacă congestivă sau edem pulmonar acut fulgător și cu funcție sistolică VS păstrată.	IIb	C	-
Tratamentul chirurgical			
Tratamentul chirurgical ar putea fi considerat pentru pacienții supuși unei intervenții chirurgicale de reparare a aortei, la pacienții cu anatomie complexă de artere renale sau după eșecul unei intervenții endovasculare.	IIb	C	-

a Clasa de recomandare.

b Nivelul de evidență.

c Referințe.

BRA II = blocanți de receptori II ai angiotensinei; ICC = insuficiența cardiacă congestivă; IECA = inhibitorii de enzimă de conversie ai angiotensinei; HTA = hipertensiune arterială; SAR = stenoza de arteră renală; VS = ventricul stâng

Mulțumiri

Mulțumim lui Nathalie Cameron, Veronica Dean, Catherine Despres, Jennifer Franke, Sanne Hoeks, Tomasz Jadczyk, Radoslaw Parma, Wojciech Wanha and Piotr Wiczorek pentru suportul lor tehnic excelent.

Bibliografie

1. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R Sr, Ohman EM, Rother J, Liau 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, Schermund 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. Chrysochou C, Kalra PA. Epidemiology and natural history of atherosclerotic renovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2009;52:184–195.
22. English JA, Carell ES, Guidera 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, Pyörälä 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, Schlepütz 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, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849–1860.
38. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients 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, Ca-coub 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, Steinhilb SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaud L, Booth J, Topol EJ; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic 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, Narkiewicz 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, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni 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, Waeber 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 Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (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 guidelines 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 cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145–153.
44. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais 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 intermittent 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 infarction and symptomatic peripheral 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, Kristensen SD, Lopez-Sendon J, Pelosi P, Philippe F, Pierard L, Ponikowski P, Schmid JP, Sellevold OF, Sicari R, Van den Berghe G, Vermassen F, Hoeks SE, Vanhorebeek I. Guidelines for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in noncardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2009;30:2769–2812.
48. Hobbs SD, Bradbury AW. Smoking cessation strategies in patients with peripheral arterial disease: an evidence-based approach. *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 subtypes 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. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid 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 asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 2000;342:1693–1700.
53. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis 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 symptoms: 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 systematic 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 endarterectomy or stenting. *Eur J Vasc Endovasc 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 individuals 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, Neddleman L, Pellerito J, Polak JF, Rholl KS, Wooster DL, Zierler RE. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis—Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *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, Brennan 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, Hennerici M, Rudolph AE, Sillensen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355: 549–559.
61. Sillensen 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 Prevention by Aggressive Reduction 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 endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2:CD000160.
63. Mannheim D, Weller B, Vahadim E, Karmeli R. Carotid endarterectomy with a polyurethane patch versus primary closure: a prospective randomized study. *J Vasc Surg* 2005;41:403–407; discussion 407–408.
64. Cao PG, de Rango P, Zannetti S, Giordano G, Ricci S, Celani MG. Everson versus conventional carotid endarterectomy for preventing 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. McKeivitt 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, Stegheer 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, GrayWA, 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, McKeivitt 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, Pisisimis 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 non-protection 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: SAPPHERE

- 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, Salemme 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 emboli 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 Sommoggy 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, Becquemin JP, Larrue V, Lievre M, Leys D, Bonneville JF, Watelet J, Pruvo JP, Albuher JF, Viguier A, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touze E, Giroud M, Hosseini H, Pillet 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, Stinge 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, Niederhorn 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, Albuher 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, Sergentanis TN, Tsvigoulis 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 $\geq 50\%$ 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, Tetteborn 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 extracranial 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, Fronek 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, Overtoom 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. ESC Guidelines Page 49 of 56
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. Zwolak 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. Cagnet 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. *EuroIntervention* 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. Glocvicki 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, Shurrah 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 vanBC, 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 RE, 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 Engelshoven 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, Leesar 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 vanBC, Krijnen P, Derckx 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, Sco-

- ble 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, Chrysochou 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 JI, 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, Kurzynna 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 ME, 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, Leppaenen 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, Hafsahl G, Downes M, Beregi JP, Veeger NJ, Stoll HP, Talen A. Sirolimus-eluting versus bare-metal low-profile stent for renal artery treatment (GRE-AT 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, SaadWA, 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, Rossbach S, Voiculescu A, Modder U, Godehardt E, Sandmann W. Prospective randomized trial of operative vs interventional treatment for renal artery ostial occlusive disease (RA-OD). *J Vasc Surg* 2009;49: 667–674; discussion 674–665.