

# Ghidul ESC pentru Diagnosticul și Tratamentul Bolilor Arterelor Periferice (partea a II-a)

**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 Riambau (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 Invasivă, 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.....	231,345
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 (ADS).....	350
4.1.1.4.2.1	Tratamentul chirurgical.....	245	4.5.2.7	Alte teste.....	350
4.1.1.4.2.2	Tratamentul endovascular versus chirurgical.....	246	4.5.3	Strategiile de tratament.....	350
4.1.2	Boala arterelor vertebrale.....	247	4.5.3.1	Tratamentul conservator.....	351
4.1.2.1	Definiție și evoluția naturală.....	247	4.5.3.1.1	Terapia prin exercițiu fizic.....	351
4.1.2.2	Evaluarea imagistică.....	247	4.5.3.1.2	Terapia farmacologică.....	351
4.1.2.3	Managementul bolii de arteră vertebrală.....	247	4.5.3.1.2.1	Cilostazolul.....	351
4.2	Boala arterelor membrelor superioare.....	248	4.5.3.1.2.2	Naftidrofurul.....	352
4.2.1	Definiție și prezentarea clinică.....	248	4.5.3.1.2.3	Pentoxifilina.....	352
4.2.2	Evoluția naturală.....	248	4.5.3.1.2.4	Carnitina și propionil-L-carnitina.....	352
4.2.3	Examenul clinic.....	248	4.5.3.1.2.5	Buflomedil.....	352
4.2.4	Metodele de diagnostic.....	249	4.5.3.1.2.6	Medicamentele antihipertensive.....	352
4.2.4.1	Ultrasonografia Duplex arterială (DUS).....	249	4.5.3.1.2.7	Medicamentele hipolipemiante.....	352
4.2.4.2	Angiografia prin tomografie computerizată.....	249	4.5.3.1.2.8	Agenții antiplachetari.....	352
4.2.4.3	Angiografia prin rezonanță magnetică.....	249	4.5.3.1.2.9	Alte terapii.....	352
4.2.4.4	Angiografia digitală cu substrație.....	249	4.5.3.2	Tratamentul endovascular pentru boala arterelor membrelor inferioare.....	353
4.2.5	Tratamentul.....	249	4.5.3.2.1	Segmentul aortoiliac.....	354
4.3	Boala arterelor mezentrice.....	250	4.5.3.2.2	Segmentul femuropopliteal.....	355
4.3.1	Definiție.....	250	4.5.3.2.3	Arterele infrapopliteale.....	355
4.3.2	Prezentarea clinică.....	250	4.5.3.3	Tratamentul chirurgical.....	356
4.3.3	Prevalența și evoluția naturală.....	250	4.5.3.3.1	Boala aortoiliacă.....	356
4.3.4	Strategia de diagnostic.....	250	4.5.3.3.2	Boala infrainghinală.....	356
4.3.5	Stratificarea prognosticului.....	251	4.5.3.3.3	Supravegherea pacienților pe termen lung.....	358
4.3.6	Tratamentul.....	251	4.5.3.3.4	Tratamentul antiplachetar și anticoagulant după revascularizare.....	358
4.4	Boala arterelor renale.....	251	4.5.3.4	Terapia cu celule stem și terapia genică pentru revascularizare.....	359
4.4.1	Prezentarea clinică.....	252	4.5.4	Managementul claudicației intermitente.....	359
4.4.2	Evoluția naturală.....	252	4.5.4.1	Tratamentul medical.....	360
4.4.3	Strategia de diagnostic.....	252	4.5.4.2	Tratamentul intervențional.....	360
4.4.4	Stratificarea prognostică.....	253	4.5.5	Ischemia critică de membru inferior (ICM).....	361
4.4.5	Tratamentul.....	253	4.5.5.1	Definiție și prezentarea clinică.....	361
4.4.5.1	Tratamentul medical.....	253	4.5.5.2	Opțiunile terapeutice.....	362
4.4.5.2	Revascularizarea.....	253	4.5.6	Ischemia acută de membru inferior (IAM).....	363
4.4.5.2.1	Impactul revascularizării asupra controlului tensiunii arteriale.....	254	4.6	Boala arterială cu localizări multiple.....	365
4.4.5.2.2	Impactul revascularizării asupra funcției renale.....	254	4.6.1	Definiție.....	365
4.4.5.2.3	Impactul revascularizării pe supraviețuire.....	255	4.6.2	Impactul bolii arteriale cu localizări multiple asupra prognosticului.....	365
4.4.5.2.4	Rezultatele tehnice ale revascularizării endovasculare.....	255	4.6.3	Screeningul și managementul bolii arteriale cu localizări multiple.....	367
4.4.5.2.5	Rolul revascularizării chirurgicale.....	256	4.6.3.1	Boala arterială periferică coexistentă la pacienții cu boală coronariană.....	367
4.5	Boala arterelor membrelor inferioare.....	347	4.6.3.1.1	Boala arterelor carotide la pacienții care se prezintă cu boală coronariană manifestă.....	367
4.5.1	Prezentarea clinică.....	347	4.6.3.1.1.1	Stenoza de arteră carotidă la pacienții care nu sunt programați pentru bypass coronarian.....	367
4.5.1.1	Simptomele.....	347	4.6.3.1.1.2	Stenoza de arteră carotidă la pacienții programați pentru bypass coronarian.....	367
4.5.1.2	Examenul clinic.....	347			
4.5.2	Evaluarea paraclinică.....	348			
4.5.2.1	Indicele gleznă-braț (IGB).....	348			
4.5.2.2	Testul de efort la covorul rulant.....	349			
4.5.2.3	Evaluarea ultrasonografică.....	349			
4.5.2.4	Angiografia prin tomografie computerizată (ACT).....	350			
4.5.2.5	Angiografia prin rezonanță magnetică (ARM).....	350			

4.6.3.1.1.2.1 Screeningul stenozelor de artere carotide la pacienții care vor efectua CABG.....	367
4.6.3.1.1.2.2 Managementul bolii arterelor carotide la pacienții tratați prin CABG.....	367
4.6.3.1.2 Boala arterelor renale la pacienții care se prezintă cu manifestări de boală coronariană.....	370
4.6.3.1.3 Boala arterelor membrelor inferioare la pacienții care se prezintă cu manifestări de boală coronariană.....	371
4.6.3.2 Screeningul și managementul bolii arteriale coronariene la pacienții cu boli arteriale periferice .....	372
4.6.3.2.1 Screeningul și managementul bolii arteriale coronariene la pacienții cu boală de artere carotide.....	372
4.6.3.2.2 Screeningul și managementul bolii coronariene la pacienții care se prezintă cu boala arterelor membrelor inferioare .....	372
4.6.3.2.2.1 Pacienții cu boală arterială a membrelor inferioare programați pentru revascularizare chirurgicală .....	372
4.6.3.2.2.2 Pacienții cu boală arterială a membrelor inferioare fără soluție chirurgicală .....	374
5. Lacune în dovezi.....	375
6. Bibliografie .....	376
7. Apendici de găsit pe pagina de internet a ESC <a href="http://www.escardio.org/guidelines">www.escardio.org/guidelines</a>	

## ABREVIERI ȘI ACRONIME

2D	ecografie bi-dimensională
3D	ecografie 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 substrație
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 substrație 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 confidență
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	OR	odds ratio
DRASTIC	Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study	PARTNERS	Peripheral Arterial Disease Awareness, Risk, and Treatment: New Resources for Survival
DUS	ultrasonografie duplex arterială	PCI	intervenții coronariene percutane
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery	PET	tomografie cu emisie de pozitroni
EAS	European Atherosclerosis Society	PRO-CAS	Predictors of Death and Stroke in CAS
ECA	enzima de conversie a angiotensinei	PTA	angioplastia transluminală percutană
ECST	European Carotid Surgery Trial	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
EPD	dispozitive de protecție împotriva embolizărilor distale		
ESC	European Society of Cardiology		
ESH	European Society of Hypertension		
ESRD	boala renală în stadiu terminal		
EUROSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation		
EVA-3S	Endarterectomy versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis	RCT	studii clinice randomizate controlate
		REACH	Reduction of Atherothrombosis for Continued Health
EXACT	Emboshield and Xact Post Approval Carotid Stent Trial	RFG	rata filtrării glomerulare
		RM	rezonanță magnetică
GALA	General Anaesthesia versus Local Anaesthesia for Carotid Surgery	RR	risk ratio
		SAPPHIRE	Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy
GIM	grosime intimă-medie		
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events	SAR	stenoza arterelor renale
HbA1c	hemoglobina glicozilată	SCA	sindroame coronariene acute
HDL	high-density lipoprotein	SCAI	Society for Cardiovascular Angiography and Interventions
HOPE	Heart Outcomes Prevention Evaluation	SIR	Society of Interventional Radiology
HR	hazard ratio	SPACE	Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy
ICM	ischemia critică de membru inferior		
ICSS	International Carotid Stenting Study	SPARCL	Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Study
IECA	inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei		
IGB	indice gleznă-braț	SRAA	sistemul renină-angiotensină-aldosteron
IM	infarct miocardic		
IRC	insuficiență renală cronică	SSYLVIA	Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries
LDL	low-density lipoprotein		
MACCEs	evenimente adverse cardiace și cerebrovasculare majore	STAR	Stent Placement in Patients With Atherosclerotic Renal Artery Stenosis and Impaired Renal Function
MDCT	tomografie computerizată multidetector		
MONICA	Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease	SVMB	Society for Vascular Medicine and Biology
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial	TASC	TransAtlantic Inter-Society Consensus
ONTARGET	Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial	TCPO2	presiunea parțială transcutanată a oxigenului

## 4.5 Boala arterelor membrelor inferioare

### 4.5.1 Prezentarea clinică

BAMI este o afecțiune cu manifestări clinice diferite, care sunt grupate conform clasificărilor Fontaine și Rutherford (**Tabelul 5**). Este important de reținut că simptomele acestei boli și gravitatea lor pot varia de la un pacient la altul, chiar și la același grad de extensie și de severitate a bolii.

#### 4.5.1.1 Simptomele

Mulți pacienți sunt asimptomatici. În această situație, BAMI este diagnosticată în urma examenului clinic (absența pulsului) sau prin determinarea IGB. Este important de reținut că și pacienții asimptomatici au un grad înalt de risc pentru evenimente cardiovasculare<sup>2</sup>.

Prezentarea tipică pentru BAMI este claudicația intermitentă caracterizată prin durere în gambe, care se accentuează la mers; durerea dispare rapid, tipic în repaus (Fontaine stadiul II; Rutherford grad I). În cazul unei obstrucții arteriale mult mai proximale (exemplu: segmentul aortoiliac), pacienții pot acuza durere extinsă la nivelul coapselor și feselor. Claudicația izolată, resimțită numai la nivelul feselor, este rară și este datorată afectării severe bilaterale de artere hipogastrice. Durerea trebuie diferențiată de cea cauzată de patologia venoasă (care apare de obicei în repaus, se accentuează seara și, deseori, dispare după activitate musculară), artrita șoldului sau genunchiului (durere la mers, dar care nu dispare în repaus) și neuropatia periferică (caracterizată mai mult prin instabilitatea la mers, iar durerea nu este ameliorată în repaus). Claudicația intermitentă tipică poate fi cauzată, de asemenea, și de patologia coloanei lombare. Chestionarul claudicației din Edinburgh<sup>24</sup> este o metodă standardizată pentru screeningul și diagnosticul claudicației intermitente, cu o sensibilitate de 80-90% și specificitate de >95% (disponibil pe internet, la adresa <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2560464/?page=1>). Mult mai recent, câteva studii au subliniat faptul că un procent semnificativ de pacienți simptomatici cu BAMI se prezintă cu simptome atipice<sup>225</sup>.

În cazurile mai severe, durerea este prezentă și în repaus, în decubit (stadiul Fontaine III; Rutherford grad II). Durerea de repaus este localizată mai frecvent la nivelul piciorului și trebuie diferențiată de crampa musculară sau de durerea articulară. Pacienții se plâng deseori de senzația permanentă de picioare reci. Ulcerațiile și gangrena (stadiul Fontaine IV; Rutherford III) indică ischemia severă și începe în principal, la nivelul degetelor și partea distală a piciorului. În majoritatea cazurilor, ulcerele arteriale sunt extrem de dureroase; ele sunt, în mod frecvent, secundare unor traumatisme locale, chiar minore și trebuie diferențiate de ulcerele de cauză venoasă. Când durerea este absentă, trebuie luată în considerare asocierea unei neuropatii periferice. Ulcerele arteriale se complică adesea cu infecții și inflamație locală.

Ischemia critică de membru inferior (ICM) este cea mai severă manifestare clinică a BAMI, fiind definită ca prezența durerii ischemice de repaus și a leziunilor ischemice sau gangrenei, atribuite în mod obiectiv, bolii ocluzive arteriale.

Ischemia critică de membru inferior (ICM) este cea mai severă manifestare clinică a BAMI, fiind definită ca prezența durerii ischemice de repaus și a leziunilor ischemice sau gangrenei, atribuite în mod obiectiv, bolii ocluzive arteriale.

#### 4.5.1.2 Examenul clinic

Examenul clinic poate aduce informații suficiente, atât pentru screening, cât și pentru diagnostic. Pacienții trebuie să fie relaxați și adaptați la temperatura camerei. Inspecția poate evidenția paloarea tegumentelor în formele mai severe, care uneori este prezentă numai la ridicarea piciorului. Palparea pulsului aduce informații utile pentru screening și trebuie efectuată sistematic. Absența pulsului este mai ales un semn specific și mai puțin sensibil. Auscultația suflurilor la nivelul arterei femurale în segmentul inghinal și mai distal este de asemenea sugestivă, dar puțin sensibilă. Valoa-

**Tabelul 5. Stadializarea clinică a BAMI (boala arterială a membrelor inferioare)**

Clasificarea Fontaine		↔	Clasificarea Rutherford		
Stadiul	Simptome		Grad	Categorie	Simptome
I	Asimptomatic	↔	0	0	Asimptomatic
II	Claudicație intermitentă	↔	I	1	Claudicație ușoară
			I	2	Claudicație moderată
			I	3	Claudicație severă
III	Durere ischemică în repaus	↔	II	4	Durere ischemică în repaus
IV	Ulcerații sau gangrenă	↔	III	5	Pierdere minoră de țesut
			IV	6	Pierdere majoră de țesut

BAMI = boala arterială a membrelor inferioare

rea elementelor clinice evidente la pacienții cu BAMI poate fi ameliorată semnificativ prin măsurarea IGB. Sindromul degetului albastru este caracterizat printr-o colorație cianotică, apărută brusc la nivelul unuia sau mai multor degete. De obicei, apare prin embolizarea în periferie a unor fragmente ateromatoase din arterele proximale.

#### 4.5.2 Evaluarea paraclinică

##### 4.5.2.1 Indicele gleznă-braț (IGB)

Măsurarea IGB reprezintă testul non-invaziv primar pentru diagnosticul BAMI. La persoanele sănătoase IGB este >1,0. În mod obișnuit, o valoare a IGB <0,9 este folosită pentru a defini BAMI. În prezent, testul are o sensibilitate de 79% și o specificitate de 96%<sup>226</sup>. În practica generală, se consideră că un IGB <0,8 sau valoarea medie a trei determinări IGB <0,9 au o valoare predictivă pozitivă de ≥95%; un IGB >1,10 sau valoarea medie a trei determinări IGB >1,00 au o valoare predictivă negativă de ≥99%<sup>227</sup>. În plus, valoarea IGB se corelează cu severitatea BAMI, cu un risc înalt de amputație atunci când IGB este <0,5. O variație în timp a IGB cu >0,15 poate sugera agravarea perfuziei extremității, respectiv ameliorarea ei, după o procedură de revascularizare<sup>228</sup>.

Pentru determinarea IGB (**Figura 2**) se folosește manșeta unui tensiometru cu lățime de 10-12 cm, care se aplică imediat deasupra gleznei și, cu ajutorul unui instrument manual Doppler (5-10 MHz), se măsoară tensiunea în arterele tibiale anterioară și posterioară, pentru fiecare picior. De regulă, valoarea cea mai mare a tensiunii arteriale sistolice măsurate la nivelul gleznei se divide la valoarea cea mai mare a tensiunii arteriale sistolice măsurate la nivelul arterei brahiale, rezultând

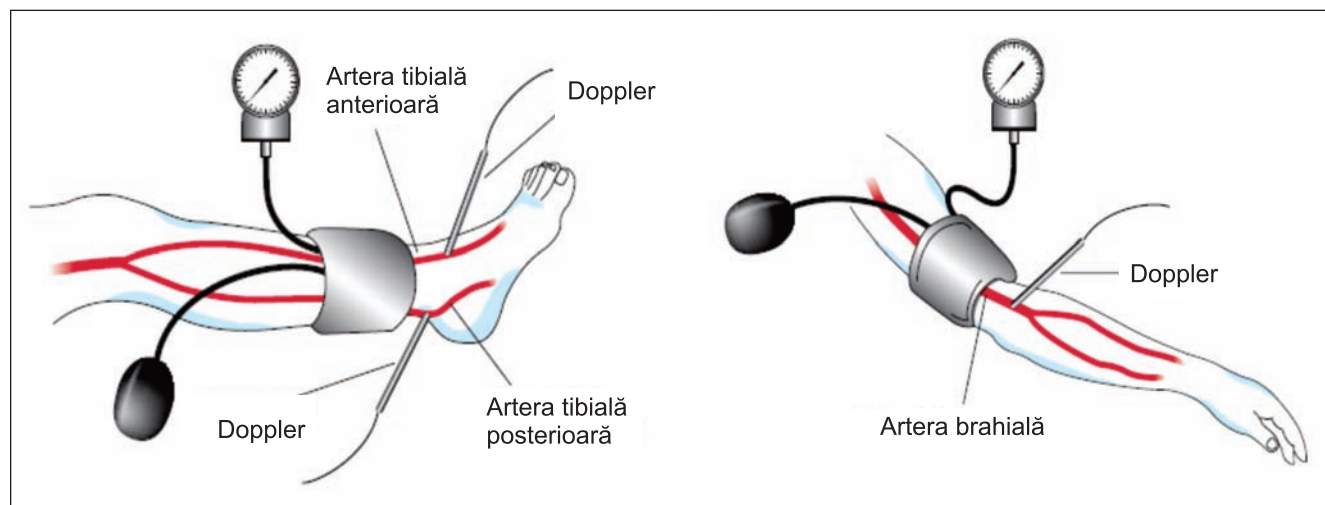
valoarea IGB pentru un picior. Recent, unele articole au raportat o sensibilitate mai mare pentru diagnosticul BAMI, dacă numărătorul IGB reprezintă cea mai mică valoare a tensiunii arteriale măsurată în arterele de la ambele glezne<sup>229</sup>.

Măsurarea IGB după efort permite identificarea suplimentară a pacienților cu BAMI, care prezintă valori normale sau la limită ale IGB în repaus. Pacientul este pus să meargă (de regulă, pe covorul rulant la o viteză de 3,2 km/h și pe o pantă de 10-20%) până în momentul în care apare durerea claudicantă care împiedică pacientul să mai continue. Prăbușirea valorii IGB după efort pare să fie utilă mai ales când valoarea IGB este normală în repaus, dar există suspiciunea clinică de BAMI<sup>230</sup>.

Recomandări pentru măsurarea IGB			
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
Determinarea IGB este indicată ca primă metodă non-invazivă pentru screeningul și diagnosticul BAMI.	I	B	226
În cazul existenței unor artere necompresibile la nivelul gleznei sau atunci când IGB este >1,40, se recomandă utilizarea unor metode alternative cum ar fi determinarea indicelui haluce-braț, analiza spectrală Doppler sau înregistrarea volumului pulsului.	I	B	231

a Clasa de recomandare.  
b Nivelul de evidență.  
c Referințe.  
IGB = indicele gleznă-braț; BAMI = boala arterială a membrilor inferioare

Unii pacienți au un IGB >1,40, din cauza rigidității (calcificării) arterelor, o condiție care este deseori observată la pacienții diabetici, la cei cu boală renală în stadiu final și la cei foarte vârstnici. Este important de menționat că un procent semnificativ de pacienți cu un IGB înalt, au de fapt, boală arterială ocluzivă<sup>231</sup>. La acești pacienți, sunt utile teste alternative pentru a



**Figura 2.** Măsurarea indicelui gleznă-braț (IGB) care se calculează ca raportul dintre tensiunea arterială sistolică la nivelul gleznei și tensiunea arterială sistolică la nivelul brațului.

identifica BAMI, cum sunt determinarea tensiunii arteriale sistolice la nivelul degetului și analiza profilului Doppler spectral<sup>231</sup>. Un indice haluce-braț <0,70 este considerat, de obicei, diagnostic pentru BAMI.

#### 4.5.2.2 Testul de efort la covorul rulant

Testul de efort la covorul rulant este o modalitate excelentă de obținere a unor informații funcționale obiective, în principal referitoare la distanța parcursă până la debutul simptomelor și distanța maximă realizată. Testul este util pentru pacienții cu valori de graniță ale IGB în repaus și cu simptome sugestive de BAMI. De asemenea, testul ajută la diferențierea claudicației de cauză vasculară (tensiunea arterială la nivelul piciorului se prăbușește după efort) de claudicația de cauză neurologică (tensiunea arterială la nivelul piciorului rămâne stabilă sau crește). Testul de efort standardizat, la covorul rulant, este propus, totodată, pentru a evalua eficacitatea tratamentului (recuperarea prin exercițiu fizic, tratament medical și/sau revascularizare) pe parcursul urmăririi evoluției pacienților. În mod obișnuit, testul este efectuat pe un covor rulant care funcționează cu o viteză de 3,2 km/h și cu o pantă de 10%. Există, însă, și alte variante tehnice<sup>232</sup>, cum ar fi creșterea progresivă a pantei covorului, la fiecare trei minute, cu un increment fix, în timp ce viteza covorului rămâne constantă. Testul trebuie supravegheat pentru a observa toate simptomele care apar pe durata lui. El trebuie evitat la pacienții cu BAC severă, cu insuficiență cardiacă decompensată sau la cei cu dificultăți majore de mers. Testul trebuie asociat, de regulă, cu determinarea IGB atât înainte, cât și post efort. O scădere a tensiunii arteriale de la nivelul membrelor inferioare cu >20% imediat post efort confirmă originea arterială a simptomelor<sup>233</sup>. La pacienții care nu pot efectua un test de efort la covorul rulant, se pot utiliza teste alternative, cum ar fi flexia repetată a piciorului, ale cărei rezultate se corelează excelent cu testul la covorul rulant.

#### 4.5.2.3 Evaluarea ultrasonografică

DUS furnizează informații ample despre anatomia arterelor și fluxul de sânge. Rezultate concordante din câteva meta-analize, care au comparat DUS cu ADS, au arătat că DUS are o sensibilitate de 85-90% în a detecta o stenoză >50% apreciată angiografic, cu o specificitate de >95%<sup>236-238</sup>. Nu au fost găsite diferențe semnificative între rezultatele evaluărilor arterelor de deasupra, respectiv de sub nivelul genunchiului<sup>236-238</sup>. DUS poate vizualiza de asemenea, vasele tip run-off, în special când se utilizează modul color. DUS depinde în mare măsură de experiența examinatorului, ceea ce obligă la o calificare și o formare profesională adecvate. DUS, combinată cu măsurarea IGB, furnizează toate informațiile necesare pentru stabilirea strategiei terapeutice, la majoritatea pacienților cu BAMI, confirmă diagnosticul și aduce informațiile referitoare la localizarea leziunii și severitatea ei. Ecografia 2D și mapping-ul Dopplerului color au ca scop localizarea leziunii, în timp ce gradul stenozei se apreciază, în principal, pe baza analizei spectrale a undelor Doppler și a calculării velocităților sistolice maxime și a raporturilor lor. DUS are o reproductibilitate inter-observator bună, pentru detectarea stenozelor arteriale de >50% de la nivelul membrelor inferioare, cu excepția arterelor de la nivel pedal<sup>239,240</sup>.

DUS este, de asemenea, foarte utilă în evaluarea pacienților după angioplastie sau pentru a monitoriza pacienții grațurilor de bypass<sup>241,242</sup>. Toleranța excelentă și absența expunerii la radiații fac din DUS o metodă de elecție pentru evaluarea de rutină a pacienților în perioada de urmărire.

Limitele evaluării prin DUS sunt datorate, în principal, dificultăților de a evalua lumenul arterelor intens calcificate. Examinarea zonelor afectate de ulceratii deschise sau cu cicatrici extensive poate fi imposibilă. De asemenea, în unele cazuri (obezitate, interpoziția gazelor), arterele iliace sunt mai dificil de examinat, iar în cazul în care imaginea este suboptimală, se vor lua în considerare metodele alternative. Dezavantajul major al DUS, comparativ cu alte tehnici imagistice (ADS, ACT sau ARM), este acela că nu furnizează o imagine completă a patului arterial, de tip mapping arterial, așa cum realizează celelalte tehnici. Cu toate acestea, spre deosebire de celelalte tehnici imagistice (ADS, ACT și ARM), DUS furnizează informații importante referitoare la statusul hemodinamic. Scanarea completă prin DUS a întregii rețele arteriale poate fi consumatoare de timp. Deși DUS poate furniza imagini agregate sau tip schemă, de regulă, este necesar să se utilizeze o altă metodă imagistică în această situație, în special atunci

Recomandări pentru testarea la efort pe covorul rulant a pacienților cu BAMI (boala arterială a membrelor inferioare)			
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
Testul de efort la covorul rulant trebuie considerat pentru evaluarea obiectivă a efectului tratamentului de a ameliora simptomele pacienților cu claudicație.	IIa	A	234, 235
La pacienții cu simptome tipice sau atipice sugestive de BAMI, testul de efort la covorul rulant trebuie considerat pentru confirmarea diagnosticului și/sau pentru cuantificarea inițială a severității funcționale a bolii.	IIa	B	234
a Clasa de recomandare. b Nivelul de evidență. c Referințe.			

când se intenționează o intervenție tip bypass<sup>243</sup>. Totuși, chiar și în aceste cazuri, DUS poate fi un ajutor important, determinând locul cel mai potrivit pentru o anastomoză, prin identificarea celei mai puțin calcificate porțiuni din vas<sup>244</sup>.

Ecografia intravasculară a fost propusă atât pentru caracterizarea leziunii ateromatoase, cât și pentru evaluarea postangioplastie. Cu toate acestea, sunt necesare studii suplimentare pentru a evalua importanța utilizării ei în practica clinică.

#### 4.5.2.4 Angiografia prin tomografie computerizată (ACT)

ACT cu tehnologia multidetector (MDCT) permite examinarea cu rezoluție înaltă. Comparativ cu ADS, sensibilitatea și specificitatea metodei bazate pe tehnologia uni-detector pentru diagnosticul ocuziilor au atins deja un nivel înalt de acuratețe. Într-o meta-analiză recentă, sensibilitatea și specificitatea ACT pentru detectarea stenozelor aortoiliace de >50% au fost de 96%, respectiv 98%<sup>245</sup>. Același studiu a arătat valori similare pentru sensibilitate (97%) și specificitate (94%) pentru regiunea femuropopliteală și comparabile cu valorile raportate pentru segmentele arteriale situate sub nivelul genunchiului (sensibilitate 95% și specificitate 91%)<sup>245</sup>.

Marele avantaj al ACT rămâne posibilitatea vizualizării calcificărilor, clip-urilor, stenturilor și grafturilor de bypass. Cu toate acestea, uneori pot apărea artefacte, datorită efectului de "blooming" ("înflorire").

#### 4.5.2.5 Angiografia prin rezonanță magnetică (ARM)

ARM poate vizualiza non-invaziv arterele extremităților inferioare, chiar și la nivelul segmentelor celor mai distale. Rezoluția ARM, utilizând tehnicile cu contrast bazate pe captarea gadolinium-ului, o atinge pe cea a ADS. ARM are sensibilitate excelentă (93-100%) și specificitate (93-100%) comparativ cu ADS<sup>237,246-250</sup>. Din cauza diferitelor tehnici utilizate (2D sau 3D, cu sau fără gadolinium), rezultatele ARM nu sunt la fel de uniforme ca cele oferite de ACT și nu există studii care să compare ACT cu ARM. Comparând direct cele două tehnici, ARM are cea mai mare capacitate de a înlocui ADS în scop diagnostic la pacienții simptomatici și de a permite, pe baza rezultatelor oferite, luarea deciziilor de management, în special în cazul unor alergii majore. Există de asemenea, câteva restricții în utilizarea ARM, cum ar fi: prezența stimulatoarelor cardiace, a implanturilor metalice (inclusiv stenturi) sau pacienții cu claustrofobie. Agenții de contrast pe bază de gadolinium nu pot fi folosiți în cazul unei insuficiențe renale

severe (RFG <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Trebuie menționat că ARM nu poate vizualiza calcificările arteriale, ceea ce poate constitui o limită a metodei, în cazul necesității selecției locului pentru anastomoză, necesară unui bypass chirurgical.

#### 4.5.2.6 Angiografia digitală cu substracție (ADS)

Pentru vizualizarea aortei și a arterelor periferice, se utilizează, de regulă, abordul transfemural retrograd. Tehnicile de tip "cross-over" permit evaluarea directă a fluxului anterograd pe partea contralaterală. Dacă abordul femural nu este posibil, este necesar abordul transradial sau transbrahial și cateterizarea directă anterogradă. Deși a fost considerată standardul "de aur" pentru diagnostic vreme de mai multe decade, ADS este rezervată, în prezent, mai ales pacienților care vor fi supuși concomitent unor intervenții endovasculare. S-a demonstrat, însă, că tehnicile non-invazive asigură o evaluare imagistică satisfăcătoare, în majoritatea cazurilor, cu un risc de iradiere mai mic și cu evitarea complicațiilor inerente puncției arteriale, care sunt raportate la <1% din cazuri.

#### 4.5.2.7 Alte teste

Alte câteva teste non-invazive pot fi utilizate atât pentru localizarea leziunilor, cât și pentru a evalua efectul lor asupra perfuziei extremității: măsurarea presiunii segmentale și înregistrarea volumului pulsului<sup>251</sup>, flowmetria (laser) Doppler, determinarea presiunii parțiale transcutanate a oxigenului (TCPO2) și pletismografia venoasă prin ocluzie, înaintea și în timpul hiperemiei reactive<sup>252</sup>.

Recomandări pentru diagnosticul paraclinic al pacienților cu BAMI			
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
Evaluarea non-invazivă, utilizând metode cum sunt măsurarea tensiunii sistolice segmentale și înregistrarea volumului pulsului, pletismografia, flowmetria Doppler și DUS sunt indicate ca metode de primă intenție, pentru a confirma și a localiza leziunile din BAMI.	I	B	251, 252
DUS și/sau ACT și/sau ARM sunt indicate pentru localizarea leziunilor din BAMI și pentru a considera opțiunile de revascularizare.	I	A	237, 238, 241-250
Rezultatele anatomice ale testelor imagistice trebuie corelate întotdeauna cu testele hemodinamice, înainte de a se lua o decizie terapeutică.	I	C	-
<sup>a</sup> Clasa de recomandare. <sup>b</sup> Nivelul de evidență. <sup>c</sup> Referințe. ACT = angiografia prin tomografie computerizată; ARM = angiografia prin rezonanță magnetică; BAMI = boala arterială a membrilor inferioare; DUS = ultrasonografia duplex arterială.			

#### 4.5.3 Strategiile de tratament

Toți pacienții cu BAMI au risc crescut de evenimente cardiovasculare viitoare, iar măsurile generale pentru



prevenția secundară sunt obligatorii pentru ameliorarea prognosticului lor. Pacienții cu BAMI asimptomatică nu au indicație de revascularizare profilactică. Următoarele paragrafe se axează pe tratamentul pacienților cu BAMI simptomatică.

#### 4.5.3.1 *Tratamentul conservator*

Scopul tratamentului conservator la pacienții cu claudicație intermitentă este de a ameliora simptomele, (ex: creșterea distanței de mers și confortul pacienților). În prezent, se utilizează două strategii pentru creșterea distanței de mers: terapia prin exercițiu fizic și farmacoterapia.

##### 4.5.3.1.1 *Terapia prin exercițiu fizic*

La pacienții cu BAMI, terapia prin antrenament fizic s-a dovedit eficientă pentru ameliorarea simptomelor și creșterea toleranței la efort. Într-o meta-analiză<sup>253</sup>, care a inclus datele a 1200 de pacienți cu claudicație stabilă de membre inferioare, s-a observat că exercițiul fizic a îmbunătățit semnificativ timpul maxim de mers, iar capacitatea de mers a avut o creștere globală de cca 50-200%, comparativ cu managementul uzual sau placebo. Distanța parcursă a fost, de asemenea, îmbunătățită semnificativ. Ameliorarea parametrilor clinici s-a putut observa într-un interval de până la 2 ani de urmărire. Cele mai bune rezultate, însă, au reieșit din studiile concepute cu o perioadă scurtă de antrenament fizic regulat și intensiv, în condiții supervizate<sup>254</sup>. În urma unei meta-analize pe opt trialuri, care a colectat datele a 319 pacienți, au fost raportate rezultate semnificativ mai bune, statistic și clinic, constatându-se o îmbunătățire a distanței maxime de mers pe covorul rulant la pacienții la care s-a aplicat terapia prin exercițiu fizic supervizat, comparativ cu pacienții care au efectuat exercițiul fizic nesupervizat (în medie, + 150 m)<sup>255</sup>. În general, programul de antrenament durează 3 luni, cu 3 ședințe pe săptămână. Intensitatea antrenamentului la covorul rulant crește în timp, iar durata unei ședințe este de 30-60 minute<sup>256</sup>. Trebuie menționat că un studiu mic randomizat<sup>257</sup>, care a comparat terapia prin exercițiu fizic supervizat cu terapia obișnuită, deși nu a indicat modificări semnificative ale parametrilor cardiovasculari de vârf obținuți, după 12 săptămâni de exercițiu, a observat totuși, că pacienții supuși terapiei prin exercițiu fizic supervizat au prezentat o capacitate mult mai bună de adaptare a circulației și respirației la efort fizic.

Pacienții cu BAMI ar trebui să facă efort fizic în scop terapeutic. Orice tip de activitate fizică regulată este

bine să fie continuată după terminarea programului intensiv de antrenament. Mersul zilnic sau efectuarea unor serii repetate de ridicări ale călcâiului sau de îndoiri ale genunchilor sunt variante posibile și realizabile<sup>258</sup>. Au fost sugerate și alte variante de program de antrenament, dar eficiența lor nu este bine stabilită. Într-un studiu pilot, exercițiul dinamic al brațelor a condus la o ameliorare similară (absența durerii și distanței maxime parcurse) cu cea observată după antrenamentul de mers pe covorul rulant<sup>259</sup>.

Există desigur și restricții ale terapiei prin antrenament fizic. Afecțiuni musculare, articulare sau neurologice pot fi factori de restricționare a efortului fizic. Afecțiuni generale cardiace și/sau pulmonare pot scădea capacitatea de a atinge nivelul optim de antrenament, nivel necesar obținerii unor rezultate pozitive. S-a observat că rezultatele reale, obținute în practica clinică și în contextul unor aspecte practice, cum ar fi dificultățile de a participa la ședințele de antrenament sau refuzul unui antrenament continuu, au fost deseori mai slabe decât cele raportate în studiile clinice. Pacienții aflați în stadiul IV Fontaine nu ar trebui incluși într-un program de antrenament fizic regulat.

##### 4.5.3.1.2 *Terapia farmacologică*

Există câteva metode de tratament farmacologic, care au pretins că favorizează creșterea distanței de mers la pacienții cu claudicație intermitentă. Cu toate acestea, fie nu există dovezi clare care să susțină acest efect benefic, fie dovezile sunt insuficiente. În ceea ce privește ameliorarea distanței de mers parcurse, beneficiile, dacă există, sunt în general ușoare spre moderate, cu un interval larg de confidență. În plus, mecanismele de acțiune ale acestor terapii sunt variate și, deseori, neclare. Medicamentele cu cele mai bune dovezi de eficiență sunt discutate pe scurt, mai jos. Dintre ele, cele mai bine documentate sunt cilostazolul și naftidrofurul.

###### 4.5.3.1.2.1 *Cilostazolul*

Cilostazolul este un inhibitor de fosfodiesterază-3. Într-o analiză globală pe nouă studii clinice (1258 de pacienți), care au comparat cilostazolul cu placebo<sup>260</sup>, tratamentul s-a asociat cu o creștere absolută de + 42,1 m vs. efectul placebo ( $p < 0.001$ ), pe o perioadă de urmărire medie, de 20 săptămâni. Într-o altă meta-analiză<sup>261</sup>, distanța maximă parcursă în mers a crescut în medie cu 36 m sub tratament cu cilostazol 50 mg/zi și aproape dublu (70 m) sub cilostazol 100 mg/zi. A fost raportată, de asemenea, ameliorarea calității vieții pacienților cu claudicație<sup>262</sup>. Medicamentul trebuie evitat la pacienții

cu insuficiență cardiacă, din cauza proprietăților sale farmacologice. Cele mai frecvente reacții adverse sunt cefaleea, diareea, amețelile și palpitațiile.

#### 4.5.3.1.2.2 Naftidrofuril

Naftidrofuril-ul este disponibil în Europa de mai mulți ani. El este un antagonist de 5-hidroxitriptamină tip 2, care scade agregarea plachetară și a eritrocitelor. Eficacitatea lui a fost studiată într-o meta-analiză care a inclus cinci studii, cu 888 de pacienți și s-a observat creșterea semnificativă a distanței de mers până la apariția durerii, cu 26% vs. placebo<sup>263</sup>. Efectul său pozitiv pe ameliorarea claudicației intermitente a fost confirmat într-o altă analiză recentă a datelor din baza Cochrane<sup>264</sup>. Calitatea vieții a fost, de asemenea, îmbunătățită sub acest tratament<sup>265</sup>. Tulburările gastro-intestinale ușoare sunt cele mai frecvente reacții adverse observate.

#### 4.5.3.1.2.3 Pentoxifilina

Acest inhibitor de fosfodiesterază a fost printre primele medicamente apărute, cu efect de ameliorare a deformabilității celulelor sanguine, roșii și albe, și cu reducerea consecutivă a vâscozității sângelui. Într-o meta-analiză recentă<sup>261</sup> pe 6 studii, care a inclus 788 de pacienți, s-a observat creșterea semnificativă a distanței maxime de mers cu + 59 m sub tratament cu pentoxifilina.

#### 4.5.3.1.2.4 Carnitina și propionil-L-carnitina

Aceste medicamente au un posibil efect pe metabolismul mușchiului ischemic. În două studii clinice multicentrice<sup>266,267</sup>, propionil-L-carnitina a ameliorat distanța de mers și calitatea vieții mai bine decât placebo. Sunt așteptate studii suplimentare pentru a evalua eficacitatea lor pe grupuri mari de pacienți.

#### 4.5.3.1.2.5 Buflomedil

Buflomedil poate determina inhibarea agregării plachetare și poate ameliora deformabilitatea eritrocitelor. El are, de asemenea, efecte  $\alpha$ -1 și  $\alpha$ -2 adrenolitice. Într-un studiu recent placebo-controlat, pe 2078 de pacienți<sup>268</sup>, s-a observat ameliorarea simptomatică semnificativă a pacienților sub acest tratament. Cu toate acestea, într-o meta-analiză recentă<sup>269</sup>, aceste rezultate au fost calificate ca fiind "moderat" pozitive, cu un anumit grad de favorizare. Intervalul terapeutic al dozelor este îngust, existând un risc de convulsii<sup>270</sup>. Buflomedil a fost retras recent de pe piață, din unele țări europene, pentru potențialul său de efecte adverse majore, cu un beneficiu nesigur.

#### 4.5.3.1.2.6 Medicamentele antihipertensive

Într-un review recent publicat, s-a arătat că medicamentele antihipertensive nu au efecte diferite asupra claudicației intermitente<sup>271</sup>. Conform unei meta-analize recente pe patru studii, beneficiul tratamentului cu inhibitori de ECA a fost neclar în privința ameliorării distanței de mers, iar efectul principal așteptat de la acest tratament este de a îmbunătăți prognosticul general al acestor pacienți (a se vedea Secțiunea 3.4.4)<sup>272</sup>. Trebuie subliniat faptul că medicamentele  $\beta$ -blocante nu exercită un efect negativ asupra claudicației<sup>273,274</sup>.

#### 4.5.3.1.2.7 Medicamentele hipolipemiante

Pe lângă dovezile care atestă că statinele ameliorază prognosticul cardiovascular al pacienților cu BAMI, câteva studii au raportat efecte preliminare pozitive ale tratamentului cu statine pe claudicația intermitentă<sup>261</sup>. Creșterea distanței maxime de mers raportată a variat în medie, între 50 m și 100 m. Într-o meta-analiză, s-a arătat că efectul global estimat a fost favorabil agenților hipolipemianți, cu o creștere relevantă a distanței maxime de mers de 163 m<sup>261</sup>.

#### 4.5.3.1.2.8 Agenții antiplachetari

Administrarea medicației antiplachetare este indicată la pacienții cu BAMI pentru ameliorarea ratei supraviețuirii fără evenimente cardiovasculare (a se vedea Secțiunea 3.4.3). În schimb, datele care susțin beneficiul potențial al tratamentului antiplachetar pe ameliorarea simptomatică sunt insuficiente. Într-o meta-analiză recentă<sup>261</sup>, au fost analizate global rezultatele studiilor care au evaluat cinci medicamente antiplachetare (ticlopidina, cloricromena, mesoglican, indobufen și defibrotide) și s-a arătat o creștere semnificativă a distanței maxime de mers cu 59 m. Datele disponibile până în prezent sunt, însă, prea diferite pentru a putea formula o concluzie.

#### 4.5.3.1.2.9 Alte terapii

Alți agenți farmacologici care au fost analizați sunt inozitolul, proteoglicanii și prostaglandinele. Deși rezultatele obținute sunt pozitive, este necesară o confirmare suplimentară. O meta-analiză recentă a arătat o ameliorare nesemnificativă a distanței de mers sub tratament cu ginkgo biloba<sup>275</sup>.

Compresia pneumatică intermitentă poate fi un tratament important pentru pacienții cu BAMI simptomatică. Într-un review<sup>276</sup>, sunt raportate rezultatele concordante din câteva studii clinice, care atestă creșterea fluxului (cu 13-240%) în artera poplitee și arterele

infrageniculare. În plus, au fost ameliorate durerea de repaus și distanța de mers. Într-un studiu mic, recent, randomizat, care a comparat efectele unui dispozitiv portabil de compresie pneumatică intermitentă versus cea mai bună terapie farmacologică, s-a arătat creșterea distanței maxime de mers cu 50% (90 m)<sup>277</sup>.

#### 4.5.3.2 Tratatamentul endovascular pentru boala arterelor membrelor inferioare

Revascularizarea endovasculară, ca metodă de tratament a pacienților cu BAMI, s-a dezvoltat rapid în ultima decadă, iar în prezent, un număr mare de pacienți pot beneficia de acest tratament mai puțin invaziv. Un număr tot mai mare de centre încurajează abordarea endovasculară ca primă opțiune de tratament, din cauza ratei reduse de morbiditate și mortalitate – comparativ cu chirurgia vasculară – care rămâne rezervată cazurilor în care tratamentul endovascular a eșuat.

Strategia optimă de tratament, endovascular sau chirurgical, este deseori dezbătută, din cauza numărului insuficient de studii randomizate existente; în plus,

majoritatea acestor studii nu sunt destul de solide din punct de vedere statistic. Mai mult, datorită progresului rapid al tehnicilor endovasculare, este dificil de efectuat o analiză riguroasă a noilor metode endovasculare, în studii clinice concepute adecvat. O altă problemă o reprezintă absența unor definiții uniforme pentru indicatorii finali ai studiilor, ceea ce face dificilă compararea directă a rezultatelor diferitelor studii<sup>278</sup>. Este important să se raporteze rezultatele incluzând elementele de prognostic clinic, morfologic și hemodinamic.

Selecția celei mai potrivite strategii de revascularizare trebuie efectuată pe baza caracteristicilor fiecărui caz, în centre specializate, într-o strânsă colaborare cu un specialist în tehnici endovasculare și un chirurg vascular. Principalele aspecte care trebuie luate în considerare sunt fezabilitatea tehnicii din punct de vedere anatomic (**Tabelul 6**), co-morbiditățile, disponibilitatea și expertiza centrului, precum și preferința pacientului.

În timp ce revascularizarea este obligatorie la pacienții cu ICM (ischemie critică de membru inferior), dovezile care susțin beneficiul superior pe termen lung

Tabelul 6. Clasificarea leziunilor BAMI conform TransAtlantic Inter-Society Consensus pentru Managementul Bolii Arteriale Periferice (TASC II)	
<b>Leziunile aorto-iliace</b>	
Tipul leziunii	Descrierea
Tipul A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stenoză unilaterală sau bilaterală de AIC</li> <li>• Stenoză unică, scurtă (<math>\leq 3</math> cm), unilaterală sau bilaterală de AIE</li> </ul>
Tipul B	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stenoză scurtă (<math>\leq 3</math> cm) la nivelul aortei infrarenale</li> <li>• Ocluzia unilaterală de AIC</li> <li>• Stenoză unică sau multiplă, totalizând 3-10 cm, care implică AIE, dar care nu se extinde la nivelul AFC</li> <li>• Ocluzia unilaterală de AIE care nu implică originile arterelor iliace interne sau a AFC</li> </ul>
Tipul C	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocluziile bilaterale de AIC</li> <li>• Stenoze bilaterale de AIE, de 3-10 cm lungime, care nu se extind la nivelul AFC</li> <li>• Stenoza unilaterală de AIE care se extinde la nivelul AFC</li> <li>• Ocluzia unilaterală de AIE care implică originile arterelor iliace interne și/sau AFC</li> <li>• Ocluzia unilaterală de AIE, sever calcificată, cu sau fără implicarea originilor arterelor iliace interne și/sau AFC</li> </ul>
Tipul D	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocluzia aorto-iliacă infra-renală</li> <li>• Afectarea difuză ce implică aorta și ambele artere iliace, care necesită tratament</li> <li>• Stenozele multiple, difuze, care afectează unilateral AIC, AIE și AFC</li> <li>• Ocluziile unilaterale de AIC și AIE</li> <li>• Ocluziile bilaterale de AIE</li> <li>• Stenozele de artere iliace la pacienți cu AAA, cu indicație de tratament, dar care nu se pretează la implantarea unui endograf sau când se asociază cu alte leziuni care necesită tratament chirurgical clasic la nivelul aortei sau arterelor iliace</li> </ul>
<b>Leziunile femuro-popliteale</b>	
Tipul leziunii	Descrierea
Tipul A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stenoza unică <math>\leq 10</math> cm lungime</li> <li>• Ocluzie unică <math>\leq 5</math> cm lungime</li> </ul>
Tipul B	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leziuni multiple (stenoze sau ocluzii), fiecare <math>\leq 5</math> cm lungime</li> <li>• Stenoza unică sau ocluzie <math>\leq 15</math> cm, care nu implică artera poplitee</li> <li>• Leziuni unice sau multiple, în absența vaselor tibiale în continuitate, care să amelioreze influxul pentru un bypass distal</li> <li>• Ocluzie sever calcificată <math>\leq 5</math> cm lungime</li> <li>• Stenoza unică de arteră poplitee</li> </ul>
Tipul C	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stenoze multiple sau ocluzii care totalizează <math>&gt; 15</math> cm, cu sau fără calcificări severe</li> <li>• Stenoze recurente sau ocluzii, care necesită tratament, după 2 intervenții endovasculare</li> </ul>
Tipul D	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocluzie cronică totală de AFC sau AFS (<math>&gt; 20</math> cm, care implică artera poplitee)</li> <li>• Ocluzie cronică totală de arteră poplitee și trifurcație vasculară proximală</li> </ul>
AAA = anevrism de aortă abdominală; AFC = artera femorală comună; AIC = artera iliacă comună; AIE = artera iliacă externă; AFS = artera femorală superficială. Prezentat cu permisiunea lui Norgren et al. <sup>4</sup> .	

al tratamentului endovascular, comparativ cu exercițiul supervizat plus tratament medical optim, sunt neconcludente în special la pacienții cu claudicație ușoară spre moderată<sup>279</sup>. Cu toate acestea, progresele din domeniul tratamentului endovascular în BAMI au determinat mulți doctori să ia în considerare într-un mod mult mai liberal indicațiile pentru intervențiile percutane. Revascularizarea endovasculară este, de asemenea, indicată pacienților cu claudicație, care le limitează activitatea fizică zilnică, atunci când caracteristicile clinice sugerează ameliorarea simptomatică cu o probabilitate rezonabilă și nu au răspuns favorabil la tratamentul conservator anterior. În cazul leziunilor aorto-iliace, revascularizarea endovasculară poate fi luată în considerare fără necesitatea unui tratament inițial conservator de durată.

Dezavantajul major al intervențiilor endovasculare – comparativ cu chirurgia – este reprezentat de rata mai mică a patenței vasului pe termen lung. Patența primară, după angioplastie, este cea mai mare pentru leziunile din artera iliacă comună, iar rata ei scade distal, dar și odată cu creșterea lungimii leziunii tratate, în cazul leziunilor multiple și difuze, cu run-off deficitar, la pacienții cu diabet sau cu insuficiență renală. În prezent, nu există nicio metodă sigură – în afară de implantarea unui stent – pentru a ameliora patența vasului post-angioplastie, cel puțin pe termen mediu. Utilizarea baloanelor acoperite cu substanțe active farmacologic pare promițătoare; cu toate acestea, datele actuale sunt limitate și nu susțin folosirea lor, ca o recomandare generală.

În general, intervențiile endovasculare nu sunt indicate ca tratament profilactic la pacienții asimptomatici. Pacienții care vor efectua revascularizare endovasculară pentru claudicație sau ICM vor fi incluși într-un program de supraveghere clinică.

Principalele obiective ale stentării sunt:

- îmbunătățirea unui rezultat primar suboptimal – stenoza reziduală, recoil extensiv al vasului, disecția care limitează fluxul;
- ameliorarea patenței vasului pe termen lung. În general, implantarea unui stent trebuie evitată în zonele anatomice care permit mișcări de îndoire (articulația șoldului sau genunchiului), cu toate că, recent au fost dezvoltate stenturi speciale pentru astfel de situații. Stentarea trebuie evitată, de asemenea, la nivelul segmentelor arteriale care pot constitui locuri de implantare a unui potențial bypass.

#### 4.5.3.2.1 Segmentul aortoiliac

Afectarea obstructivă aterosclerotică a aortei distale și a arterelor iliace este tratată, de preferință, prin tehnici endovasculare, iar o strategie primară endovasculară poate fi recomandată pentru leziunile tip A-C, conform clasificării TASC (*TransAtlantic Inter-Society Consensus*). Rata mică a morbidității și mortalității, ca și rata >90% a succesului procedural susțin o abordare endovasculară ca primă linie de tratament. În centrele cu experiență, leziunile tip D din clasificarea TASC sunt tratate, de asemenea, percutan. Principala limită de recomandare a strategiei endovasculare ca primă linie de tratament, pentru aproape toate leziunile aortoiliace, este absența unor date publicate din studii clinice randomizate.

Un singur studiu clinic randomizat a comparat strategia de stentare primară de rutină cu cea de stentare în caz de necesitate, dacă un gradient presional persistă după angioplastie și nu a demonstrat niciun beneficiu al stentării primare, de rutină<sup>280</sup>. Pe baza unei meta-analize mai vechi, stentarea poate fi recomandată ca terapie primară pentru stenozele și ocluziile de artere iliace comune și de artere iliace externe<sup>281</sup>. Rata patenței după stentarea arterelor iliace este comparabilă cu cea observată după revascularizarea chirurgicală<sup>282</sup>.

Alegerea dintre un stent autoexpandabil și un stent expandabil pe balon depinde, în principal, de preferința operatorului. Avantajele principale ale stenturilor expandabile pe balon sunt rigiditatea radială mai mare și poziționarea lor mai exactă, care este importantă, în mod deosebit, pentru leziunile la bifurcație<sup>283</sup>. La nivelul arterelor iliace externe, este preferată îndeosebi strategia de stentare per primam utilizând stenturi autoexpandabile, datorită riscului mai mic de disecție și de recoil elastic al vasului.

În cazul incertitudinii asupra semnificației hemodinamice a unor leziuni iliace cu severitate morfologică la limită, se vor determina gradientii de presiune la nivelul leziunii în repaus și după hiperemia indusă<sup>284</sup>.

Recomandări pentru revascularizarea pacienților cu leziuni aortoiliace		
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Atunci când revascularizarea este indicată, tratamentul endovascular se recomandă ca strategie de primă linie pentru toate leziunile aortoiliace tip A-C, conform clasificării TASC	I	C
O abordare endovasculară primară poate fi luată în considerare pentru tratamentul leziunilor aortoiliace tip D (clasificarea TASC) la pacienții cu comorbidități severe, dacă este efectuată de către o echipă cu experiență	IIb	C
Stentarea primară poate fi luată în considerare mai degrabă decât stentarea în caz de necesitate în contextul revascularizării leziunilor aortoiliace.	IIb	C
a Clasa de recomandare.		
b Nivelul de evidență.		
TASC = TransAtlantic Inter-Society Consensus		

#### 4.5.3.2.2 Segmentul femuropopliteal

Una dintre problemele principale cu care se confruntă tratamentul endovascular la acest nivel este prevalența mare a bolii difuze. În plus, diferite forțe mecanice acționează la nivelul arterei femurale superficiale, astfel încât artera este deformată în multiple direcții, repetitiv, odată cu mișcările piciorului. Rata înaltă a succesului procedural, datorată progreselor tehnicii și experienței mai mari a operatorului, combinată cu riscul scăzut al intervenției, fac din terapia endovasculară alegerea preferată, inclusiv la pacienții cu leziuni femuropopliteale lungi și complexe.

Rolul tratamentului endovascular pentru boala femuropopliteală s-a schimbat decisiv, odată cu dezvoltarea stenturilor auto-expandabile pe bază de nitinol. Strategia anterioară de tratament prevedea utilizarea opțională a stenturilor, numai în cazul eșecului inițial al angioplastiei sau în cazul recurenței tardive. Cu toate acestea, pe baza rezultatelor studiilor randomizate, existente în număr tot mai mare și care au arătat ameliorarea patenței vasului, cel puțin pe termen mediu, stentarea primară cu stenturi de nitinol se recomandă, în prezent, ca tratament de primă intenție pentru leziunile arterei femurale superficiale cu lungime intermediară<sup>285,286</sup>. Rata restenozei la 1-2 ani după stentarea primară este cu 20-30% mai mică în comparație cu cea raportată după angioplastie.

Decizia de stentare a arterei femurale superficiale se bazează în principal pe indicația clinică de revascularizare și pe lungimea și complexitatea leziunii. În caz de ICM, stentarea poate fi practică mult mai liberal, cu scopul salvării extremității și vindecării leziunilor ulcerate.

În trecut, a existat o preocupare intensă cu privire la fractura de stent. Au fost identificați câțiva factori de risc pentru fractura de stent: numărul și lungimea stenturilor implantate, stenturile suprapuse, gradul calcificării și tehnica folosită<sup>287</sup>. Rezistența mai mare la fractură a ultimei generații de stenturi, combinată cu producția unor stenturi lungi de nitinol (până la 20 cm lungime) au lărgit spectrul terapiilor endovasculare, incluzând aici și leziunile mai dificile și complexe.

Restenoza intra-stent este principalul dezavantaj al stentării. Până în prezent, nu există dovezi despre un posibil impact al designului stentului asupra ratei de restenoză. Angioplastia izolată cu balon pentru leziunile de restenoză are o rată foarte înaltă a eșecului. Alte modalități de tratament au fost investigate, dar nu există niciun studiu clinic randomizat pe pacienți cu restenoză intra-stent, care să demonstreze superioritatea unei

tehnică față de alta. Stenturile active farmacologic au fost investigate în câteva studii pentru leziunile din artera femurală superficială și până în prezent, nu s-a raportat niciun avantaj, comparativ cu stenturile simple pe bază de nitinol<sup>288</sup>. Studiile anterioare, care au comparat baloanele acoperite cu substanțe active farmacologic cu baloanele simple pentru angioplastie, în intervențiile pe arterele femuropopliteale, au arătat o ameliorare a ratei patenței vasului pe termen scurt<sup>289</sup>.

Stenturile acoperite (stent graft) par să fie o opțiune fiabilă pentru tratamentul leziunilor complexe din artera femurală superficială, cu un prognostic comparabil cu cel al bypass-ului chirurgical femuropopliteal deasupra genunchiului, cu material protetic<sup>290</sup>.

În pofida răspândirii ei largi, rezultatele cercetării din domeniul angioplastiei subintimale sunt insuficiente. Nu există date comparative pentru rata patenței după angioplastia intraluminală vs. angioplastia subintimală. Cu toate acestea, în multe intervenții, un pasaj subintimal neintenționat nu poate fi evitat. În ceea ce privește aterectomia, sunt utilizate dispozitive diferite, dar cu beneficii neclare pe termen lung. În prezent, există câteva indicații restrânse pentru aterectomie, cum sunt leziunile sever calcificate și zonele non-stentate (exemplu: artera femurală comună și artera poplitee). Totuși, există îngrijorarea legată de riscul de embolizări distale în periferie, în timpul utilizării acestor dispozitive.

Recomandări pentru revascularizarea pacienților cu leziuni femuropopliteale			
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
Atunci când revascularizarea este indicată, tratamentul endovascular se recomandă ca strategie de primă linie, pentru toate leziunile femuropopliteale tip A-C, conform clasificării TASC.	I	C	-
Stentarea primară trebuie luată în considerare pentru leziunile femuropopliteale tip B, din clasificarea TASC.	Ila	A	285, 286, 291
O abordare endovasculară primară poate fi luată în considerare și pentru tratamentul leziunilor tip D (clasificarea TASC) la pacienții cu comorbidități severe, dacă este efectuată de către un intervenționist experimentat.	Ilb	C	-

a Clasa de recomandare.  
b Nivelul de evidență.  
c Referințe.  
TASC= TransAtlantic Inter-Society Consensus

#### 4.5.3.2.3 Arterele infrapopliteale

Majoritatea pacienților cu ICM prezintă o afectare multisegmentară a arterelor infrapopliteale. Prin urmare, salvarea extremității este prima indicație în tratamentul endovascular al leziunilor infrapopliteale. La acest nivel, angioplastia nu este indicată, de regulă, la pacienții cu claudicație intermitentă. Există tot mai multe dovezi care susțin recomandarea angioplastiei la pacienții cu ICM, în funcție de rezultatul angiografiei

diagnostice și în prezența unor comorbidități, importantă fiind obținerea a cel puțin unui trunchi gambier permeabil până în distalitate<sup>292</sup>.

Angioplastia primară rămâne standardul de tratament, deoarece asigură un prognostic clinic acceptabil, cu un cost procedural scăzut<sup>293</sup>. Rata salvării extremității distale este net superioară ratei patenței angiografice a vasului, după o intervenție reușită pe arterele de sub nivelul genunchiului. Prin urmare, patența vasului pe termen lung nu este obligatorie la pacienții cu ICM, chiar și în prezența unei ameliorări clinice persistente. Implantarea unui stent la nivelul vaselor infrapopliteale este rezervată în general, cazurilor cu rezultat suboptimal după angioplastia cu balon. Utilizarea stenturilor active farmacologic are un impact favorabil pe rata restenozei<sup>294</sup>; stenturile active farmacologic pe bază de sirolimus, expandabile pe balon sunt aprobate, în Europa, pentru această indicație.

Recomandări pentru revascularizarea pacienților cu leziuni infrapopliteale		
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Atunci când revascularizarea arterelor din segmentul infrapopliteal este indicată, tratamentul endovascular trebuie luat în considerare ca strategie de primă intenție.	Ila	C
Angioplastia este tehnica preferată pentru revascularizarea leziunilor infrapopliteale, iar stentarea trebuie lută în calcul doar în cazul unui rezultat suboptimal după angioplastia percutană transluminală.	Ila	C
a Clasa de recomandare. b Nivelul de evidență.		

#### 4.5.3.3 Tratatamentul chirurgical

Chirurgia vasculară oferă diferite tehnici de revascularizare pentru ischemia membrelor inferioare. Bypassul chirurgical reprezintă cea mai comună abordare chirurgicală pentru boala ocluzivă difuză și presupune crearea de noi conducte, care urmează rute anatomice sau extra-anatomice. În unele situații, intervenția tip endarterectomie locală, cu sau fără petec poate restaura perfuzia cu sânge. Se pot utiliza grafturi din diferite materiale. Grafturile din venă autologă sau grafturile arteriale sunt cele mai bune opțiuni, dar nu sunt întotdeauna disponibile sau aplicabile. În astfel de cazuri, vor fi luate în considerare grafturile protetice. Homografturile reprezintă a treia opțiune pentru substituția vasculară, în special în cazul unor complicații infecțioase.

Pacienții cu necroze extensive sau cu leziuni gangrenoase infectate și aceia care nu se pot deplasa, pot fi tratați cel mai bine prin amputații primare. Amputația rămâne ultima soluție chirurgicală pentru rezolvarea ischemiei ireversibile de membru, care va permite recuperarea pacientului prin reabilitare și protezare. Pen-

tru un pacient muribund, opțiunile de tratament cele mai bune pot fi analgezia adecvată și măsurile suportive. Alte opțiuni chirurgicale adjuvante pot fi luate în calcul. Reconstrucția pielii este utilă pentru a acoperi zone mari de pierderi tisulare. Utilizarea simpatectomiei lombare este controversată și nu este susținută cu dovezi clare.

#### 4.5.3.3.1 Boala aortoiliacă

Pentru boala aortoiliacă difuză se recomandă, de regulă, un bypass aorto-biiliac sau bypass bifemural. În unele cazuri, când abordul abdominal este periculos, poate fi luat în calcul un abord retroperitoneal modificat sau efectuarea unui bypass unilateral cu „cross-over” femuro-femural. Alte tehnici alternative chirurgicale extra-anatomice sunt bypass-urile axilo-(bi)femural sau toraco-(bi)femural. Strategia chirurgicală aleasă va depinde de localizarea leziunii și de posibilitățile tehnice. Comparativ cu bypass-ul aorto-femural, bypass-urile extra-anatomice prezintă o rată mai scăzută a patenței graftului și un risc mai mare de complicații. Rata patenței bypass-ului aorto-bifemural la 10 ani variază între 80% și 90%<sup>295</sup>.

#### 4.5.3.3.2 Boala infrainghinală

Atunci când boala infrainghinală este cauza claudicației, posibilitatea unei intervenții de revascularizare este mult mai dezbătută decât pentru boala aortoiliacă și va depinde de severitatea simptomelor, de calitatea arterei femurale profunde și a colateralelor ei și de statusul hemodinamic local. În schimb, în cazul unei ICM, orice arteră proximală patentă, incluzând artera iliacă, artera femurală comună sau artera femurală superficială, artera femurală profundă și artera poplitee, poate servi ca vas de origine pentru influxul de sânge, în cazul unei reconstrucții arteriale distale. Grafturile venoase autogene (in situ sau grafturile venoase inversate sau utilizând vena safenă contralaterală) asigură cea mai bună patență<sup>296</sup>. Grafturile protetice pot fi folosite atunci când cele venoase autogene nu sunt fezabile. Rezultate discordante sunt raportate cu privire la utilitatea manșetelor venoase pentru ameliorarea patenței grafturilor<sup>297,298</sup>. O meta-analiză recentă<sup>299</sup>, care a inclus datele din șapte studii clinice contemporane (1521 de pacienți) și a comparat rezultatele bypass-urilor femuropopliteale din Dacron cu cele din politetrafluoroetilen, a arătat rezultate similare pentru rata cumulată a patenței primare a grafturilor, atât la 3 ani (60,2% vs. 53,8%), cât și la 5 ani (49,2% vs. 38,4%). Analizând rezultatele globale ale celor trei studii cu bypass exclusiv

femuropopliteal deasupra genunchiului, s-a observat un risc mai mic pentru ocluzia primară pentru grafturile din Dacron (HR 0,71 vs. politetrafluoroetilen,  $p = 0,003$ ), dar sunt așteptate rezultatele pe termen lung. Datele ponderate centralizate, raportate pentru rata patenței primare la un an, la 3 ani sau 5 ani pentru bypass-urile femuro-distale (tibial sau pedal) sunt de 85%, 80%, respectiv de 70% pentru grafturile venoase, comparativ cu 70%, 35% și, respectiv, 25% pentru grafturile protetice<sup>6</sup>. Într-un studiu cu bypass deasupra genunchiului, ratele patențelor primare și secundare la 4 ani au fost semnificativ mai bune pentru grafturile venoase cu safenă (73% și, respectiv, 90%) comparativ cu cele raportate pentru grafturile din politetrafluoroetilen (47% și 47%, cu  $p < 0,05$  pentru ambele valori) și din Dacron (54% și 60%, cu  $p < 0,01$  pentru ambele rate). Două studii clinice, care au comparat grafturile din vena safenă *in situ* cu cele reversate, folosite pentru bypass-ul pe artera poplitee, deasupra și sub nivelul genunchiului, nu au arătat diferențe între ratele patențelor primare și secundare și nici între curbele de supraviețuire fără amputație. Trei studii care au comparat grafturile din politetrafluoroetilen cu cele din vena ombilicală de la om au arătat o rată semnificativ mai mare a patenței secundare pentru cele venoase<sup>300</sup>. Compararea grafturilor din politetrafluoroetilen, cu sau fără manșete venoase utilizate pentru bypass-urile de deasupra genunchiului, nu a evidențiat diferențe semnificative. Totuși, patența primară la 2 ani, a grafturilor din politetrafluoroetilen pentru bypass-ul sub nivelul genunchiului, a fost mai mare pentru cele cu manșete venoase<sup>296,301</sup>.

Numai un studiu randomizat a comparat angioplastia cu bypass-ul infrainghinal. În studiul Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg - BASIL (Bypass versus Angioplastie pentru Ischemia Severă a Piciorului), 452 de pacienți cu ischemie severă de membru inferior, cauzată de boala arterială infrainghinală, au fost randomizați la tratament prin angioplastie sau bypass infrainghinal. Indicatorul primar al rezultatelor studiului a fost rata supraviețuirii fără amputația membrului. Indicatorii secundari ai studiului au fost rata mortalității de orice cauză, rata morbidității și a reintervențiilor, calitatea vieții și costurile de spitalizare<sup>302</sup>. Rata mortalității la 30 de zile a fost similară în ambele grupuri (5% pentru chirurgie și 3% pentru angioplastie). Totuși, tratamentul chirurgical a fost asociat cu o rată mai mare a morbidității (57% vs. 41%), datorată în principal infarctului miocardic și infecției plăgilor. Mai mult, costurile intervenției chirurgicale au fost mult mai mari pentru primul an, din cauza duratei mai mari

de spitalizare. Ratele supraviețuirii fără amputație la 6 luni au fost similare în ambele grupuri. Pacienții tratați prin angioplastie au avut o rată mai mare a eșecului procedural (20% vs. 3% la un an), ceea ce a condus la o rată mai mare a reintervențiilor (27% vs. 17%). Aceste rezultate sugerează că revascularizarea chirurgicală este superioară angioplastiei, la pacienții cu vene de calitate bună, pretabile pentru realizarea unui bypass. Au fost publicate recent date adiționale, cu rezultatele pe termen lung (>3 ani)<sup>211,303</sup>: în ansamblu, nu există diferențe semnificative între cele două strategii terapeutice, în privința ratei supraviețuirii fără amputație și, respectiv, ratei supraviețuirii globale. Cu toate acestea, s-a mai arătat că strategia primară chirurgicală a fost asociată cu o rată semnificativ mai mare a supraviețuirii globale pe termen lung și cu o rată ceva mai bună a supraviețuirii fără necesitatea unei amputații, la pacienții care au supraviețuit cel puțin 2 ani după randomizare.

Un studiu mic, randomizat, care a comparat stentarea cu bypass-ul protetic femuro-arterial deasupra genunchiului nu a arătat diferențe între ratele patențelor primare și secundare la 12 luni de urmărire<sup>290</sup>. Pentru compararea revascularizării prin stentarea infrainghinală cu cea chirurgicală, sunt necesare studii suplimentare.

O altă metodă de reconstrucție chirurgicală infrainghinală este profundoplastia, care constă în corecția unei stenoze de la originea arterei femurale profunde. Poate fi considerată ca o procedură menită să asigure influxul de sânge, în locul unui bypass distal, atunci când există un flux proximal excelent, cu stenoză >50% la nivelul 1/3 proximale a arterei femurale profunde și în prezența unui flux excelent prin colaterale către vasele tibiale.

Recomandări pentru revascularizarea chirurgicală la pacienții cu BAMI (boala arterială a membrilor inferioare)			
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
Atunci când se ia în considerare tratamentul chirurgical pentru revascularizarea leziunilor infrailiace, bypass-ul cu graft din vena safenă autologă este prima alegere.	I	A	296, 304
<small>a Clasa de recomandare. b Nivelul de evidență. c Referințe.</small>			

Amputația secundară trebuie efectuată în cazul eșecului tratamentului de revascularizare și atunci când reintervenția nu mai este posibilă sau când extremitatea continuă să se degradeze, din cauza infecțiilor sau necrozelor, în pofida existenței unui graft patent. Scopurile amputației secundare sunt: ameliorarea durerii ischemice, îndepărtarea completă a țesutului patologic,

necrotic sau infectat și, respectiv, construirea unui bont care va servi ca bază de inserție pentru o proteză ortopedică necesară deplasării.

#### 4.5.3.3.3 *Supravegherea pacienților pe termen lung*

Supravegherea clinică pe termen lung a pacienților, care include evaluarea clinică și determinarea tensiunii la nivelul gleznelor, trebuie efectuată după orice procedură de revascularizare. Cu toate că nu există un consens în privința protocolului de supraveghere a pacienților, evaluarea periodică a membrelor revascularizate, poate permite o intervenție profilactică promptă (exemplu: repararea unui bypass arterial cu risc înalt de ocluzie, stabilit pe baza criteriilor DUS), ameliorând astfel patența lui pe termen lung<sup>305</sup>. Cu toate acestea, într-un studiu multicentric, randomizat, care a inclus 594 de pacienți cu grafturi venoase, programul de monitorizare sistematică prin DUS nu s-a dovedit benefic sub aspectul ameliorării patenței grafturilor și salvării membrului, fiind mai puțin eficient din punct de vedere al costurilor comparativ cu supravegherea clinică a pacienților<sup>306</sup>. DUS ar putea fi utilă pentru selectarea grafturilor protetice cu risc înalt, care necesită un tratament anticoagulant pe termen lung pentru reducerea riscului de tromboză de graft<sup>307</sup>, dar aceste date se bazează pe rezultatele unor serii de observație și necesită confirmare în studii clinice.

#### 4.5.3.3.4 *Tratamentul antiplachetar și anticoagulant după revascularizare*

În afară de potențialele beneficii ale tratamentului antiplachetar (la pacienții cu BAMI) de a reduce riscul evenimentelor cardiovasculare fatale și non-fatale, aceste medicamente sunt indicate și după revascularizare, cu scopul de a îmbunătăți patența vaselor. Într-o meta-analiză pe 16 studii, efectul terapiei antiplachetare administrată postoperatoriu a fost evaluat la pacienții care au fost revascularizați prin bypass infrainghinal<sup>308</sup>. Tratamentul antiplachetar cu aspirină sau cu o combinație de aspirină și dipiridamol a avut un efect global pozitiv pe rata patenței primare la 12 luni după procedură (OR 0,59, 95% CI 0,45-0,79). Analiza pe subgrupuri a indicat că pacienții care au primit un graft protetic au beneficiat mai mult de pe urma administrării tratamentului cu agenți antiplachetari, decât pacienții revascularizați cu grafturi venoase<sup>308</sup>. Studiul Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin BOA<sup>309</sup> (Anticoagulante Orale sau Aspirina post Bypass), un studiu multicentric, prospectiv a randomizat 2690 de pacienți cu bypass la nivelul extremităților inferioare

în două grupuri: un grup tratat cu anticoagulante orale (cu INR țintă în intervalul 3,0-4,5) vs. tratament antiplachetar (aspirină 80 mg/zi). Ratele globale pentru patența grafturilor nu au diferit între grupuri, dar rezultatele unui subgrup de pacienți cu grafturi venoase arată că patența lor a fost superioară sub tratament anticoagulant comparativ cu aspirina. În schimb, aspirina a îmbunătățit patența grafturilor protetice comparativ cu tratamentul anticoagulant. Trebuie notat că riscul de sângerări majore a fost de două ori mai mare în grupul tratat cu anticoagulante. Într-un alt studiu<sup>310</sup>, cei 665 de pacienți revascularizați prin bypass femuropopliteal au fost randomizați la tratament cu aspirină (325 mg/zi) plus warfarină (cu INR țintă 1,4-2,8) vs. aspirina singură (325 mg/zi). Acest studiu nu a reușit să demonstreze o ameliorare a patenței grafturilor sub dubla terapie. Totuși, rezultatele au favorizat terapia combinată la pacienții cu bypass-uri cu grafturi protetice. Riscul hemoragic s-a dublat sub tratament combinat cu warfarină și aspirină. Într-un alt studiu randomizat<sup>311</sup>, tratamentul combinat cu warfarină (cu INR țintă 2,0-3,0) și aspirină (325 mg/zi) a fost comparat cu aspirina singură (325 mg/zi) pe un lot de 56 de pacienți cu grafturi venoase cu criterii de risc înalt (grafturi cu run-off arterial deficitar, conducte venoase suboptimale și intervenții repetate). După 3 ani de urmărire, s-a observat că rata patenței grafturilor și rata salvării extremităților au fost semnificativ mai mari în grupul tratat cu tratamentul combinat (aspirină plus warfarină), dar cu costul unui risc hemoragic mai mare. Mai recent, studiul The Clopidogrel and Acetylsalicylic Acid in Bypass Surgery for Peripheral ARterial disease - CASPAR (Clopidogrel și Acid Acetilsalicilic după Bypass-ul Chirurgical pentru Boala Arterială Periferică), un studiu randomizat, dublu-orb, a analizat eficacitatea tratamentului combinat, cu aspirină plus clopidogrel vs. aspirină singură, din punct de vedere al ameliorării patenței primare a grafturilor, salvarea membrului operat și creșterea supraviețuirii pacienților cu bypass realizat sub nivelul genunchiului<sup>312</sup>. Dintre cei 851 de pacienți înrolați în studiu, aproape 70% aveau graft venos și 30% graft protetic. După o perioadă medie de urmărire de un an, nu s-au găsit diferențe globale semnificative, la nivelul grupurilor, sub aspectul indicatorului principal combinat al studiului. Analiza pe subgrupuri a indicat rezultate mai favorabile sub tratamentul combinat, aspirină plus clopidogrel, la pacienții cu grafturi protetice. Numărul minim necesar de pacienți tratați cu terapia antiplachetară dublă pentru a salva un membru, după o operație de bypass realizat sub nivelul genunchiului, a fost extrem de mic, estimat la 10,2 pacienți.



Rolul tratamentului anticoagulant după angioplastia percutană transluminală cu balon și stentare, la nivelul arterelor infrainghinale, a fost evaluat în trei studii clinice prospective, randomizate<sup>313</sup>. Niciunul dintre aceste studii nu a indicat o ameliorare semnificativă a ratei patenței arteriale sub tratament anticoagulant, dar, în schimb, a arătat o creștere a ratei complicațiilor hemoragice<sup>313</sup>. Până în prezent, tratamentul anticoagulant nu poate fi recomandat ca rutină după procedurile de angioplastie sau stentare la nivelul arterelor membrului inferior.

Recomandări pentru tratamentul antiplachetar și anticoagulant de după revascularizare			
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
Terapia antiplachetară cu aspirină este recomandată la toți pacienții cu intervenții de angioplastie pentru BAMI, cu scopul de a reduce riscul de evenimente sistemice vasculare.	I	C	
Terapia dublă antiplachetară, cu aspirină și o tienopiridină, pentru cel puțin o lună, este recomandată după angioplastia infrainghinală cu stent metallic simplu.	I	C	
Tratamentul antiplachetar cu aspirină sau o combinație de aspirină și dipiridamol se recomandă după bypass-ul chirurgical infrainghinal.	I	A	308
Tratamentul antitrombotic cu antagoniști de vitamină K poate fi luat în considerare după bypass-ul infrainghinal cu venă autologă.	IIb	B	309
Terapia antiplachetară dublă cu aspirină și clopidogrel poate fi luată în considerare în cazul bypass-urilor cu grafturi protetice, sub nivelul genunchiului.	IIb	B	312
<p>a Clasa de recomandare. b Nivelul de evidență. c Referințe. BAMI = boala arterelor membrului inferior</p>			

#### 4.5.3.4 Terapia cu celule stem și terapia genică pentru revascularizare

Dezvoltarea noilor terapii menite să stimuleze neovascularizația, cunoscute sub numele de angiogeneză terapeutică, se bazează pe utilizarea factorilor angiogenici sau a celulelor stem, care au rolul de a promova revascularizația și remodelarea vaselor colaterale, scopul fiind acela de a ameliora simptomele și de a preveni amputația.

În timp ce unele studii au raportat ameliorarea simptomelor cauzate de ischemia membrului, dar și ameliorarea funcțională și prevenirea amputației<sup>314-317</sup>, alte studii nu au reușit să confirme această promisiune precoce, privind eficiența metodei<sup>318-320</sup>.

Măduva osoasă și sângele periferic sunt surse importante de celule stem și celule progenitoare pentru transplantul de celule autologe la om. Măduva osoasă este, în prezent, pentru studiile clinice, sursa cea mai utilizată de celule întrebuintate la repararea țesuturilor. Acest lucru se datorează faptului că măduva este ușor de obținut și nu necesită etape complexe de purificare.

Un alt avantaj este acela că ea conține o mare varietate de celule stem și celule progenitoare, posibil superioare, în raport cu alte surse, pentru un anumit tip de celule progenitoare. Datorită numeroaselor tipuri de celule, care pot fi folosite pentru terapia cu celule stem, deocamdată, nu este clar care dintre ele este cea mai promițătoare<sup>321</sup>. Într-o meta-analiză recentă pe 37 de studii clinice, terapia cu celule autologe s-a dovedit eficientă și a ameliorat indicii surogat pentru ischemie, simptomele și indicatorii importanți ai studiului (vindecarea ulcerului arterial și prevenirea amputației). Pacienții cu tromboangită obliterantă au resimțit un beneficiu mai mare de pe urma acestei terapii decât cei cu BAMI de cauză aterosclerotică. Studiul TAMARIS este cel mai mare studiu randomizat, placebo-controlat, cu terapia genică în ICM și a inclus >520 de pacienți din 30 de țări, diagnosticați cu ICM și având leziuni tegumentare, dar fără criterii de fezabilitate pentru revascularizarea standard. Acest studiu nu a evidențiat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între cele două grupuri în privința indicatorului primar de eficiență, care a fost compus din rata decesului sau din rata primei amputări majore la nivelul membrului tratat, indiferent care a survenit prima (37,0% vs. 33,2%,  $p = 0,48$ )<sup>332</sup>. În prezent, terapia angiogenică, cu gene sau cu celule stem este încă în curs de investigare și, prin urmare, este prea devreme pentru a formula recomandări ferme.

#### 4.5.4 Managementul claudicației intermitente

Managementul claudicației intermitente include controlul optim al factorilor de risc și are ca scop îmbunătățirea prognosticului vital (a se vedea Secțiunea 3.4) și simptomelor. Opțiunile terapeutice pentru ameliorarea simptomelor sunt non-invazive (în principal, terapia prin exercițiu fizic și terapia farmacologică) sau invazive (revascularizarea). Un algoritm pentru managementul claudicației intermitente este propus în **Figura 3**. Odată cu utilizarea tot mai frecventă a terapiei endovasculare în vederea îmbunătățirii distanței de mers, a apărut necesitatea teoretică de a o compara cu terapia prin exercițiu fizic supravegheat. Astfel, într-un studiu pe 51 de pacienți cu claudicație intermitentă, nu s-au observat diferențe semnificative în privința creșterii distanței de mers sau a îmbunătățirii calității vieții, după 2 ani de urmărire de la tratament<sup>323</sup>. Mai recent, un studiu randomizat, controlat, cu 151 de pacienți cu claudicație intermitentă, a confirmat absența diferențelor dintre cele două strategii terapeutice, sub aspectul ameliorării calității vieții, după 12 luni de la tratament. Cu toate acestea, studiul a indicat costuri mai mari în

grupul de pacienți tratați endovascular<sup>279</sup>. Beneficiul suplimentar adus de tratamentul endovascular, pe lângă antrenamentul fizic supravegheat, asociat cu terapia medicală optimă, a fost evaluat la pacienții cu claudicație intermitentă, formă ușoară spre moderată<sup>324</sup>. Deși în acest studiu nu s-au raportat diferențe în privința calității vieții, s-a observat creșterea distanței de mers în grupul tratat prin angioplastie cu 38% versus grupul control în cazul leziunilor femuropopliteale și cu 78% în cazul leziunilor aortoiliace, după 24 de luni de urmărire. Studiul Claudication: Exercise versus Endoluminal Revascularization – CLEVER (Claudicație: Exercițiu versus Revascularizare Endoluminală), aflat în desfășurare, va furniza date importante referitoare la perspectiva acestor opțiuni terapeutice pentru managementul pacienților cu claudicație intermitentă<sup>325</sup>.

#### 4.5.4.1 Tratamentul medical

Principalul obiectiv al tratamentului medical, la pacienții cu claudicație intermitentă, este de a reduce riscul morbidității și mortalității de natură cardiovasculară. Acest risc este prezent la toți pacienții cu BAMI, inclusiv la cei cu simptome ușoare, atipice sau chiar absente<sup>2,326</sup>. În consecință, managementul și controlul factorilor de risc sunt necesare la orice pacient cu BAMI, ca măsuri de prevenție secundare. Dintre acestea, renunțarea la fumat asigură cea mai evidentă creștere a distanței de mers, atunci când este combinată cu antrenamentul fizic regulat, în special când leziunile sunt localizate sub nivelul arterelor femurale.

Simptomele pot fi ameliorate prin antrenamentul fizic (de preferat, supravegheat) și prin terapia farmacologică. Testarea la mers pe covorul rulant trebuie efectuată periodic pentru a evalua obiectiv evoluția pacientului. Pacienții vor fi sfătuiți să țină un jurnal, pentru a-și putea urmări antrenamentul personal acasă și pentru a putea aprecia evoluția simptomelor și creșterea distanței de mers. Jurnalul poate ajuta pacientul să accepte sfatul medicului. În situația prezenței claudicației tipice, poate fi inițiat tratamentul medicamentos, cu scopul creșterii distanței de mers.

În cazul multor pacienți cu simptome ușoare spre moderate, aceste prime etape îi vor conduce la o ameliorare semnificativă a claudicației și la o îmbunătățire a calității vieții. În acest context, antrenamentul fizic (și, eventual, tratamentul medicamentos) trebuie să fie continuat, iar pacienții vor fi evaluați la intervale regulate. IGB trebuie măsurat periodic, deși o ameliorare funcțională notabilă poate să nu fie asociată cu variații semnificative ale IGB. Profilul factorilor de risc ai paci-

entului trebuie revizuit regulat, iar tratamentul trebuie adaptat corespunzător.

#### 4.5.4.2 Tratamentul intervențional

În cazurile severe, cu claudicație majoră, tratamentul medical asociat cu antrenamentul fizic supravegheat sunt deseori insuficiente pentru a ameliora simptomele. În această situație, se impune evaluarea imagistică menită a stabili exact localizarea și caracteristicile leziunilor. Aceasta va ajuta medicul hotărască dacă tratamentul intervențional este indicat și/sau posibil.

Dovezile, care susțin un beneficiu superior pe termen lung al revascularizării, comparativ cu antrenamentul fizic supravegheat asociat cu tratamentul medical optim, sunt neconcludente, în special la pacienții cu claudicație formă ușoară spre moderată<sup>324</sup>. Cu toate acestea, expansiunea tratamentului endovascular din ultima perioadă, determină mulți medici să considere mult mai liberale indicațiile pentru intervențiile percutane. Indicațiile revascularizării endovasculare depind, totodată, de nivelul de dizabilitate zilnică a pacientului, cauzată de claudicație, atunci când caracteristicile clinice și imagistice sugerează cu o probabilitate rezonabilă ameliorarea simptomatică după intervenție și când există un răspuns insuficient la terapia fizică sau farmacologică. Datorită probabilității reduse de ameliorare simptomatică prin antrenament fizic în cazul leziunilor aortoiliace, revascularizarea trebuie luată în calcul, fără a mai fi nevoie de un tratament inițial conservator. Tratamentul chirurgical este limitat cazurilor cu leziuni extensive, fără soluție endovasculară. Managementul pacienților cu claudicație intermitentă este rezumat în **Figura 3**.

Recomandări pentru pacienții cu claudicație intermitentă			
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
Este indicată terapia prin exercițiu fizic supravegheat.	I	A	255
Terapia prin exercițiu fizic nesupravegheat este indicată atunci când supravegherea nu este posibilă sau disponibilă.	I	C	-
Tratamentul medical poate fi luat în considerare la pacienții cu claudicație intermitentă și cu simptome care le afectează activitatea zilnică.	Iib	A	260-265, 269
Revascularizarea va fi luată în calcul la pacienții cu claudicație intermitentă și cu răspuns suboptimal la tratamentul conservator.	Ila	C	-
Revascularizarea (endovasculară sau chirurgicală) va fi luată în considerare ca primă opțiune de tratament la pacienții cu claudicație intermitentă severă și cu restricționarea drastică a activității fizice zilnice, cu leziunile responsabile localizate la nivelul aortei sau arterelor iliace, împreună cu controlul optim al factorilor de risc.	Ila	C	-
Nu este indicată terapia cu celule stem/genică.	III	C	-
<small>a Clasa de recomandare. b Nivelul de evidență. c Referințe.</small>			

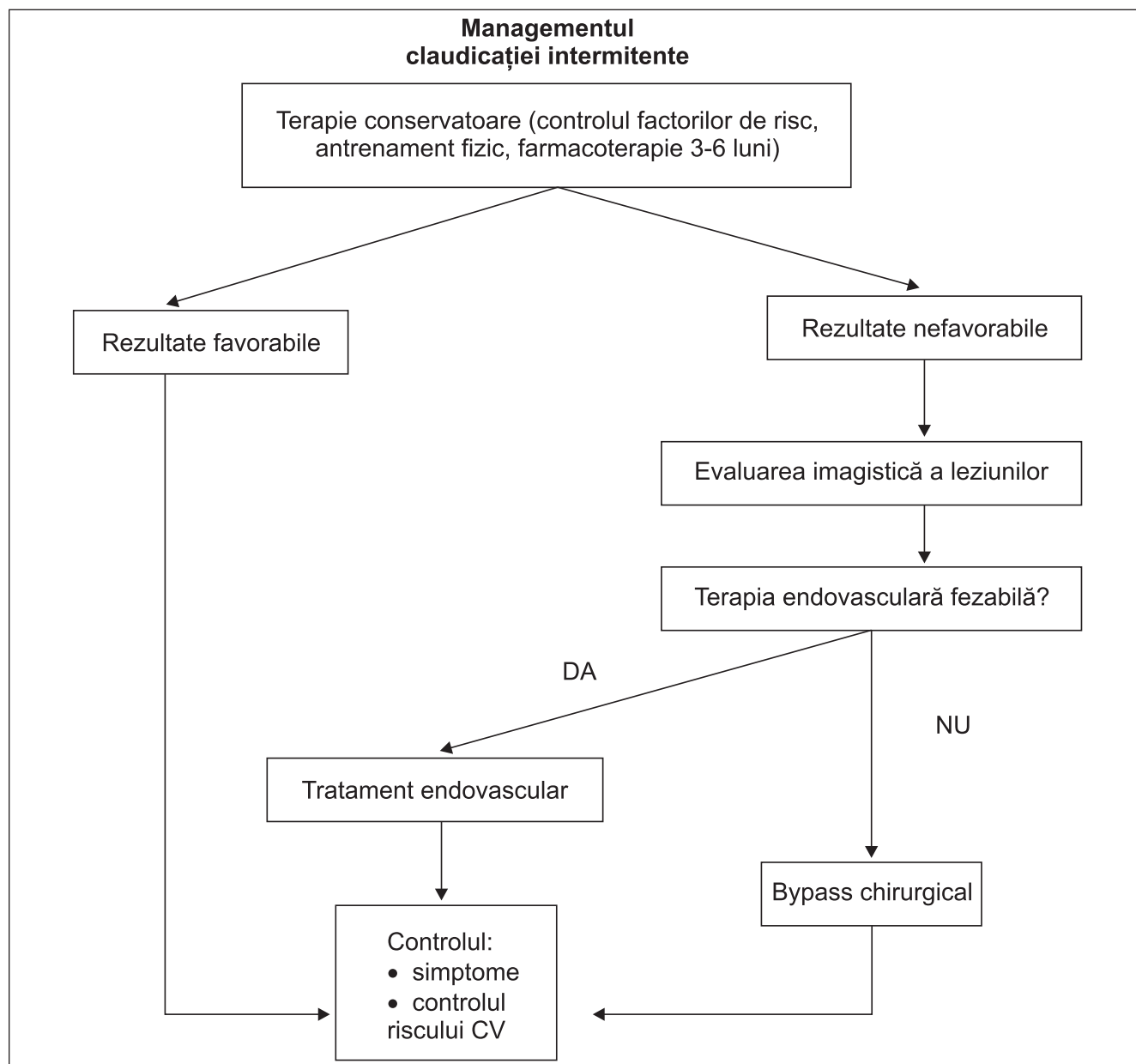


Figura 3. Algoritm pentru managementul claudicației intermitente.

\* Uneori, este aproape imposibil de diferențiat dacă un membru poate fi salvat sau nu. În caz că există această îndoială, în situația unei ischemii profunde avansate, orice tentativă de revascularizare chirurgicală sau endovasculară este justificată.

CV = cardiovascular.

#### 4.5.5 Ischemia critică de membru inferior (ICM)

##### 4.5.5.1 Definiție și prezentare clinică

ICM este cea mai severă formă de manifestare a BAMI, definită ca prezența durerii ischemice în repaus și a leziunilor ischemice sau gangrenei, care sunt atribuite pe criterii obiective, bolii arteriale ocluzive. Această afecțiune presupune o suferință cronică, care trebuie deosebită de ischemia acută de membru inferior (IAM) (a se vedea Secțiunea 4.5.6). O tensiune arterială măsurată la nivelul gleznei <50 mmHG este recomandată, de regulă, ca și criteriu de diagnostic, deoarece se întâl-

nește la majoritatea pacienților cu durere de repaus sau cu leziuni ischemice, care nu se ameliorează spontan, fără intervenția de revascularizare. Deoarece procesul de vindecare al leziunilor necesită o perfuzie suplimentară, peste nivelul necesar menținerii unui tegument intact, tensiunea arterială necesară procesului de vindecare, măsurată la nivelul gleznei și degetelor, trebuie să fie mai mare decât cea măsurată în cazul membrului cu durere ischemică de repaus. La pacienții cu leziuni ischemice sau gangrenă, ICM este sugerată de o tensiune la nivelul gleznei <70 mmHg. O tensiune <30

mmHg la nivelul halucelui va înlocui criteriul tensiunii determinate la nivelul gleznei, la pacienții cu mediocalcinoză arterială<sup>6</sup>. Investigarea microcirculației la nivelul membrului ischemic (exemplu: prin determinarea presiunii de oxigen transcutanate) este utilă, de asemenea, în unele cazuri, nu doar în vederea diagnosticării și a stabilirii unui prognostic, dar poate fi utilă și pentru determinarea nivelului de amputație (Tabelul 7).

Rata amputației primare variază între 5% și 20%, în special la pacienții neeligibili pentru revascularizare, care au deficite neurologice importante sau care nu se pot deplasa<sup>6,327</sup>. ICM este, de asemenea, un marker pentru afectarea aterosclerotică severă și difuză și se asociază cu un risc de infarct miocardic, AVC și deces de cauză vasculară de trei ori mai mare, în raport cu pacienții cu claudicație intermitentă<sup>6</sup>.

#### 4.5.5.2 Opțiunile terapeutice

Managementul complet al ICM presupune o îngrijire multidisciplinară a pacientului, care are ca scop controlul factorilor de risc ai aterosclerozei, asigurarea revascularizării membrului, pe cât posibil, optimizarea vindecării leziunilor, adaptarea încălțăminte, tratarea infecției și inițierea terapiei de reabilitare (Figura 4).

Piatra de temelie a managementului ICM este reconstrucția arterială și salvarea membrului<sup>328</sup>. Revascularizarea trebuie încercată fără întârziere la toți pacienții cu ICM, atunci când tehnica permite acest lucru. Screeningul sau evaluarea afectării coronariene sau cerebrovasculare nu trebuie să întârzie managementul pacienților cu ICM, în momentul în care starea lor clinică este stabilă. Terapia medicală inițială, ce va include cel puțin un agent antiplachetar și statină, trebuie inițiată<sup>329,330</sup>.

Toți pacienții cu ICM trebuie evaluați de un specialist în patologia vasculară, cât mai devreme în evoluția bolii, cu scopul de a planifica revascularizarea. Cea mai

importantă modificare în tratamentul ICM este reprezentată de tendința progresivă de a alege o procedură endovasculară, ca primă opțiune pentru revascularizare, inclusiv pentru arterele tibiale. Procedura endovasculară este mai puțin invazivă spre deosebire de bypass-ul chirurgical, care rămâne o opțiune de rezervă necesară atunci când tratamentul endovascular eșuează<sup>6</sup>. Principalele avantaje ale revascularizării endovasculare sunt: rata mică a complicațiilor, cuprinsă între 0,5% și 4,0%, rata înaltă a succesului procedural (chiar și pentru ocluziile lungi) care se apropie de 90% și un prognostic clinic acceptabil pe termen scurt. Studiul BASIL a demonstrat că rata supraviețuirii pacienților fără necesitatea unei amputații de membru este similară pentru tratamentul chirurgical și pentru angioplastia cu balon, până la cel puțin 2 ani după procedură<sup>302,331</sup>. Abordarea endovasculară, incluzând utilizarea largă a stenturilor pentru leziunile situate deasupra genunchiului, este justificată atât timp cât rata complicațiilor rămâne scăzută și nu este afectată zona care s-ar putea preta ca posibil loc de pornire pentru o anastomoză distală, în cazul unui potențial bypass secundar. La pacienții cu gangrenă extensivă a piciorului sau sepsis, o procedură chirurgicală deschisă ar putea furniza mai rapid fluxul sanguin necesar pentru salvarea membrului; totuși, în cazul unei astfel de intervenții<sup>332</sup>, trebuie să se ia în considerare rata mai mare a morbidității și riscul de infecție a grafului. Bypass-urile cu grafturi venoase foarte distale până la nivelul arterelor pedale sunt fezabile și se caracterizează printr-o rată excelentă a patenței lor, de 88% la 4 ani<sup>333,334</sup>.

Există mari discrepanțe între rezultatele raportate după reconstrucția arterială<sup>335</sup>, în principal, din cauza includerii necorespunzătoare a pacienților cu leziuni arteriale non-critice la membrele inferioare, în studiile concepute pentru pacienți cu ICM. Este important

Tabelul 7. Prezentarea unui pacient cu ICM

Evaluarea	Caracteristici	Prezentarea definitivă pentru ICM	Comentarii
Anamneza	Durata simptomelor și semnelor clinice de ICM	>2 săptămâni	Necesită analgezice tip morfină pentru a le controla.
Simptomele	Durerea de repaus	Deget, antepicior	În special, la ridicarea extremității (exemplu: în timpul somnului, noaptea). Durerea în gambă/crampele nu reprezintă manifestări clinice pentru ICM.
	Leziunile ischemice	Periungchiale, degete, călcâi, excrescențele osoase	
	Complicațiile infecțioase		Complicații secundare: inflamație și infecție.
	Probe-to-bone test		Testul pozitiv identifică osteomielița cu o înaltă sensibilitate și specificitate.
Parametrii hemodinamici	Tensiunea absolută la nivelul gleznei	<50 mmHg sau <70 mmHG	Plus durerea de repaus Plus leziuni ischemice
	Tensiunea absolută la nivelul halucelui	<30 mmHg	Se va măsura, atunci când există, mediocalcinoză (artere necomprimibile sau o tensiune la nivelul gleznei fals ridicată, cu IGB >1,40)
	Presiunea parțială transcutanată a oxigenului	<30 mmHg	Ajută la estimarea procesului de vindecare, are variabilitate considerabilă.

de menționat că există un grup de pacienți cu risc mai scăzut, care include pacienții cu durere de tip ischemic de repaus și un grup cu risc mai înalt, care include pacienții cu ischemie evidentă a membrului inferior și cu pierderi tisulare majore. S-a arătat că, sub tratament conservator, 73% din pacienții cu risc scăzut au suferit amputația membrului sau au decedat, în timp ce 95% din pacienții cu risc înalt au suferit amputația membrului până la un an. Spre deosebire de aceștia, numai 25% din pacienții cu risc înalt, care au fost supuși unei intervenții de reconstrucție, au necesitat o amputație majoră a membrului<sup>336</sup>. Indicatorul primar de eficacitate a tratamentului de reconstrucție vasculară este patența grafturilor și, respectiv, salvarea membrului, în timp ce beneficiul principal de care se bucură pacientul este reprezentat de păstrarea capacității de deplasare și a independenței. În pofida unor rate acceptabile pentru patență și, respectiv, pentru salvarea membrului afectat, reintervențiile în primele 3 luni și reinternările în primele 6 luni survin la peste jumătate dintre pacienți. Predictorii independenți pentru eșecul intervenției includ alterarea capacității de deplasare în momentul prezentării (HR 6,44), prezența bolii arteriale cu localizare infrainghinală (HR 3,93), coexistența bolii renale în stadiu terminal (HR 2,48) și prezența gangrenei (OR 2,40)<sup>337</sup>.

Recomandări pentru managementul ischemiei critice de membru inferior			
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
Revascularizarea este indicată pentru salvarea membrului, oricând este posibilă din punct de vedere tehnic.	I	A	302, 331, 336
Terapia endovasculară poate fi considerată ca primă opțiune de tratament, dacă este posibilă din punct de vedere tehnic.	IIb	B	302, 331
Dacă revascularizarea nu se poate realiza, se poate lua în considerare tratamentul cu prostanoidi.	IIb	B	338, 339

a Clasa de recomandare.  
b Nivelul de evidență.  
c Referințe.

Pentru pacienții cu ICM neeligibili pentru revascularizare, singurul tratament disponibil, cu câteva rezultate pozitive în studiile randomizate, este reprezentat de prostanoidi<sup>338,339</sup>. Totuși, datorită unor rezultate divergente în unele studii, nu există dovezi concludente asupra eficacității lor<sup>340</sup>. Rezultatele care susțin siguranța și eficiența diferitelor forme de angiogeneză terapeu-

tică (genică sau cu celule stem) sunt promițătoare, dar sunt necesare date mai convingătoare din studii clinice randomizate. Beneficiile stimulării măduvei spinării sunt încă în dezbatere, dar un studiu de recenzie din baza Cochrane, publicat în 2005, sugerează o oarecare eficacitate<sup>341</sup>.

Managementul pacienților cu ICM este rezumat în **Figura 4**.

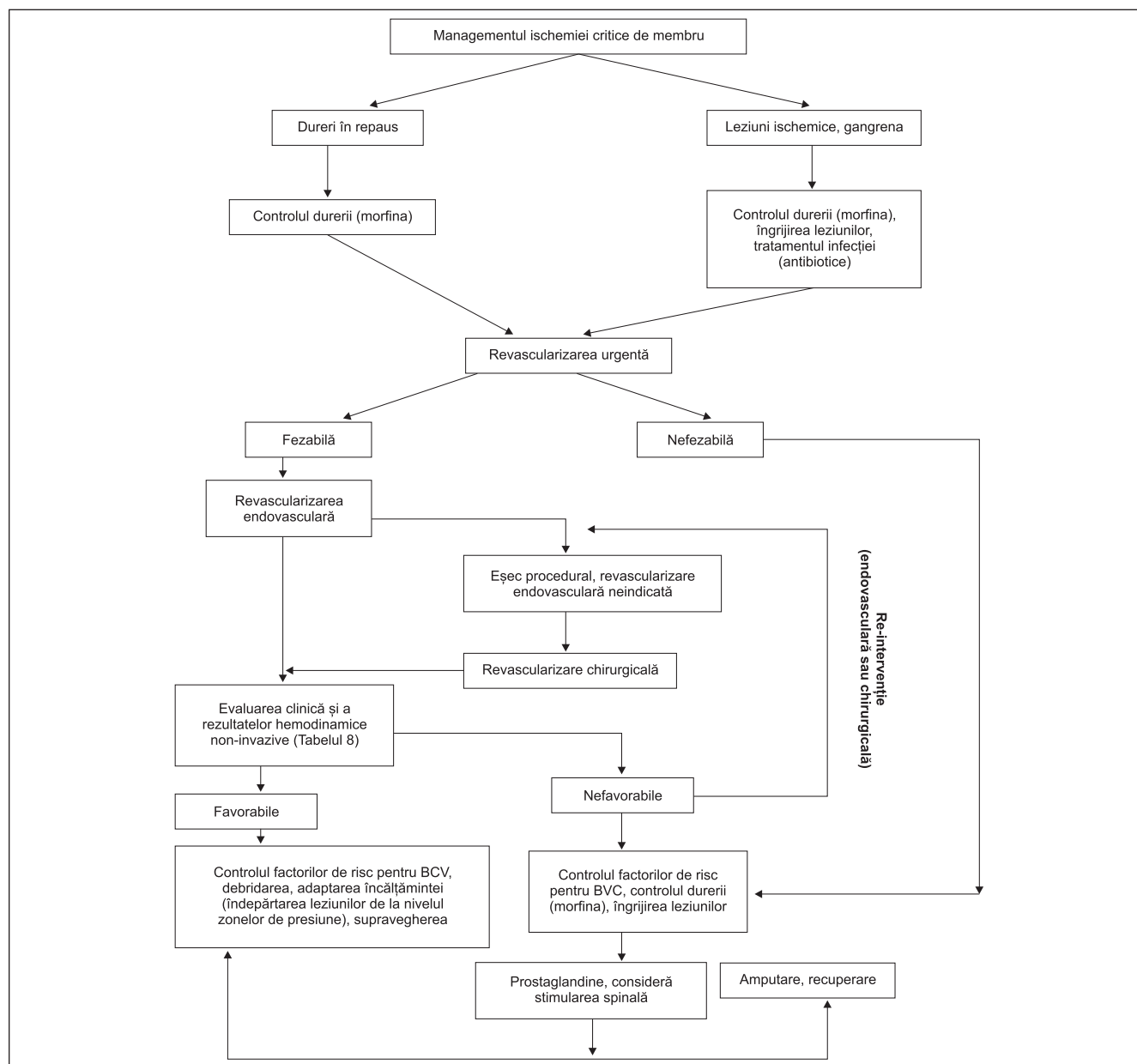
#### 4.5.6 Ischemia acută de membru inferior (IAM)

IAM este cauzată de oprirea bruscă a perfuziei arteriale la nivelul unei extremități. Cauze trombotice sau embolice pot fi implicate. Cauzele potențiale pentru IAM sunt: progresia bolii arteriale, embolismul cu sursă cardiacă, disecția de aortă sau embolizările de la nivelul peretelui aortei, tromboza graftului, tromboza unui anevrism popliteal, sindromul de compresie arterială locală sau prin chist, traumatismul local, flegmatia cerulea, ergotismul (otrăvirea prin consumul de seacă contaminată cu ciuperca ergot), statusul de hipercoagulabilitate și complicațiile iatrogene asociate cu caterismul cardiac, procedurile endovasculare, utilizarea balonului de contrapulsăție intra-aortică, circulația extra-corporeală asistată, precum și utilizarea dispozitivelor de închidere arterială. Viabilitatea membrului este în pericol în aceste situații, în majoritatea cazurilor. Sunt necesare măsuri rapide și adecvate pentru managementul unei astfel de situații, cu scopul salvării extremității.

De îndată ce diagnosticul clinic este stabilit, trebuie început tratamentul cu heparină nefracționată<sup>6,342</sup>. Tratamentul analgezic este deseori necesar. Gradul urgenței și alegerea strategiei terapeutice vor depinde de amploarea manifestărilor clinice, în principal de prezența deficitelor neurologice și de etiologia trombotică sau embolică. Categoriile clinice sunt prezentate în **Tabloul 8**.

O afectare ireversibilă a membrului sau care nu poate fi tratată, poate necesita amputația membrului, înainte ca starea clinică a pacientului să se deterioreze, deși de regulă se încearcă toate metodele posibile pentru a salva extremitatea sau, cel puțin, pentru a limita nivelul amputării. Prezența viabilității la nivelul membrului afectat mandatează evaluarea imagistică de urgență, precum și stabilirea co-morbidităților majore. La paci-

Tabloul 8. Categoriile clinice ale ischemiei acute de membru inferior				
Grad	Categorie	Pierderea sensibilității	Deficit motor	Prognostic
I	Viabil	Absență	Absent	Absența pericolului imediat.
II A	Pericol marginal	Absență sau minimă (degetele)	Absent	Poate fi salvat, dacă este prompt tratat.
II B	Pericol iminent	Mai mult decât degetele	Ușor/moderat	Poate fi salvat, dacă este prompt revascularizat.
III	Ireversibil	Profundă, anestezie	Profund, paralizie (rigiditate)	Pierderi tisulare majore; Amputație; Lezarea permanentă a nervilor este inevitabilă.



**Figura 4.** Managementul ischemiei critice de membru inferior.  
BCV = boli cardiovasculare.

enții cu disfuncție renală severă, o evaluare amănunțită prin DUS poate înlocui angiografia. În unele cazuri, cu IAM cauzată de un embolism evident cu sursă cardiacă, în artere potențial normale, se poate trata prin embolectomie chirurgicală, fără o evaluare angiografică anterioară. În afara acestor situații, angiografia poate fi efectuată fără o evaluare ecografică vasculară anterioară, datorită gradului de urgență al situației și cu scopul de a evita întârzierea tratamentului specific.

Se pot practica diferite metode de revascularizare (Figura 5). Opțiunile pentru revascularizarea rapidă a membrului includ: tromboliza intra-arterială pe cateter, extracția mecanică a trombusului pe cale percutană

sau tromboaspirația (cu sau fără tratament trombolitic) și trombectomia chirurgicală, bypass-ul și/sau repararea arterială. Strategia de tratament aleasă va depinde de tipul ocluziei (trombus sau embolism), precum și de localizarea, durata ischemiei, co-morbiditățile, tipul conductului (arterial sau graft) și, respectiv, de riscurile și prognosticul, specifice fiecărei strategii de tratament. Datorită riscului mai mic de morbiditate și mortalitate, comparativ cu tratamentul chirurgical clasic, tratamentul endovascular reprezintă prima opțiune terapeutică, în special la pacienții cu co-morbidități severe, dacă gradul severității ischemiei permite revascularizarea și dacă există în așteptare, o echipă locală de intervenții-

oniști, gata să intervină în caz de urgență. Rezultatele cele mai bune ale tratamentului se obțin când durata ischemiei acute de membru este <14 zile<sup>6</sup>. Tromboliza intra-arterială este procedura clasică endovasculară care permite îndepărtarea trombusului. În prezent, sunt disponibile diverse tehnici și diferiți agenți trombolitici. Administrarea tromboliticului direct în trombus este mult mai eficientă decât infuzia pe cateter non-selectivă. Au fost dezvoltate diferite dispozitive, menite să extragă mecanic cheagul din arteră, care se folosesc, de regulă, singure sau în combinație cu tromboliza și au avantajul principal că scad timpul necesar până la obținerea reperfuziei. Conceptul modern de a combina tromboliza intra-arterială cu extracția cheagului pe cateter se asociază cu o rată de amputație a extremității <10% la 6 luni<sup>6</sup>. Tromboliza sistemică nu are niciun rol în tratamentul pacienților cu IAM.

Recomandări pentru ischemia acută de membru inferior			
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
Revascularizarea de urgență este indicată la pacienții cu IAM și cu amenințarea viabilității membrului (stadiul II).	I	A	6, 342
În situația în care se poate aplica tratamentul endovascular în urgență, se recomandă tromboliza pe cateter asociată cu extracția mecanică a trombusului, cu scopul de a scădea timpul până la reperfuzie.	I	B	6, 304
Tratamentul chirurgical este indicat la pacienții cu IAM, cu deficit motor instalat sau cu deficit senzorial sever (stadiul IIB).	I	B	304
La toți pacienții cu IAM, tratamentul cu heparină trebuie început cât mai curând posibil.	I	C	-
Tratamentul endovascular trebuie considerat la toți pacienții cu IAM cu debut al simptomelor <14 zile și fără deficit motor instalat (stadiul IIA).	Ila	A	6, 304
a Clasa de recomandare. b Nivelul de evidență. c Referințe. IAM = ischemia acută de membru inferior			

Pe baza rezultatelor unor studii mai vechi<sup>343-345</sup>, se poate afirma că nu există o superioritate evidentă a tratamentului trombolitic vs. cel chirurgical, în privința ratei mortalității la 30 zile sau a salvării membrului ischemiat. Tratamentul trombolitic oferă rezultate mai bune atunci când este administrat în primele 14 zile de la debutul simptomelor. Dispozitivele pentru trombectomie au fost propuse pentru tratamentul IAM, dar beneficiile nu sunt bine documentate. După îndepărtarea trombusului, leziunile arteriale preexistente ar trebui tratate prin metode endovasculare sau prin tratament chirurgical clasic. În funcție de severitatea manifestărilor clinice și de disponibilitatea unui centru de urgență, revascularizarea chirurgicală va fi preferată atunci când membrul ischemic este în pericol maxim, iar încercarea unui tratament de tip endovascular ar întârzia revascularizarea. Fasciotomia în patru compartimente, la nive-

lul extremității inferioare, este efectuată în unele cazuri pentru a preveni sindromul de compartiment post-reperfuzie, după revascularizarea chirurgicală, în special în situația unei ischemii de tip IIB sau III. Există situații de IAM cu membru viabil, când revascularizarea chirurgicală sau endovasculară poate să nu fie posibilă, în special în situația absenței arterelor în distalitate, chiar și după tromboliza primară in situ; singura opțiune terapeutică în acest caz, este să se asigure stabilizarea statusului ischemic prin tratament medicamentos (anticoagulante, prostanoizi).

## 4.6 Boala arterială cu localizări multiple

### 4.6.1 Definiție

Boala arterială cu localizări multiple este definită ca prezența simultană a leziunilor aterosclerotice cu semnificație clinică, în cel puțin două teritorii vasculare majore. Deși pacienții cu boală arterială cu localizări multiple sunt întâlniți frecvent în practica clinică, nu a fost proiectat niciun studiu clinic randomizat, care să compare diferitele strategii de tratament, iar datele disponibile provin numai din analiza unor subgrupuri sau a unor serii de pacienți consecutivi.

Ghidul recent de revascularizare miocardică, elaborat de ESC și Asociația Europeană pentru Chirurgia Cardio-Toracică, oferă pentru prima dată, recomandări specifice pentru managementul pacienților cu boală coronariană asociată cu boala arterelor carotide, boala arterelor renale sau BAM<sup>346</sup>.

Pentru managementul unui pacient cu boală arterială cu localizări multiple, medicul trebuie să-și concentreze atenția nu doar asupra identificării localizărilor leziunilor și pe dificultățile tehnice inerente, referitoare la opțiunile de tratament specific, dar deopotrivă și pe statusul clinic global al pacientului, luând în considerare prezența factorilor de risc cardiovasculari și a co-morbidităților. În consecință, strategia de tratament trebuie aleasă în mod individualizat, bazată mai mult pe aspectele clinice decât pe cele tehnice. În aceste situații, este necesară abordarea într-o echipă multidisciplinară.

Ghidul actual analizează impactul bolii arteriale cu localizări multiple asupra prognosticului, dar, în același timp, face recomandări pentru screeningul și managementul acestei patologii, luând în considerare combinațiile cele mai relevante pentru practica clinică.

### 4.6.2 Impactul bolii arteriale cu localizări multiple asupra prognosticului

La un pacient cu boală arterială aterosclerotică cu o localizare dată, coexistența unei determinări ateroscle-

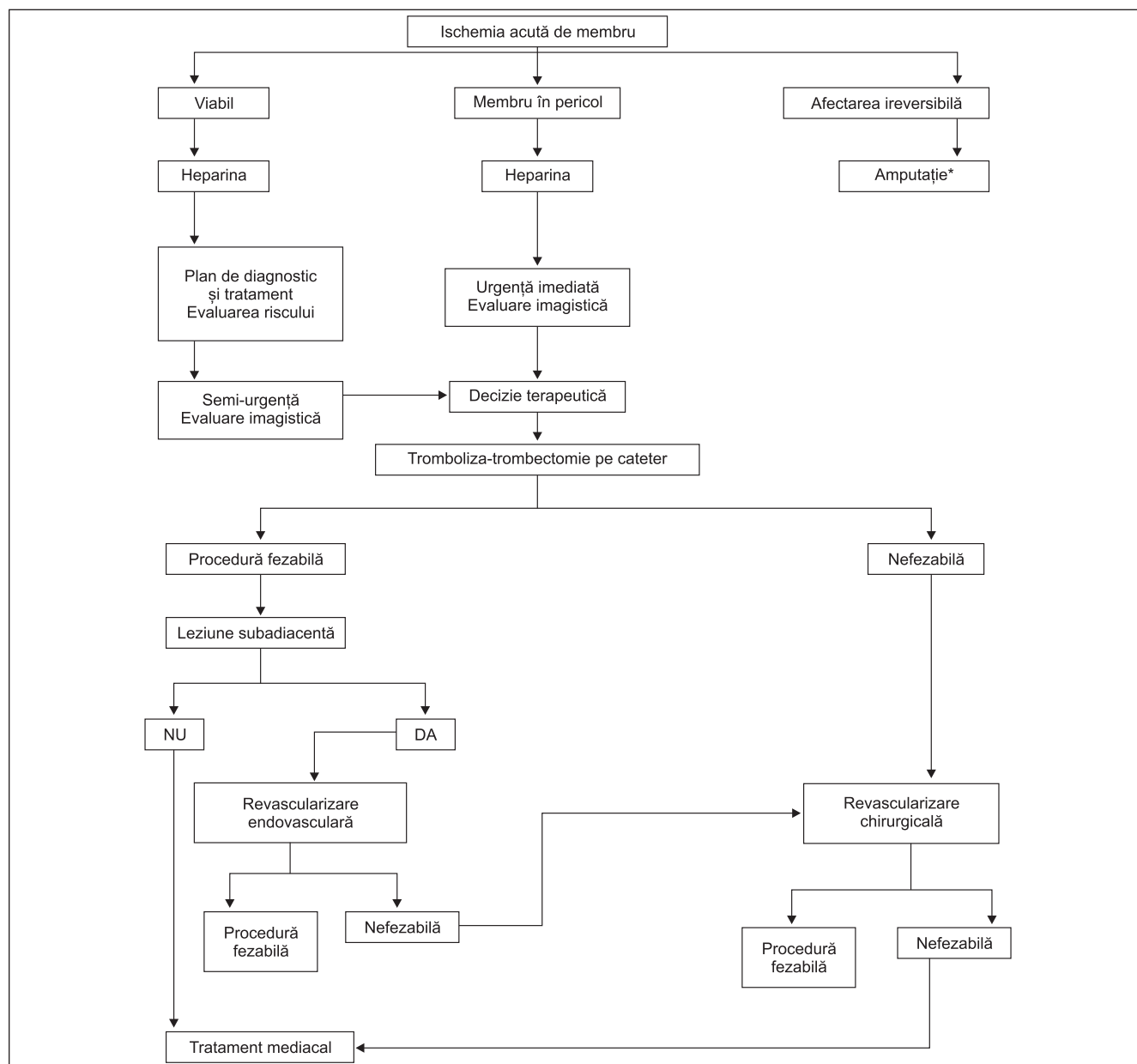


Figura 5. Algoritm de decizie în ischemia acută de membru inferior.

rotice într-un alt teritoriu vascular, va crește riscul de recurență a simptomelor și de complicații pentru prima localizare manifestă a bolii aterosclerotice. Practic, dintre cei 828 de pacienți înrolați în studiul Framingham, care au avut un infarct miocardic, cei cu istoric de AVC sau cu BAMI simptomatică coexistentă, au avut un risc de două ori mai mare pentru recurența infarctului miocardic<sup>347</sup>. Registrul REACH a înrolat 68236 de pacienți cu boală arterială aterosclerotică documentată (BAC, BAMI, boală cerebrovasculară; n = 55814) sau cu ≥3 factori de risc pentru aterotromboză (n = 12422)<sup>348</sup>. Incidența cumulată pentru decesul de cauză cardiovasculară, infarct miocardic, AVC sau spitalizările pentru un alt eveniment de cauză aterotrombotică a crescut

proporțional cu numărul determinărilor aterosclerotice simptomatice, de la 5,3% pentru pacienții care prezentau doar factori de risc, la 12,6%, 21,1% și, respectiv, 26,3% pentru pacienții cu una, două sau, respectiv, trei determinări simptomatice (p <0,001), după un an de urmărire<sup>1</sup>. După 3 ani, ratele cumulate pentru infarct miocardic/AVC/deces de cauză vasculară/reinternări au fost de 25,5% pentru pacienții cu o determinare aterosclerotică simptomatică vs. 40,5% pentru pacienții cu boală arterială simptomatică cu localizări multiple (p <0,001)<sup>348</sup>. Într-un studiu observațional pe 7783 de pacienți ambulatori cu istoric de un eveniment aterotrombotic, rata recurenței la un an a primului eveniment a fost aproape dublă pentru pacienții cu determi-



nări arteriale multiple vs. pacienții cu o localizare unică a bolii<sup>349</sup>.

### 4.6.3 Screeningul și managementul bolii arteriale cu localizări multiple

#### 4.6.3.1 Boala arterială periferică coexistentă la pacienții cu boală coronariană

Screeningul și managementul bolii arterelor carotide, renale și BAMİ la pacienții diagnosticați cu BAC sunt detaliate în continuare.

##### 4.6.3.1.1 Boala arterelor carotide la pacienții care se prezintă cu boală coronariană manifestă

###### 4.6.3.1.1.1 Stenoza de arteră carotidă la pacienții care nu sunt programați pentru bypass coronarian

La pacienții cu BAC, prevalența stenozei carotidiene severe crește odată cu severitatea BAC și este un predictor recunoscut pentru un prognostic cardiovascular mai sever. Mai mult, prezența unei morfologii complexe a plăcilor carotidiene, cum ar fi aspectul ecoluent, se asociază cu prezența plăcilor coronariene heterogene și cu BAC instabilă. Într-un review general, care a inclus studii de cohortă, cu pacienți coronarieni consecutivi, înrolați fără criterii de excludere<sup>350</sup>, s-au raportat rate medii pentru prevalențele stenozei carotidiene cu severitate de >50%, >60%, >70% și >80% de 14,5%, 8,7%, 5,0% și, respectiv, 4,5%. Astfel, deși asocierea dintre stenozele carotidiene și BAC este evidentă, prevalența stenozei carotidiene semnificative este relativ mică în întregul lot analizat. Prin urmare, screeningul sistematic prin duplex carotidian are o valoare limitată.

###### 4.6.3.1.1.2 Stenoza de arteră carotidă la pacienții programați pentru bypass coronarian

Problema revascularizării carotidiene profilactice la pacienții, care necesită o intervenție de revascularizare prin bypass coronarian (CABG) și care au de asemenea o stenoză carotidiană severă, s-a ridicat datorită riscului mai mare de AVC raportat la această categorie de pacienți (**Tabelul 9**).

Categoria de pacienți	Riscul de AVC (%)
Fără stenoză carotidiană	1,4-3,8
Stenoză unilaterală de carotidă >50%	3,0
Stenoză bilaterală de carotidă >50%	5,0
Ocluzie de carotidă	7,0
Istoric de AVC sau AIT	8,5

CABG = revascularizare prin bypass aorto-coronarian; AIT = accident ischemic tranzitor; AVC = accident vascular cerebral. Modificat după Blacker et al.<sup>351</sup>.

##### 4.6.3.1.1.2.1 Screeningul stenozei de artere carotide la pacienții care vor efectua CABG

Prevalența stenozei de arteră carotidă la pacienții care vor efectua o intervenție tip CABG variază în literatură, din cauza particularităților pacienților, selecției lor inadecvate, criteriilor de diagnostic la DUS și severității stenozei. Câteva studii au încercat să identifice factorii clinici de risc pentru prezența stenozei severe de arteră carotidă la pacienții programați pentru o intervenție de CABG<sup>352</sup>. Cei mai frecvenți factori au fost vârsta avansată, istoricul de boală cerebrovasculară sau coexistența BAMİ. Alți factori de risc, raportați mai frecvent, sunt sexul feminin, boala multicoronariană și fumatul. Recomandările ghidului ESC/EACTS de revascularizare miocardică au luat în considerare acești factori<sup>346</sup>. Criteriile pentru screeningul bolii de artere carotide, la pacienții programați pentru CABG, diferă puțin de recomandările fundamentate pe părerea experților din ghidul amintit, păreri bazate pe datele unui studiu care a analizat eficacitatea unui scor clinic, cu scopul de a propune evaluarea arterelor carotide prin DUS, la această categorie de pacienți<sup>352</sup>. Autorii au identificat patru factori de risc independenți pentru stenoza de arteră carotidă la pacienții candidați pentru CABG: vârsta >70 ani, suflurile carotidiene, istoricul de boală cerebrovasculară și prezența BAMİ clinică sau subclinică. Într-o analiză prospectivă s-a arătat că efectuarea DUS carotidian doar la pacienții cu cel puțin unul dintre acești factori de risc a permis detectarea unui procentaj de 100% din pacienți cu stenoze carotidiene de >70% și a scăzut cu 40% numărul evaluărilor inutile. Totuși, această abordare necesită validare într-un studiu multicentric.

Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
Evaluarea prin DUS a arterelor carotide la pacienții programați pentru CABG este recomandată la cei cu istoric de boli cerebrovasculare, cu sufluri pe carotide, vârsta ≥70 ani, boală coronariană multivasculară sau cu BAMİ	I	B	352
Screeningul pentru stenoze de artere carotide nu este indicat la pacienții cu boală coronariană instabilă, care necesită CABG imediat și nu au istoric recent de AVC/AIT.	III	B	352

a Clasa de recomandare.  
b Nivelul de evidență.  
c Referințe.  
AIT = accident ischemic tranzitor; AVC = accident vascular cerebral; BAMİ = boala arterelor membrelor inferioare; BAC = boala arterelor coronare; CABG = revascularizare prin bypass aorto-coronarian; DUS = ultrasonografie duplex arterială.

##### 4.6.3.1.1.2.2 Managementul bolii arterelor carotide la pacienții tratați prin CABG

Deocamdată, nu este clar dacă beneficiile așteptate de la CEA la pacienții cu stenoze asimptomatice de ar-

tere carotide sunt similare și la pacienții cu BAC concomitentă, iar această problemă nu a fost evaluată în niciun studiu specific, randomizat pe pacienți coronarieni cu stenoze carotidiene concomitente, asimptomatice. Studiul Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study-ACAS<sup>53</sup> (Studiul Aterosclerozei Carotidiene Asimptomatice) nu a evidențiat nicio corelație între prognosticul perioperator după CEA și istoricul de infarct miocardic. O analiză pe subgrupuri a studiului ACST<sup>54</sup> a arătat un beneficiu pe termen lung, după intervenția chirurgicală pe carotide, în subgrupul celor 830 de pacienți coronarieni, similar cu cel observat în lotul global. Cu toate acestea, etiologia unui AVC după intervenția de CABG este multifactorială. S-a observat că la pacienții cu stenoze carotidiene care efectuează CABG, fără intervenții pe arterele carotide, numai 40% dintre AVC postoperatorii sunt ipsilaterale leziunilor carotidiene. În plus, numai un sfert din AVC care survin la pacienții cu intervenție chirurgicală combinată pe carotide și coronare sunt exclusiv ipsilaterale cu stenoza de arteră carotidă<sup>353</sup>. De fapt, singura cauză mai frecventă pentru AVC post-CABG este embolizarea cu fragmente aterotrombotice de la nivelul arcului aortic, în timp ce fibrilația atrială, stările de debit cardiac scăzut și de hipercoagulabilitate, cauzate de leziunile tisulare, contribuie și ele la riscul de apariție a unui AVC. Prin urmare, prezența unei stenoze de arteră carotidă apare mai degrabă ca un marker pentru riscul înalt de AVC după CABG, decât ca un factor causal. Doar pacienții care prezintă boală simptomatică de artere carotide și cei cu stenoze asimptomatice bilaterale de artere carotide sau cu ocluzie carotidiană unilaterală

dunt predispuși unui risc mai înalt de AVC în timpul intervenției chirurgicale pe cord, comparativ cu pacienții fără stenoze de artere carotide<sup>351,354</sup>.

Date fiind cauzele multiple care pot contribui la apariția unui AVC în timpul CABG, revascularizarea carotidiană profilactică înainte de CABG constituie doar o soluție parțială de reducere a riscului de AVC, cu prețul unui risc adițional cauzat de revascularizarea carotidiană însăși, incluzând riscul de infarct miocardic, dacă se va lua în considerare efectuarea intervenției chirurgicale pe carotide înaintea celei de revascularizare coronariană, la pacienți care se prezintă deseori cu o formă severă de BAC. Indiferent dacă pacientul va efectua revascularizarea carotidiană profilactică, riscul de AVC la acest tip de pacienți este în ansamblu mai mare decât cel al pacienților fără BAC asociată. Rata la 30 de zile pentru AVC/deces după intervenția combinată (simultană sau pe etape) CABG + CEA<sup>353,355-363</sup> sau CABG + CAS<sup>363-368</sup> este >9% în majoritatea raportărilor (cuprinsă între 4,0% și 19,2%). Pe de altă parte, un studiu recent a arătat că rata la 5 ani pentru deces/AVC sau infarct miocardic după CABG izolată la pacienți cu stenoza carotidiană >70% asimptomatică, considerați cu risc scăzut a fost de 8%<sup>369</sup>. În consecință, în absența unor dovezi clare care să ateste beneficiul CEA sau CAS la pacienții programați pentru CABG, toți pacienții vor fi analizați individualizat, de o echipă multidisciplinară, care va include și un neurolog. Pe baza rezultatelor din studiile cu pacienți cu boală simptomatică de artere carotide, este rațional să se propună revascularizarea carotidiană (a se vedea Secțiunea 4.1.1.3.2) la pacienții programați pentru CABG non-urgentă, atunci când

**Tabelul 10. Meta-analiza cu rezultatele cumulate ale strategiilor de revascularizare, la pacienți cu indicație pentru CABG și revascularizare carotidiană concomitentă**

Strategia	Mortalitatea intra-operatorie (%)	Deces ± orice AVC/AIT (%)	Deces ± orice AVC/AIT ± IM (%)
<b>CEA + CABG sincrone</b>			
CEA pre-bypass (n = 5386)	4,5 (3,9-5,2)	8,2 (7,1-9,3)	11,5 (10,1-13,1)
CEA efectuat odată cu bypass-ul (n = 844)	4,7 (3,1-6,4)	8,1 (5,8-10,3)	9,5 (5,9-13,1)
CEA + CABG off-pump (n = 324)	1,5 (0,3-2,8)	2,2 (0,7-3,7)	3,6 (1,6-5,5)
<b>CEA- CABG secvențiale</b>			
CEA apoi CABG (n = 917)	3,9 (1,1-6,7)	6,1 (2,9-9,3)	10,2 (7,4-13,1)
CABG apoi CEA (n = 302)	2,0 (0,0-6,1)	7,3 (1,7-12,9)	5,0 (0,0-10,6)
<b>CAS – CABG secvențiale</b>			
CAS + CABG secvențiale (n = 760)	5,5 (3,4-7,6)	9,1 (6,2-12,0)	9,4 (7,0-11,8)

CABG = revascularizare prin bypass aorto-coronarian; CAS = stentarea arterei carotide; CEA = endarterectomie carotidiană; IM = infarct miocardic; AIT = accident ischemic tranzitor; AVC = accident vascular cerebral; Două alte meta-analize recente referitoare la CAS + CABG<sup>371,372</sup> au furnizat rezultate similare. Adaptat după Naylor et al.<sup>370</sup>.

există un istoric recent (<6 luni) de AVC/AIT și stenoze carotidiene simptomatice, deși acele studii nu au analizat problemele specifice pacienților care efectuează CABG.

Rezolvarea stenozelor asimptomatice de artere carotide trebuie amânată în situația unor evenimente coronariene acute, din cauza riscului mai mare de coexistență a unor plăci instabile la nivelul arterelor carotide concomitent cu BAC instabilă, cu un risc înalt consecutiv de AVC perioperator, în cazul unei intervenții pe artera carotidă<sup>350</sup>. Pacienții selecționați, cu stenoze severe, asimptomatice de artere carotide, în special cei cu stenoze bilaterale, pot avea un beneficiu de pe urma revascularizării carotidiene profilactice. Evaluarea preoperatorie a acestor pacienți trebuie să includă un examen neurologic detaliat, o anamneză amănunțită pentru identificarea simptomelor unui posibil AIT nedagnosticat și o evaluare imagistică cerebrală prin CT sau RM, cu scopul identificării unor infarctes silențioase ipsilaterale.

#### *Alegerea metodei de revascularizare carotidiană la pacienții programați pentru CABG*

Timaran et al. au comparat prognosticul intra-spitalicesc al pacienților care au efectuat CAS înainte de CABG, cu cel al pacienților care au fost tratați prin CEA combinată cu CABG, între anii 2000 și 2004<sup>363</sup>. Pe parcursul celor 5 ani, s-au efectuat 27084 de revascularizări carotidiene concomitente cu CABG. Dintre acestea, 96,7% au fost intervenții CEA-CABG, în timp ce numai 3,3% (887 de pacienți) au reprezentat intervenții de CAS-CABG. Pacienții revascularizați prin CAS-CABG au avut un risc mult semnificativ mai mic de AVC postoperatoriu (2,4% vs. 3,9%;  $p < 0,001$ ) și au prezentat rate ceva mai mici ale indicatorului combinat AVC și deces (6,9% vs. 8,6%;  $p = 0,1$ ) comparativ cu pacienții revascularizați prin CEA-CABG, cu toate că ratele mortalității intra-spitalicești au fost similare (5,2% vs. 5,4%). După stratificarea pe categorii de risc, s-a observat că pacienții supuși intervențiilor CEA-CABG au avut un risc cu 65% mai mare pentru AVC postoperatoriu comparativ cu pacienții revascularizați prin CAS-CABG (OR 1,65, 95% CI 1,1-2,6;  $p = 0,02$ ). Totuși, nu au existat diferențe între grupuri în privința riscului combinat pentru AVC și deces (OR 1,26, 95% CI 0,9-1,6;  $p =$  nesemnificativ).

Cea mai recentă meta-analiză referitoare la managementul bolii de artere coronare și artere carotide concomitente a fost publicată de Naylor et al., în 2009<sup>370</sup>. Rezultatele diferitelor strategii (momentul și modalitatea revascularizării) sunt prezentate în **Tabelul 10**. Tre-

buie menționat, însă, că aceste rezultate nu sunt stratificate în funcție de gravitatea simptomelor coronariene sau neurologice, și nici în funcție de severitatea bolii de artere coronare și carotide.

O evaluare generală a acestor rezultate indică faptul că nu există un beneficiu major al unei strategii față de cealaltă, deși unele rezultate necesită studii suplimentare pentru a spori valoarea lor statistică. Interesant este că prezența stenozelor carotidiene poate determina reconsiderarea tehnicii de revascularizare coronariană chirurgicală. Într-adevăr, coexistența bolii severe carotidiene la pacienții cu BAC, indică prezența aterosclerozei difuze, cu risc înalt pentru prezența leziunilor atero-trombotice la nivelul arcului aortic, care este un factor de risc cunoscut pentru AVC. Evitarea clampării aortei în timpul intervenției chirurgicale off-pump poate explica rata mai mică de AVC perioperator, atunci când intervenția se combină cu CEA, deși numărul de pacienți revascularizați prin această strategie este prea mic ( $n = 324$ ) pentru a putea formula concluzii ferme. În mod similar, riscul mai mare de lezare a arcului aortic, un factor de risc redutabil pentru AVC, în timpul cateterizării arterelor carotide, poate explica de ce – deși aparent mai puțin invazivă – CAS nu conferă rezultate superioare CEA în această situație. Așa cum era de așteptat, abordarea stadializată, conferă protecție miocardică și neurologică, care va depinde de ordinea efectuării celor două intervenții. Acesta este probabil aspectul cel mai important, atunci când se consideră o abordare stadializată și obligă mai întâi la evaluarea adecvată a riscului neurologic și miocardic, bazată pe prezentarea clinică a pacientului și pe gradul severității bolii carotidiene și BAC.

Trebuie menționat că în ambele studii SAPPHERE și CREST care au comparat CEA vs. CAS, rata infarctului miocardic la 30 de zile după revascularizarea carotidiană a fost semnificativ mai mică după CAS<sup>79,98</sup>. Mai mult, într-o meta-analiză recentă, care a evaluat 2973 de pacienți înrolați în studii care au comparat CAS vs. CEA, Wiesmann et al. au raportat o rată a infarctului miocardic de 2,3% după CEA vs. 0,9% după CAS ( $p = 0,03$ ; OR 0,37)<sup>373</sup>. Totuși, deși CAS este asociată cu un risc mai mic de infarct miocardic periprocedural comparativ cu CEA, rezultatele globale care includ și rata decesului și a AVC, prezentate în **Tabelul 10**, nu favorizează, în mod evident, niciuna dintre cele două strategii de revascularizare. Dacă CAS este efectuată înainte de CABG electivă, necesitatea administrării terapiei antiplachetare duble după procedură va întârzia CABG cu aproape 5 săptămâni. Această amânare a

CABG poate expune pacientul riscului de infarct miocardic în perioada dintre cele două proceduri (CAS și CABG), care variază între 0 și 1,9% și reprezintă dezavantajul major al acestei strategii de tratament<sup>364,366,368</sup>. Recent, câteva studii au raportat rezultatele strategiei de tratament sincron CAS + CABG, cu CAS efectuată imediat înaintea intervenției chirurgicale pe cord<sup>367,374</sup>. Această strategie s-a asociat cu o rată mult mai favorabilă, de 4%, pentru indicatorul combinat al studiilor, deces sau AVC la 30 de zile<sup>374</sup>. Cu toate acestea, riscul hemoragic asociat CABG, care este un factor predictiv pentru rata mortalității pe termen lung, nu a fost luat în considerare, atunci când s-a comparat CAS cu CEA, concomitent (sau înaintea) CABG.

Mai multe detalii despre managementul stenozelor carotidiene la pacienții cu BAC sunt oferite în Appendix 5.

Recomandări pentru managementul stenozelor de artere carotide la pacienții programați pentru CABG		
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Indicația pentru revascularizarea carotidiană se va decide individualizat, într-o echipă multidisciplinară care va include și un neurolog.	I	C
Dacă revascularizarea carotidiană este indicată, ordinea celor două intervenții, pe carotide și pe coronare se va decide în funcție de starea clinică a pacientului, de gradul de urgență și de severitatea afectării carotidiene și, respectiv, coronariană.	I	C
a Clasa de recomandare. b Nivelul de evidență. BAC = boala coronariană; CABG = revascularizare prin bypass aorto-coronarian;		

Recomandări pentru revascularizarea arterelor carotide la pacienții programați pentru CABG		
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<b>La pacienții programați pentru CABG, cu istoric în &lt;6 luni de AVC/AIT și cu boală de arteră carotidă corespunzătoare</b>		
Revascularizarea carotidiană este recomandată pentru stenozele 70-99%	I	C
Revascularizarea carotidiană poate fi luată în considerare pentru stenoze de 50-69% în funcție de factorii specifici pacientului și de prezentarea clinică.	IIb	C
Revascularizarea carotidiană nu este recomandată pentru stenozele <50%.	III	C
<b>La pacienții programați pentru CABG și fără istoric în &lt;6 luni de AVC/AIT</b>		
Revascularizarea carotidiană poate fi luată în considerare la bărbații cu stenoze bilaterale de 70-99% de artere carotide sau cu stenoză unilaterală de 70-99% de o arteră carotidă și cu ocluzie contralaterală.	IIb	C
Revascularizarea carotidiană poate fi considerată la bărbații cu stenoză 70-99% de arteră carotidă și cu AVC ipsilateral asimptomatic în antecedente.	IIb	C
a Clasa de recomandare. b Nivelul de evidență. AIT = accident ischemic tranzitor; AVC = accident vascular cerebral; CABG = revascularizare prin bypass aorto-coronarian.		

#### 4.6.3.1.2 Boala arterelor renale la pacienții care se prezintă cu manifestări de boală coronariană

SAR >50% este descoperită la 10-20% din pacienții cu BAC, cel mai frecvent prin angiografie renală efectuată concomitent cu cateterismul cardiac, dintre care aproape un sfert sunt stenoze bilaterale<sup>13,375-380</sup>. Aceste

studii au raportat rezultate concordante care indică rate chiar mai mari ale incidenței SAR la pacienții cu BAC trivasculară, precum și la cei cu HTA sau cu insuficiență renală, deși utilizarea substanțelor de contrast trebuie limitată la pacienții cu insuficiență renală. Alte situații, când trebuie considerată boala de artere renale sunt episoadele recurente de insuficiență cardiacă și/sau angină refractară, de edem pulmonar și deteriorarea funcției renale după introducerea inhibitorilor de ECA sau a antagoniștilor de receptori de angiotensină.

La pacienții coronarieni cu suspiciunea de boală de artere renale, ca și pentru orice alt pacient, evaluarea prin DUS a arterelor renale trebuie utilizată ca metodă imagistică non-invazivă de primă linie (a se vedea Secțiunea 4.4.3)<sup>171,172</sup> chiar și la pacienții planificați pentru cateterism cardiac, cu scopul de a limita cantitatea de substanță de contrast ionizată folosită și iradierea, precum și costurile financiare. Cu toate că ACT și ARM sunt de obicei considerate metode imagistice de linie a II-a, în cazul în care este planificată o coronarografie la un pacient cu suspiciune de boală de arteră renală și cu rezultat neconcludent după DUS (calitate inferioară a imaginii) și în absența insuficienței renale, poate fi luată în considerare efectuarea angiografiei renale în timpul aceleiași intervenții.

Deși coexistența unei boli semnificative de artere renale la pacienții coronarieni nu este neglijabilă, un screening sistematic pentru identificarea SAR nu pare justificat din moment ce managementul acestor pacienți este puțin influențat. Practicarea sistematică a angioplastiei de arteră renală a fost contestată recent de rezultatele studiului ASTRAL<sup>191</sup> (a se vedea Secțiunea 4.4.5.2) și nu există date clare pentru pacienții care sunt simptomatici prin BAC. În mod similar, prezența bolii arteriale renale nu afectează managementul pacienților cu BAC, cu excepția pacienților cu insuficiență renală după utilizarea inhibitorilor de ECA sau a antagoniștilor de receptori II ai angiotensinei. Prin urmare, indicațiile pentru screeningul bolii de artere renale la pacienții cu BAC sunt similare celor valabile pentru oricare alt pacient.

Recomandări pentru screeningul stenozelor de artere renale la pacienții programați pentru coronarografie		
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
DUS de artere renale trebuie să fie considerată prima metodă de diagnostic, când există suspiciunea clinică de stenoze de artere renale, la pacienții planificați pentru coronarografie	IIa	C
Angiografia renală concomitent cu coronarografia poate fi considerată numai dacă persistă suspiciunea de SAR și după DUS de artere renale	IIb	C
a Clasa de recomandare. b Nivelul de evidență. DUS = ultrasonografia Duplex arterială; SAR = stenoza de arteră renală.		

#### 4.6.3.1.3 Boala arterelor membrelor inferioare la pacienții care se prezintă cu manifestări de boală coronariană

Coexistența BAMI la pacienții cu BAC se asociază cu un prognostic mai rezervat. În registrul REACH1, rata cumulată pentru decesul cardiovascular/infarct miocardic/AVC/spitalizarea pentru alte evenimente aterotrombotice a fost 13,0% pentru pacienții cu unică manifestare BAC vs. 23,1% pentru pacienții cu ambele condiții, la un an de urmărire. BAMI rămâne deseori nedagnosticată la pacienții cu BAC, deoarece majoritatea pacienților sunt asimptomatici; la pacienții cu angină semnificativă, care le limitează activitatea fizică la un nivel insuficient pentru a determina claudicația intermitentă, BAMI este frecvent nerecunoscută. Prin urmare, o abordare sistematică, ce include determinarea IGB, poate permite identificarea BAMI la pacienții coronarieni.

Într-un studiu transversal, care a inclus 1340 de pacienți coronarieni, fără alte determinări aterotrombotice cunoscute, recrutați din practica medicală generală, măsurarea IGB a reușit identificarea BAMI la 26,6% dintre ei<sup>381</sup>. Prevalența BAMI a fost semnificativ mai mare la pacienții diabetici. Rezultate similare au fost raportate și în studiul Peripheral Arterial

Disease Awareness, Risk, and Treatment: New Resources for Survival - PARTNERS (Boala Arterială Periferică Conștientizare, Risc și Tratament: Noi Resurse pentru Supraviețuire)<sup>382</sup>.

Prevalența valorilor IGB <0,9, raportată în diferite studii, la pacienții spitalizați pentru evenimente coronariene, este estimată la 25-40%<sup>383-385</sup>, în timp ce numai <10% dintre ei ar putea fi diagnosticați pe baza examenului clinic<sup>386-388</sup>. Factorii care pot fi sugestivi pentru prezența BAMI la pacienții coronarieni sunt: vârsta avansată, prezența claudicației intermitente sau durerea atipică la nivelul membrelor inferioare, fumatul, diabetul, hipertensiunea arterială necontrolată și nivelul seric crescut pentru LDL colesterol.

Coexistența BAMI la pacienții cu BAC se asociază cu un prognostic mai sever, indiferent de severitatea leziunilor coronariene. Într-un studiu care a inclus 234 de pacienți consecutivi, evaluați prin coronarografie, Brevetti et al. au arătat o incidență mai mare a BAC multi-vasculară la pacienții cu BAMI (60% vs. 20%,  $p < 0,01$ ), care s-a asociat cu concentrații serice mai mari pentru proteina C reactivă<sup>389</sup>. În registrul GRACE - Global Registry of Acute Coronary Events (Registrul Global pentru Evenimente Coronariene Acute), ratele mortalității în spital și a șocului cardiogen la pacienții care

se prezintă cu un sindrom coronarian acut (SCA), au fost semnificativ mai mari la pacienții cu BAMI. Rata evenimentelor cardiovasculare majore la 6 luni a fost 14,6% la pacienții cu BAMI vs. 7,2% la cei fără această afecțiune<sup>390</sup>. În studiul Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease - MONICA (Monitorizarea Tendințelor și a Factorilor Determinanți în Bolile Cardiovasculare), rata mortalității pacienților cu SCA a fost de 18,8% la pacienții cu BAMI vs. 13,1% la cei fără BAMI<sup>391</sup>.

Prezența BAMI s-a asociat cu un prognostic nefavorabil nu doar la pacienții cu SCA, dar și la cei cu angină cronică stabilă, așa cum a arătat studiul Coronary Artery Surgery - CASS (Tratamentul Chirurgical pentru Boala Coronariană), unde rata mortalității pe o perioadă de urmărire de >10 ani a fost cu 25% mai mare la pacienții cu boli arteriale periferice comparativ cu cei fără această afecțiune<sup>386</sup>.

După intervențiile coronariene percutane (PCI), pacienții cu BAMI au avut un prognostic mai sever. Într-o meta-analiză pe opt studii, valorile HR pentru mortalitatea la 30 zile, la 6 luni, respectiv la un an au fost 1,67, 1,76 și, respectiv, 1,46 (1,08-1,96) la pacienții cu BAMI concomitentă<sup>392</sup>. În mod similar, prognosticul pacienților coronarieni după CABG a fost mai rezervat la pacienții cu BAMI evidentă clinic sau subclinică<sup>393,394</sup>.

În concluzie, pacienții cu BAMI asociată bolii coronariene au un risc de două ori mai mare decât cel al pacienților cu boală coronariană unică. Cu toate acestea, nu este clar dacă managementul pacienților cu BAC trebuie să difere de cel obișnuit atunci când se asociază BAMI, deoarece nu există studii clinice specifice care să analizeze acest aspect. În acest moment, coexistența BAMI și BAC la un pacient impune o atenție sporită, cu un control strict al factorilor de risc și folosirea metodelor de tratament, care asigură prevenția secundară a evenimentelor cardiovasculare. Trebuie luată în considerare reducerea nivelului țintă pentru LDL colesterol de la 2,6 la 1,8 mmol/l. În privința tratamentului antiplachetar la pacienții cu BAC stabilă, datorită beneficiului mai mare al clopidogrelului vs. aspirină, observat la pacienții cu BAMI, poate fi considerată utilizarea clopidogrelului mai degrabă decât a aspirinei, pentru managementul pacienților pe termen lung<sup>38</sup>. Într-o analiză post-hoc a studiului CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischaemic Stabilization, Management and Avoidance), s-a observat un beneficiu al tratamentului combinat, aspirină plus clopidogrel, la pacienții cu BAMI<sup>40</sup>. Dar, din cauza caracterului post-hoc al acestei analize, sunt necesare studii

suplimentare care să susțină beneficiul acestei strategii terapeutice.

În situația unei forme severe de BAMI la pacienții coronarieni cu indicație de CABG, se recomandă ca utilizarea grafturilor venoase să fie limitată pe cât mai mult posibil, deoarece s-ar putea asocia cu probleme legate de vindecarea plăgilor de la membrele inferioare și, în plus, materialul venos trebuie salvat pentru un potențial bypass *in situ* la nivelul extremităților inferioare.

Recomandări pentru managementul pacienților cu BAMI și BAC concomitente			
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
La pacienții cu boală coronariană instabilă, BAC va fi tratată prima, iar chirurgia vasculară trebuie amânată, cu excepția situațiilor în care intervenția chirurgicală vasculară nu poate fi întârziată, datorită unei condiții severe care amenință viața pacientului sau integritatea extremității afectate.	I	C	-
Alegerea strategiei de revascularizare coronariană, prin CABG sau PCI, trebuie individualizată și se va face în funcție de gravitatea manifestărilor clinice ale BAC și, respectiv, BAMI și în funcție de co-morbiditățile pacientului.	I	C	-
În cazul asocierii BAMI la pacienții cu BAC stabilă, clopidogrelul trebuie considerat o alternativă la aspirină, pentru tratamentul antiplachetar pe termen lung.	IIa	B	38
La pacienții cu BAC, trebuie luat în considerare screeningul pentru BAMI, prin determinarea IGB.	IIa	C	-
Revascularizarea miocardică profilactică, înainte de intervenții chirurgicale vasculare cu risc înalt, poate fi considerată la pacienții stabili, dacă există dovezi persistente de ischemie miocardică extensivă sau dacă au risc înalt de evenimente cardiace.	IIb	B	47, 395-397

a Clasa de recomandare.  
b Nivelul de evidență.  
c Referințe.  
BAMI = boala arterelor membrelor inferioare; BAC = boala coronariană; CABG = revascularizare prin bypass aorto-coronarian; IGB = indicele gleznă-brăț; PCI = intervenții coronariene percutane.

#### 4.6.3.2 Screeningul și managementul bolii arteriale coronariene la pacienții cu boli arteriale periferice

Managementul BAC la pacienții care asociază boală de artere carotide și BAMI este descris în cele ce urmează.

##### 4.6.3.2.1 Screeningul și managementul bolii arteriale coronariene la pacienții cu boală de artere carotide

Câteva studii au folosit coronarografia în mod sistematic pentru a stabili frecvența BAC asimptomatică la pacienții cu boală de artere carotide. Într-un studiu de referință, care s-a desfășurat de-a lungul a peste două decade, BAC semnificativă hemodinamic a fost identificată la 40% dintre cei 200 de pacienți înrolați, în timp ce numai 6% nu prezentau leziuni coronariene<sup>398</sup>. Într-o analiză recentă, prospectivă, care a inclus 390 de pacienți, la care s-a efectuat revascularizare prin CAS electivă, coronarografia sistematică a evidențiat prezența bolii uni-coronariene la 17% din pacienți, boala bi-coronariană la 15%, boala tri-coronariană la 22% și, res-

pectiv, stenoza de trunchi comun de coronară stângă la 7% din pacienți. Numai 39% din pacienții cu stenoze coronariene semnificative erau simptomatici<sup>399</sup>.

Unicul studiu, proiectat pentru managementul pacienților cu boală de artere carotide cu indicație de CEA, dar fără istoric de boală cardiacă ischemică, cu electrocardiogramă și examen ecocardiografic în limite normale, a inclus 426 de pacienți, care au fost randomizați în două grupuri: un grup la care s-a efectuat coronarografie, în mod sistematic, la toți pacienții (și, la nevoie, revascularizarea) și, respectiv, un alt grup fără evaluare coronarografică<sup>400</sup>. Postoperatoriu, nu a existat niciun eveniment ischemic miocardic în grupul pacienților evaluați prin coronarografie, dar au existat nouă evenimente în grupul pacienților neinvestigați coronarografic ( $p = 0,01$ ).

În concluzie, pacienții cu stenoze de artere carotide au o prevalență mare a bolii coronariene – chiar și în absența simptomelor cardiace – și sunt la risc de evenimente cardiovasculare. Chiar dacă CEA este considerată o procedură cu risc intermediar, riscul cardiac asociat cu revascularizarea carotidiană poate fi mai mic în cazul stențării de arteră carotidă comparativ cu endarterectomia<sup>79,98</sup>. În privința screeningului prin coronarografie a pacienților și, la nevoie, prin revascularizarea coronariană, înainte de chirurgia vasculară, cele patru studii clinice randomizate<sup>395-397,400</sup> – niciunul dintre ele destul de mare – au arătat rezultate discordante și prin urmare, nu se pot face recomandări ferme în acest moment, pentru pacienții programați pentru revascularizarea carotidiană.

##### 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 boala arterelor membrelor inferioare programați pentru revascularizare chirurgicală

Acest subiect a fost dezbătut extensiv în ghidul ESC pentru evaluarea riscului cardiac preoperator și managementul cardiac perioperator, în cazul unor intervenții chirurgicale non-cardiace<sup>47</sup>. Pe scurt, obiectivele screeningului preoperator sunt: de a exclude prezența unor evenimente cardiace adverse în perioada perioperatorie și de a identifica pacienții cu BAP și cu un prognostic nefavorabil pe termen lung, la care tratamentul și corectarea factorilor de risc le poate ameliora prognosticul.

La pacienții cu BAMI, screeningul oferă oportunitatea de a iniția tratamentul medical în timp util pentru realizarea prevenției secundare a bolii aterosclerotice; acesta va îmbunătăți direct atât evoluția postoperatorie

rie, cât și supraviețuirea pe termen lung. Factorii care trebuie să fie luați în considerare pentru screening sunt:

- intervenția chirurgicală urgentă: medicația cronică cardiovasculară trebuie continuată în timpul procedurii, iar pacienții vor fi trimiși către chirurgie, fără întârziere;
- condiții cardiace instabile: se recomandă amânarea procedurii și tratamentul bolii cardiovasculare declanșatoare;
- evaluarea necesității medicației cardiovasculare pentru prevenția secundară a aterosclerozei ( $\beta$ -blocante, statine, inhibitori ECA, aspirina);
- dacă sunt necesare o serie de investigații pentru a stabili prezența și extensia BAC;
- cum vor influența rezultatele investigațiilor, managementul perioperator.

Prima etapă presupune identificarea condițiilor cardiace instabile (SCA, aritmii, insuficiență cardiacă decompensată, valvulopatii severe) care necesită tratament imediat. Pacienții cu BAMI au risc înalt pentru BAC: într-un studiu pe >1000 pacienți, doar 8% din ei au avut coronarografia normală<sup>401</sup>. Prin urmare, prevenția secundară a complicațiilor aterosclerotice este recomandată înaintea intervențiilor chirurgicale cu risc înalt, incluzând doze mici, titrate de  $\beta$ -blocante, statine și aspirină. La pacienții cu funcție sistolică deprimată a ventriculului stâng, inhibitorii de ECA sunt recomandați, conform ghidului ESC<sup>47</sup>. În general, a II-a etapă presupune stabilirea riscului intervenției chirurgicale. Însă, chirurgia vasculară periferică este clasificată ca o intervenție chirurgicală cu risc înalt. A III-a etapă constă în stabilirea capacității funcționale a pacientului. Dacă pacientul poate realiza o activitate fizică fără simptome, care corespunde la  $\geq 4$  METS, capacitatea este considerată acceptabilă și se poate interveni chirurgical. Pacienții cu o capacitate funcțională <4 METS au risc înalt. O capacitate funcțională egală sau mai puțin de 4 METS echivalează cu incapacitatea de a urca două etaje sau de a alerga pe o distanță scurtă. În mod evident, la pacienții cu insuficiență arterială la nivelul membrelor inferioare, este posibil să nu se poată aprecia întotdeauna capacitatea funcțională. La pacienții cu o capacitate funcțională scăzută, trebuie considerat riscul cardiac al procedurii (**Tabelul 11**).

Trei studii randomizate, care au inclus pacienți cu BAMI, au analizat rolul revascularizării coronariene profilactice la pacienți coronarieni stabili, programați pentru chirurgia vasculară. Studiul CARP (The Coronary Artery Revascularization Prophylaxis) a fost primul care a comparat tratamentul medical optim cu re-

vascularizarea (prin CABG sau PCI), înainte de intervenția chirurgicală vasculară majoră, la pacienții cu boală cardiacă ischemică stabilă<sup>396</sup>. Dintre cei 5859 de pacienți recrutați, doar 510 au fost randomizați. Pacienții au fost incluși în studiu pe baza combinației factorilor de risc cardiovascular și detectării ischemiei miocardice la testele non-invasive. Nu a existat diferență între grupuri în privința indicatorului primar al studiului, reprezentat de rata mortalității la 2,7 ani de la randomizare: 22% în grupul revascularizat vs. 23% în grupul tratat medical. În plus, nu s-a observat nicio diferență între ratele infarctului miocardic perioperator (12% vs. 14%). Ca limite ale studiului, notăm că numai o mică parte (8,9%) din pacienții recrutați inițial au fost randomizați, iar pacienții cu boală de trunchi comun de coronară stângă au fost excluși de la randomizare, conform planului studiului.

**Tabelul 11. Stratificarea riscului cardiac pentru intervențiile chirurgicale non-cardiace**

Risc înalt (riscul cardiac raportat este deseori > 5%) Intervențiile chirurgicale pe aortă sau pe alte vase majore Chirurgia vasculară periferică
Risc intermediar (riscul cardiac raportat este în general între 1%-5%) Intervențiile chirurgicale pentru patologia intraperitoneală sau intratoracică Endarterectomia carotidiană Intervențiile chirurgicale în zona capului și gâtului Intervențiile chirurgicale ortopedice Chirurgia prostatei
Risc scăzut (riscul cardiac raportat este în general <1%) Procedurile endoscopice Procedurile superficiale Intervenția chirurgicală pentru cataractă Chirurgia sânelui Intervențiile chirurgicale din ambulatoriu
Reprodus cu permisiunea lui Poldermans et al. <sup>47</sup> .

Studiul DECREASE-V a fost un studiu pilot care a aplicat o metodologie precisă de screening și un management medical perioperator mai de actualitate<sup>397</sup>. Pacienții considerați cu risc înalt pentru chirurgie, au efectuat o ecocardiografie de stres cu dobutamină sau o scintigrafie miocardică de stres, iar cei cu ischemie miocardică extensivă evidentă au fost randomizați în două grupuri, cu sau fără revascularizare coronariană. Tratamentul cu  $\beta$ -blocante a fost inițiat, iar aspirina s-a continuat la toți pacienții, inclusiv în timpul chirurgiei. Toți pacienții (n = 101) au avut în antecedente un infarct miocardic, 51% dintre ei erau simptomatici prin angină și 47% aveau insuficiență cardiacă congestivă. Boala tricoloriană sau de trunchi comun de coronară stângă au fost prezente la 75% din cazuri și 43% din ei aveau fracție de ejeție  $\leq 35\%$ . În ambele grupuri, rata decesului la 30 de zile sau a infarctului miocardic la 30

de zile au fost foarte mari (43% pentru grupul revascularizat vs. 33% în grupul fără revascularizare;  $p =$  nesemnificativ) și la un an (44% vs. 43%). Este posibil ca din cauza faptului că toți pacienții randomizați în grupul tratat prin revascularizare au fost obligați să efectueze intervenția, acesta să fi determinat riscul crescut al revascularizării la pacienții cu leziuni nepretabile pentru PCI și cu risc înalt pentru CABG<sup>397</sup>.

Cel de-al III-lea studiu a inclus 208 pacienți consecutivi, cu risc chirurgical moderat-înalt, programați pentru tratament chirurgical electiv pentru boala de vase mari. Pacienții au fost randomizați în două grupuri: un grup în care toți pacienții au fost evaluați coronarografic preoperator și, în caz de nevoie, revascularizați. Al doilea grup a fost bazat pe o strategie selectivă în care coronarografia a fost efectuată numai dacă era indicată, în funcție de rezultatele testelor non-invasive<sup>395</sup>. Ratele revascularizării au fost de 58% și respectiv, de 40% ( $p = 0,01$ ). Ratele evenimentelor adverse majore cardiovasculare intra-spitalicești nu au diferit între grupuri, dar după o perioadă medie de urmărire de 58 de luni, s-a observat că pacienții care au efectuat coronarografie sistematic preoperator au avut un beneficiu semnificativ sub aspect statistic, reflectat în absența evenimentelor cardiovasculare majore și într-o curbă de supraviețuire mai bună.

Pacienții cu BAMI, care sunt programați pentru intervenții chirurgicale cu risc intermediar, pot fi operați fără a fi necesar să se efectueze unele teste adiționale pentru evaluarea BAC. La pacienții programați pentru intervenții chirurgicale cu risc înalt, trebuie stabilit numărul factorilor de risc cardiac: prezența anginei pectorale, a infarctului miocardic, AVC sau AIT, disfuncția renală (creatinina  $>177 \mu\text{mol/l}$ ;  $2 \text{ mg/dl}$ ), insuficiența cardiacă și diabetul zaharat. La pacienții cu  $\geq$  trei factori de risc, se recomandă efectuarea de teste cardiace suplimentare pentru a stabili prezența și extensia BAC, dacă această abordare poate modifica managementul cazului. În cazuri selecționate, se poate lua în considerare testarea cardiacă adițională ca un mijloc de consiliere a pacientului. Dacă testele de stres nu evidențiază ischemie sau arată doar o zonă ușoară de ischemie miocardică indusă la stres, nu este recomandată testarea cardiacă invazivă adițională. Totodată, trebuie subliniat faptul că toți pacienții trebuie să primească statine,  $\beta$ -blocante în doze mici, titrate înainte de intervenția chirurgicală, și aspirină; aceia dintre pacienți care au o disfuncție sistolică de ventricul stâng trebuie să primească inhibitori de ECA. Pacienții cu zonă extensivă de ischemie miocardică indusă la testele de stres reprezintă un grup de pacienți foarte dificil de abordat. Tratamentul

medical optim, inclusiv  $\beta$ -blocante și statine nu va oferi suficientă protecție cardiacă. În ciuda acestui lucru, la această categorie de pacienți, revascularizarea preoperatorie profilactică nu este, în general, asociată cu un prognostic perioperator mai bun. De aceea, în cazul acestor pacienți este recomandată o abordare individualizată care va lua în considerare riscul cardiac foarte înalt al procedurii chirurgicale planificate și posibilele prejudicii cauzate de anularea intervenției chirurgicale (exemplu: riscul rupturii unui anevrism de aortă abdominală). Dacă se va decide efectuarea revascularizării preoperatorii, într-o consultare multidisciplinară, trebuie ținut cont de faptul că intervenția chirurgicală vasculară trebuie amânată pentru  $\geq 14$  zile după angioplastia cu balon, pentru 3 luni după angioplastia cu stent metalic simplu și pentru 12 luni după angioplastia cu stent activ farmacologic<sup>47</sup>.

Sintetizând, complicațiile cardiovasculare perioperatorii sunt comune la pacienții cu BAMI și determină o rată considerabilă a morbidității asociate chirurgiei non-cardiace. Toți pacienții necesită un screening preoperator pentru a identifica și minimiza riscul imediat și viitor. În plus, acest screening trebuie să se concentreze atent pe evaluarea BAC documentată sau probabilă și pe capacitatea funcțională a pacienților. Ghidul ESC<sup>47</sup> din 2009 recomandă ferm ca testările non-invasive și invazive să se limiteze la situațiile în care rezultatele lor pot influența în mod evident managementul pacientului sau la cazurile în care testarea este oricum indicată. Tratamentul cu  $\beta$ -blocante, statine și aspirină trebuie continuat la pacienții aflați deja pe acest tratament și va fi început la pacienții cu BAP, care vor efectua intervenții chirurgicale cu risc intermediar sau înalt.

#### 4.6.3.2.2 Pacienții cu boala arterială a membrelor inferioare fără soluție chirurgicală

Exceptând situațiile specifice, când pacientul cu BAMI va efectua intervenția chirurgicală vasculară, scopul screeningului pentru BAC este de a identifica pacienții cu BAMI cu un prognostic nefavorabil pe termen lung, la care tratamentul și controlul factorilor de risc ar putea ameliora evoluția lor. Coexistența unor leziuni vasculare semnificative cu diferite localizări este o caracteristică comună a aterosclerozei, o boală sistemică care poate afecta practic orice arteră<sup>384,402-404</sup>. Importanța diagnosticului prompt și a tratamentului BAC a fost subliniată în mod repetat. Jumătate dintre pacienții cu BAMI decedază din cauza unor complicații cardiovasculare la mai puțin de un an de la diagnostic; rata mortalității de cauză cardiovasculară este de 3,7 ori mai mare comparativ cu cea a pacienților fără BAMI<sup>405</sup>. O



treime dintre pacienții cu BAMI au leziuni coronariene semnificative. Este bine de știut că BAC asimptomatică este, de regulă, asociată independent cu prezența factorilor de risc tradiționali, dar și cu severitatea și extensia afectării BAMI fără soluție chirurgicală.

Problema care se pune este dacă identificarea BAC poate ameliora prognosticul clinic al pacienților care sunt deja incluși în programele de prevenție secundară. Este important de amintit că, pacienții cu determinări aterosclerotice stabile, fără istoric de evenimente ischemice, pot suferi un număr mult mai mare de crize, dacă boala arterială are determinări multiple<sup>406</sup>, dar aceasta nu exclude o posibilă ameliorare a prognosticului după o revascularizare coronariană profilactică. Ar fi interesant dacă screeningul pentru BAC asimptomatică la pacienții cu BAMI ar conduce la un management diferit față de cel propus pentru pacienții cu BAMI fără BAC asociată. BAC asimptomatică la pacienții cu BAMI este prin definiție stabilă, o situație în care revascularizarea coronariană este controversată, pe baza rezultatelor studiului COURAGE (*Clinical Outcomes Utilization Revascularization and Aggressive Drug Evaluation*)<sup>407</sup>, care nu a reușit să demonstreze superioritatea revascularizării coronariene comparativ cu tratamentul medical optim. Însă, din acest studiu au fost excluse cazurile în care revascularizarea era considerată necesară și la pacienții cu stenoză semnificativă >50% de trunchi comun de coronară stângă. Aceste situații nu sunt, însă, rare la pacienții cu BAMI severă și extensivă, care, adesea, se asociază cu determinări arteriale multiple. În absența unui studiu clinic specific la pacienții cu BAMI, screeningul și managementul BAC vor fi luate în considerare pe baza unei discuții multidisciplinare, individualizată pentru fiecare caz.

## 5. LACUNE ÎN DOVEZI

Mai multe aspecte legate de managementul BAP necesită încă dovezi mai solide. În numeroase situații studiile clinice adecvate nu sunt disponibile, iar datele obținute din studiile referitoare la BAC sunt uneori extrapolate și la managementul BAP. Atunci când vine vorba despre tratamentul intervențional, evoluția rapidă a tehnicilor terapeutice disponibile creează situația în care practica clinică are tendința să urmeze progresele tehnice, în lipsa unor dovezi rezultate din studii clinice randomizate. În plus, din cauza evoluției tehnicii și pe baza acumulării unei experiențe mai vaste, studiile randomizate furnizează adesea rezultate discordante. În plus, BAP poate avea mai multe localizări, creând un număr mare de scenarii clinice care sunt dificil de investigat într-o manieră sistematică. Toate aceste aspec-

te contribuie la o varietate de lacune în dovezi, dintre care cele mai relevante sunt enumerate mai jos.

### Boala arterelor carotide

- Beneficiile tratamentului cu statine la pacienții cu stenoze carotidiene simptomatice derivă din analiza pe subgrupuri din studiul SPARCL; ținta terapeutică pentru LDL colesterol nu poate fi precizată exact. Mai puține date, referitoare la beneficiile statinelor la pacienții cu stenoze carotidiene asimptomatice, sunt disponibile.
- Beneficiile altor terapii preventive, cum ar fi tratamentul antiplachetar și cu inhibitori de ECA, nu sunt bine evaluate în boala arterelor carotide, în special în cazul plăcilor carotidiene fără stenoze semnificative, care constituie și cea mai frecventă situație.
- Beneficiile CEA la pacienții asimptomatici au fost demonstrate în RCT efectuate înainte de era modernă a prevenției cardiovasculare, când tratamentul medical era aproape inexistent, iar pacienții >80 de ani erau excluși din RCT; prin urmare, atât CEA, cât și CAS necesită o comparație cu terapia medicală optimă actuală, la pacienții cu stenoze carotidiene asimptomatice și cu o atenție particulară acordată pacienților vârstnici.
- Eficacitatea utilizării EPD în timpul intervențiilor de CAS nu a fost evaluată în RCT cu suficientă valoare statistică, iar rezultatele disponibile sunt discordante.
- Durata optimă a tratamentului antiplachetar după CAS nu este bine stabilită.

### Boala arterelor vertebrale

Nu există aproape nicio dovadă disponibilă asupra beneficiului revascularizării stenozei simptomatice de AV și nu există nicio comparație între revascularizarea chirurgicală și cea endovasculară.

### Boala arterelor membrelor superioare

- Nu există aproape nicio dovadă disponibilă cu privire la beneficiul clinic al revascularizării stenozei/ocluziei simptomatice de arteră subclavie și nicio comparație între revascularizarea chirurgicală și cea endovasculară.
- Evoluția naturală a BAMS se cunoaște prea puțin.

### Boala arterială mezenterică

- Nu există date de comparație între revascularizarea chirurgicală și cea endovasculară pentru boala arterială mezenterică simptomatică.

- Nu există date disponibile asupra beneficiilor potențiale ale revascularizării pentru boala arterială mezenterică asimptomatică, care evoluează în două sau mai multe artere viscerale principale.

### Boala arterelor renale

- Sunt necesare studii clinice, cu un număr suficient de mare de pacienți, pentru a clarifica potențialul beneficiu al revascularizării SAR la pacienții cu prezentări clinice diferite ale bolii de artere renale.
- Tratamentul specific pentru restenoza intra-stent din artera renală nu este încă bine definit, dar există totuși câteva studii în desfășurare.

### Boala arterelor membrelor inferioare

- Beneficiile tratamentului cu statine la pacienții cu BAMI derivă, în principal, din studii mici sau din analizele unor subgrupuri din marile RCT, care s-au concentrat pe studiul pacienților cu BAC; din acest motiv, țintele terapeutice pentru LDL colesterol la pacienții cu BAMI nu pot fi bine precizate.
- Lipsesc dovezile asupra beneficiilor asocierii “antrenamentului fizic supravegheat” cu tratamentului medical.
- Dovezile, care susțin superioritatea beneficiului potențial al revascularizării endovasculare comparativ cu cel al antrenamentului fizic supravegheat la pacienții cu claudicație intermitentă, sunt limitate.
- Rolul stentării primare vs. stentarea de necesitate pentru boala aortoiliacă trebuie să fie evaluat.
- În cazul leziunilor tip C din artera femurală superficială, conform clasificării TASC II, rolul stentării primare, beneficiul potențial al stenturilor acoperite pentru ocluziile lungi din artera femurală superficială și tratamentul optim al restenozei intra-stent trebuie să fie investigate.
- Rolul stenturilor active farmacologic și al baloanelor acoperite cu substanțe active farmacologic, pentru revascularizarea leziunilor din artera femurală superficială și în intervențiile pe arterele situate sub nivelul genunchiului, trebuie să fie stabilit.
- Trebuie să fie stabilit tratamentul optim pentru stenoza de arteră poplitee.
- Rolul stenturilor autoexpandabile pentru intervențiile pe arterele localizate sub nivelul genunchiului nu este clar.
- Beneficiile și/sau reacțiile adverse ale tratamentului cu  $\beta$ -blocante în ICM trebuie să fie evaluate în continuare.

- Durata optimă a terapiei duble antiplachetare după angioplastia cu stent pentru leziunile din BAMI, ca și potențialul beneficiu, pe termen lung, al dublei terapii antiplachetare la pacienții cu ICM avansată, trebuie să fie investigate în continuare.
- Rolul terapiei genice sau cu celule stem în ICM necesită studii în continuare.

### Boala multivasculară

- Necesitatea revascularizării carotidiene profilactice la pacienții cu stenoză de arteră carotidă asimptomatică, ce sunt programați pentru CABG, este încă neclară.
- Momentul oportun pentru efectuarea CABG asociată cu revascularizarea carotidiană (sincron sau pe etape) este încă neclar.
- Dacă studiile viitoare vor confirma beneficiile revascularizării carotidiene la pacienții cu indicație de CABG, trebuie stabilită strategia optimă de tratament (CAS vs. CEA).

### Mulțumiri

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

### 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 Tromsø 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, Fronck 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, Knäpion 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, Nagelle 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, Caocub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaud L, Booth J, Topol EJ; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354: 1706–1717.
  40. Caocub 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, Germano 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, Bugge 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, Silleisen 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. Silleisen 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 AE, 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. Eversion 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, Pisimisis GT, Sohal DP, Longo GM, Johanning JM, Lynch TG, Pipinos II. Cerebral protection devices reduce periprocedural strokes during carotid angioplasty and stenting: a systematic review of the current literature. *J Endovasc Ther* 2009;16:412–427.
74. Zahn R, Mark B, Niedermaier N, Zeymer U, Limbourg P, Ischinger T, Haerten K, Hauptmann KE, Leitner ER, Kasper W, Tebbe U, Senges J. Embolic protection devices for carotid artery stenting: better results than stenting without protection? *Eur Heart J* 2004;25:1550–1558.
75. Cremonesi A, Manetti R, Setacci F, Setacci C, Castriota F. Protected carotid stenting: clinical advantages and complications of embolic protection devices in 442 consecutive patients. *Stroke* 2003;34:1936–1941.
76. Jansen O, Fiehler J, Hartmann M, Bruckmann H. Protection or nonprotection in carotid stent angioplasty: the influence of interventional techniques on outcome data from the SPACE Trial. *Stroke* 2009;40:841–846.
77. Bonati LH, Jongen LM, Haller S, Flach HZ, Dobson J, Nederkoorn PJ, Macdonald S, Gaines PA, Waaijer A, Stierli P, Jager HR, Lyrer PA, Kappelle LJ, Wetzel SG, van der Lugt A, Mali WP, Brown MM, van der Worp HB, Engelter ST. New ischaemic brain lesions on MRI after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a substudy of the International Carotid Stenting Study (ICSS). *Lancet Neurol* 2010;9:353–362.
78. Massop D, Dave R, Metzger C, Bachinsky W, Solis M, Shah R, Schultz G, Schreiber T, Ashchi M, Hibbard R. Stenting and angioplasty with protection in patients at high-risk for endarterectomy: SAPHIRE Worldwide Registry first 2,001 patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;73:129–136.
79. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, Mackey A, Hill MD, Leimgruber PP, Sheff AJ, Howard VJ, Moore WS, Voeks JH, Hopkins LN, Cutlip DE, Cohen DJ, Popma JJ, Ferguson RD, Cohen SN, Blackshear JL, Silver FL, Mohr JP, Lal BK, Meschia JF. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363:11–23.
80. Stabile E, Salemm L, Sorropago G, Tesorio T, Nammias W, Miranda M, Popusoi G, Cioppa A, Ambrosini V, Cota L, Petroni G, Della Pietra G, Ausania A, Fontanelli A, Biamino G, Rubino P. Proximal endovascular occlusion for carotid artery stenting: results from a prospective registry of 1,300 patients. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1661–1667.
81. Hobson RW 2nd, Weiss DG, Fields WS, Goldstone J, Moore WS, Towne JB, Wright CB. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1993;328: 221–227.
82. Roffi M, Mukherjee D, Clair DG. Carotid artery stenting vs. endarterectomy. *Eur Heart J* 2009;30:2693–2704.
83. Gray WA, Yadav JS, Verta P, Scicli A, Fairman R, Wholey M, Hopkins LN, Atkinson R, Raabe R, Barnwell S, Green R. The CAPTURE registry: results of carotid stenting with embolic protection in the post approval setting. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69:341–348.
84. Katzen BT, Criado FJ, Ramee SR, Massop DW, Hopkins LN, Donohoe D, Cohen SA, Mauri L. Carotid artery stenting with 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 Sammoggy 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, Beyssens B, Brancheau A, Moulin T, Becquemin JP, Larrue V, Lievre M, Leys D, Bonneville JF, Watelet J, Pruvo JP, Albucher JF, Viguier A, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touze E, Giroud M, Hosseini H, 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, Stingele R. Differences in complication rates among the centres in the SPACE study. *Neuroradiology* 2008; 50:1049–1053.
98. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351:1493–1501.
99. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Ansel G, Strickman NE, Wang H, Cohen SA, Massaro JM, Cutlip DE. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;358:1572–1579.
100. Ederle J, Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, Gaines PA, Beard JD, Venables GS, Markus HS, Clifton A, Sandercock P, Brown MM. Endovascular treatment with angioplasty or stenting versus endarterectomy in patients with carotid artery stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol* 2009;8:898–907.
101. Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, Hennerici M, Jansen O, Klein G, Kunze A, Marx P, Niederhorn K, Schmiedt W, Solymosi L, Stingele 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, Stingele R, Fiehler J, Zeumer H, Jansen O. Results

- of the Stent- Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol* 2008; 7:893–902.
103. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B. Carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection: clinical alert from the Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients With Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial. *Stroke* 2004;35:e18–e20.
  104. Mas JL, Trinquart L, Leys D, Albucher JF, Rousseau H, Viguier A, Bossavy JP, Denis B, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touze E, Julia P, Giroud M, Krause D, Hosseini H, Becquemin JP, Hinzelin G, Houdart E, Henon H, Neau JP, Bracard S, Onniet 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, Tettenborn 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, Fronck A. The vital prognosis of subclavian stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1540–1545.
  114. Sixt S, Rastan A, Schwarzwald U, Burgelin K, Noory E, Schwarz T, Beschorner 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 Pavoorde 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. Cognet F, Ben Salem D, Dransart M, Cercueil JP, Weiller M, Tatou E, Boyer L, Krause D. Chronic mesenteric ischemia: imaging and percutaneous treatment. *Radiographics* 2002;22:863–879; discussion 879–880.
  141. Laissy JP, Trillaud H, Douek P. MR angiography: noninvasive vascular imaging of the abdomen. *Abdom Imaging* 2002;27:488–506.
  142. Schermerhorn ML, Giles KA, Hamdan AD, Wyers MC, Pomposelli FB. Mesenteric revascularization: management and outcomes in the United States, 1988–2006. *J Vasc Surg* 2009;50:341–348.
  143. Davies RS, Wall ML, Silverman SH, Simms MH, Vohra RK, Bradbury AW, Adam DJ. Surgical versus endovascular reconstruction for chronic mesenteric ischemia: a contemporary UK series. *Vasc Endovascular Surg* 2009;43:157–164.
  144. Lee RW, Bakken AM, Palchik E, Saad WE, Davies MG. Long-term outcomes of endoluminal therapy for chronic atherosclerotic occlusive mesenteric disease. *Ann Vasc Surg* 2008;22:541–546.

145. Zerbib P, Lebuffe G, Sergent-Baudson G, Chamatan A, Massouille D, Lions C, Chambon JP. Endovascular versus open revascularization for chronic mesenteric ischemia: a comparative study. *Langenbecks Arch Surg* 2008;393:865–870.
146. AbuRahma AF, Stone PA, Bates MC, Welch CA. Angioplasty/stenting of the superior mesenteric artery and celiac trunk: early and late outcomes. *J Endovasc Ther* 2003;10:1046–1053.
147. Zeller T, Rastan A, Schwarzwald U, Schwarz T, Frank U, Burgelin K, Sixt S, Muller C, Rothenpieler U, Flugel PC, Neumann FJ. Endovascular therapy of chronic mesenteric ischaemia. *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. Głowiczki ML, Glockner JF, Lerman LO, McKusick MA, Misra S, Grande JP, Textor SC. Preserved oxygenation despite reduced blood flow in poststenotic kidneys in human atherosclerotic renal artery stenosis. *Hypertension* 2010;55: 961–966.
157. Fatica RA, Port FK, Young EW. Incidence trends and mortality in end-stage renal disease attributed to renovascular disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2001;37:1184–1190.
158. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296–1305.
159. Hostetter TH. Chronic kidney disease predicts cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004;351:1344–1346.
160. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1989;110:101–107.
161. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561–1566.
162. Wright JR, Shurrab AE, Cooper A, Kalra PR, Foley RN, Kalra PA. Left ventricular morphology and function in patients with atherosclerotic renovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2746–2753.
163. Greco BA, Breyer JA. The natural history of renal artery stenosis: who should be evaluated for suspected ischemic nephropathy? *Semin Nephrol* 1996;16:2–11.
164. Schreiber MJ, Pohl MA, Novick AC. The natural history of atherosclerotic and fibrous renal artery disease. *Urol Clin North Am* 1984; 11:383–392.
165. Zierler RE, Bergelin RO, Davidson RC, Cantwell-Gab K, Polissar NL, Strandness DE Jr. A prospective study of disease progression in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Am J Hypertens* 1996; 9:1055–1061.
166. Jaarsveld 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 RF, Sixt S. Color-coded duplex ultrasound for diagnosis of renal artery stenosis and as follow-up examination after revascularization. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;71:995–999.
172. Zeller T, Frank U, Spath M, Roskamm H. [Color duplex ultrasound imaging of renal arteries and detection of hemodynamically relevant renal artery stenoses]. *Ultraschall Med* 2001;22:116–121.
173. Radermacher J, Weinkove R, Haller H. Techniques for predicting a favourable response to renal angioplasty in patients with renovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:799–805.
174. Vabinder 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, Scoble J. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009;361: 1953–1962.
192. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, Mali WP, Buskens E, Beek FJ, Braam B, Huysmans FT, Schultze Kool LJ, Rutten MJ, Doorenbos CJ, Aarts JC, Rabelink TJ, Plouin PF, Raynaud A, van Montfrans GA, Reekers JA, van den Meiracker AH, Pattynama PM, van de Ven PJ, Vroegindeweij D, Kroon AA, de Haan MW, Postma CT, Beutler JJ. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150:840–848, W150–W841.
193. Kalra PA, 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, Kurzyna M, Malek G, Berent H, Szmigielski C, Januszewicz W. Effects of the correction of renal artery stenosis on blood pressure, renal function and left ventricular morphology. *Blood Press* 1999;8:141–150.
199. Zeller T, Rastan A, Schwarzwald U, Muller C, Frank U, Burgelin K, Sixt S, Schwarz T, Noory E, Neumann FJ. Regression of left ventricular hypertrophy following stenting of renal artery stenosis. *J Endovasc Ther* 2007;14:189–197.
200. Schwarzwald U, Hauk M, Zeller T. RADAR—a randomised, multi-centre, prospective study comparing best medical treatment versus best medical treatment plus renal artery stenting in patients with haemodynamically relevant atherosclerotic renal artery stenosis. *Trials* 2009;10:60.
201. Sos TA, Pickering TG, Sniderman K, Saddekni S, Case DB, Silane MF, Vaughan ED Jr, Laragh JH. Percutaneous transluminal renal angioplasty in renovascular hypertension due to atheroma or fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med* 1983;309:274–279.
202. Slovut DP, Olin JW. Fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med* 2004; 350:1862–1871.
203. Davies MG, Saad WE, Peden EK, Mohiuddin IT, Naoum JJ, Lumsden AB. The long-term outcomes of percutaneous therapy for renal artery fibromuscular dysplasia. *J Vasc Surg* 2008;48:865–871.
204. Trinquart L, Mounier-Vehier C, Sapoval M, Gagnon N, Plouin PF. Efficacy of revascularization for renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2010;56:525–532.
205. van de Ven PJ, Kaatee R, Beutler JJ, Beek FJ, Woittiez AJ, Buskens E, Koomans HA, Mali WP. Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 1999;353:282–286.
206. Rastan A, Krankenberg H, Muller-Hulsbeck S, Sixt S, Tubler T, Muller C, Schwarzwald U, Frank U, Schwarz T, 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, Jasczke 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.
219. Hollenberg NK. Medical therapy of renovascular hypertension: efficacy and safety of captopril in 269 patients. *Cardiovasc Rev Rep* 1983;4:852–876.
220. Dorros G, Prince C, Mathiak L. Stenting of a renal artery stenosis achieves better relief of the obstructive lesion than balloon angioplasty. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1993;29:191–198.
221. Zeller T, Frank U, Muller C, Burgelin K, Sinn L, Horn B, Flugel PC, Schwarzwald U, Roskamm H, Neumann FJ. Stent-supported angioplasty of severe atherosclerotic renal artery stenosis preserves renal function and improves blood pressure control: long-term results from a prospective registry of 456 lesions. *J Endovasc Ther* 2004;11:95–106.
222. Zeller T, Frank U, Muller C, Burgelin K, Sinn L, Bestehorn HP, Cook-Brunns N, Neumann FJ. Predictors of improved renal function after percutaneous stent-supported angioplasty of severe atherosclerotic ostial renal artery stenosis. *Circulation* 2003;108:2244–2249.
223. Korsakas S, Mohaupt MG, Dinkel HP, Mahler F, Do DD, Voegelé J, Baumgartner I. Delay of dialysis in end-stage renal failure: prospective study on percutaneous renal artery interventions. *Kidney Int* 2004; 65:251–258.
224. Leng GC, Fowkes FG. The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose Questionnaire for use in epidemiological surveys. *J Clin Epidemiol* 1992;45:1101–1109.
225. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Criqui MH, Dolan NC, Chan C, Celic L, Pearce WH, Schneider JR, Sharma L, Clark E, Gibson D, Martin GJ. Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA* 2001;286:1599–1606.
226. Lijmer JG, Hunink MG, van den Dungen JJ, Loonstra J, Smit AJ. ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. *Ultrasound Med Biol* 1996;22: 391–398.
227. Stoffers HE, Kester AD, Kaiser V, Rinkens PE, Kitslaar PJ, Knottnerus JA. The diagnostic value of the measurement of the ankle-brachial systolic pressure index in primary health care. *J Clin Epidemiol* 1996; 49:1401–1405.
228. Baker JD, Dix DE. Variability of Doppler ankle pressures with arterial occlusive disease: an evaluation of ankle index and brachial-ankle pressure gradient. *Surgery* 1981;89:134–137.
229. Schroder F, Diehm N, Kareem S, Ames M, Pira A, Zwettler U, Lawall H, Diehm C. A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2006;44: 531–536.
230. Stein R, Hriljac I, Halperin JL, Gustavson SM, Teodorescu V, Olin JW. Limitation of the resting ankle-brachial index in symptomatic patients with peripheral arterial disease. *Vasc Med* 2006;11:29–33.
231. Aboyans V, Ho E, Denenberg JO, Ho LA, Natarajan L, Criqui MH. The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects. *J Vasc Surg* 2008;48:1197–1203.
232. Hiatt WR, Cox L, Greenwalt M, Griffin A, Schechter C. Quality of the assessment of primary and secondary endpoints in claudication and critical leg ischemia trials. *Vasc Med* 2005;10:207–213.
233. Ouriel K, McDonnell AE, Metz CE, Zarins CK. Critical evaluation of stress testing in the diagnosis of peripheral vascular disease. *Surgery* 1982;91:686–693.
234. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 2000;31:S1–S296.
235. Regensteiner JG, Gardner A, Hiatt WR. Exercise testing and exercise rehabilitation for patients with peripheral arterial disease: status in 1997. *Vasc Med* 1997;2: 147–155.
236. Koelemay MJ, den Hartog D, Prins MH, Kromhout JG, Legemate DA, Jacobs MJ. Diagnosis of arterial disease of the lower extremities with duplex ultrasonography. *Br J Surg* 1996;83:404–409.
237. Visser K, Hunink MG. Peripheral arterial disease: gadolinium-enhanced MR angiography versus color-guided duplex US—a meta-analysis. *Radiology* 2000; 216:67–77.
238. Collins R, Cranny G, Burch J, Aguiar-Ibanez R, Craig D, Wright K, Berry E, Gough M, Kleijnen J, Westwood M. A systematic review of duplex ultrasound, magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for the diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease. *Health Technol Assess* 2007;11:iii–iv, xi–xiii, 1–184.
239. Winter-Warnars HA, van der Graaf Y, Mali WP. Interobserver variation in duplex sonographic scanning in the femoropopliteal tract. *J Ultrasound Med* 1996;15:421–428; discussion 329–430.
240. Koelemay MJ, Legemate DA, van Gorp JA, de Vos H, Balm R, Jacobs MJ. Interobserver variation of colour duplex scanning of the popliteal, tibial and pedal arteries. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001;21:160–164.
241. Bandyk DF, Chauvapun JP. Duplex ultrasound surveillance can be worthwhile after arterial intervention. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2007;19:354–359; discussion 360–351.
242. Ferris BL, Mills JL Sr, Hughes JD, Durrani T, Knox R. Is early postoperative duplex scan surveillance of leg bypass grafts clinically important? *J Vasc Surg* 2003;37:495–500.
243. Ouwendijk R, de Vries M, Stijnen T, Pattynama PM, van Sambeek MR, Buth J, Tielbeek AV, van der Vliet DA, SchutzeKool LJ, Kitslaar PJ, de Haan MW, van Engelsehoven JM, Hunink MG. Multicenter randomized controlled trial of the costs and effects of noninvasive diagnostic imaging in patients with peripheral arterial disease: the DIPAD trial. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:1349–1357.
244. Hingorani A, Ascher E, Marks N. Preprocedural imaging: new options to reduce need for contrast angiography. *Semin Vasc Surg* 2007; 20:15–28.
245. Met R, Bipat S, Legemate DA, Reekers JA, Koelemay MJ. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;301:415–424.
246. Poon E, Yucel EK, Pagan-Marin H, Kayne H. Iliac artery stenosis measurements: comparison of two-dimensional time-of-flight and three-dimensional dynamic gadolinium-enhanced MR angiography. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169: 1139–1144.
247. Ho KY, de Haan MW, Kessels AG, Kitslaar PJ, van Engelsehoven JM. Peripheral vascular tree stenoses: detection with subtracted and non-subtracted MR angiography. *Radiology* 1998;206:673–681.
248. Quinn SF, Sheley RC, Semonsen KG, Leonardo VJ, Kojima K, Szumowski J. Aortic and lower-extremity arterial disease: evaluation with MR angiography versus conventional angiography. *Radiology* 1998; 206:693–701.
249. Nelemans PJ, Leiner T, de Vet HC, van Engelsehoven JM. Peripheral arterial disease: meta-analysis of the diagnostic performance of MR angiography. *Radiology* 2000;217:105–114.
250. Koelemay MJ, Lijmer JG, Stoker J, Legemate DA, Bossuyt PM. Magnetic resonance angiography for the evaluation of lower extremity arterial disease: a meta-analysis. *JAMA* 2001;285:1338–1345.
251. Barnes RW. Noninvasive diagnostic assessment of peripheral vascular disease. *Circulation* 1991;83:I20–I27.
252. Clement DL, Van Maele GO, De Pue NY. Critical evaluation of venous occlusion plethysmography in the diagnosis of occlusive arterial diseases in the lower limbs. *Int Angiol* 1985;4:69–74.
253. Watson L, Ellis B, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;4:CD000990.
254. Gardner AW, Poehlman ET. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis. *JAMA* 1995;274:975–980.
255. Bendermacher BL, Willigendaal EM, Tejjink JA, Prins MH. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2:CD005263.

256. Hiatt WR, Wolfel EE, Meier RH, Regensteiner JG. Superiority of treadmill walking exercise versus strength training for patients with peripheral arterial disease. Implications for the mechanism of the training response. *Circulation* 1994;90:1866–1874.
257. Hodges LD, Sandercock GR, Das SK, Brodie DA. Randomized controlled trial of supervised exercise to evaluate changes in cardiac function in patients with peripheral atherosclerotic disease. *Clin Physiol Funct Imaging* 2008;28:32–37.
258. Claeys R, Bogaert M, Clement D. Study on the non-drug, conservative treatment of intermittent claudication. *T Geneeskunde* 1982;38:585–588.
259. Treat-Jacobson D, Bronas UG, Leon AS. Efficacy of arm-ergometry versus treadmill exercise training to improve walking distance in patients with claudication. *Vasc Med* 2009;14:203–213.
260. Pande RL, Hiatt WR, Zhang P, Hittel N, Creager MA, McDermott M. A pooled analysis of the durability and predictors of treatment response of cilostazol in patients with intermittent claudication. *Vasc Med* 2010;15:181–188.
261. Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestersgaard-Andersen T, Lindholt JS. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:463–474.
262. O'Donnell ME, Badger SA, Sharif MA, Young IS, Lee B, Soong CV. The vascular and biochemical effects of cilostazol in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2009;49:1226–1234.
263. Leher P, Comte S, Gamand S, Brown TM. Naftidrofuryl in intermittent claudication: a retrospective analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;23 Suppl 3:S48–S52.
264. De Backer T, Vander Stichele R, Leher P, Van Bortel L. Naftidrofuryl for intermittent claudication: meta-analysis based on individual patient data. *BMJ* 2009; 338:b603.
265. Spengel F, Clement D, Boccalon H, Liard F, Brown T, Leher P. Findings of the Naftidrofuryl in Quality of Life (NIQOL) European study program. *Int Angiol* 2002;21:20–27.
266. Brevetti G, Diehm C, Lambert D. European multicenter study on propionyl-L-carnitine in intermittent claudication. *J Am Coll Cardiol* 1999;34: 1618–1624.
267. Hiatt WR, Regensteiner JG, Creager MA, Hirsch AT, Cooke JP, Olin JW, Gorbunov GN, Isner J, Lukjanov YV, Tsiatsishvili MS, Zabelskaya TF, Amato A. Propionyl-L-carnitine improves exercise performance and functional status in patients with claudication. *Am J Med* 2001;110:616–622.
268. Leizorovicz A, Becker F. Oral buflomedil in the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral arterial obstructive disease: a randomized, placebo-controlled, 4-year study. *Circulation* 2008; 117:816–822.
269. de Backer TL, Bogaert M, Vander Stichele R. Buflomedil for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD000988.
270. De Backer TL, Vander Stichele RH, Van Bortel LM. Bias in benefit–risk appraisal in older products: the case of buflomedil for intermittent claudication. *Drug Saf* 2009;32:283–291.
271. De Buyzere ML, Clement DL. Management of hypertension in peripheral arterial disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;50:238–263.
272. Shahin Y, Mazari F, Chetter I. Do angiotensin converting enzyme inhibitors improve walking distance in patients with symptomatic lower limb arterial disease? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Surg* 2011;9:209–213.
273. Bogaert MG, Clement DL. Lack of influence of propranolol and metoprolol on walking distance in patients with chronic intermittent claudication. *Eur Heart J* 1983;4:203–204.
274. Paravastu SC, Mendonca DA, da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:66–70.
275. Nicolai SP, Kruidenier LM, Bendermacher BL, Prins MH, Teijink JA. Ginkgo biloba for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2: CD006888.
276. Labropoulos N, Wierks C, Suffoletto B. Intermittent pneumatic compression for the treatment of lower extremity arterial disease: a systematic review. *Vasc Med* 2002;7:141–148.
277. de Haro J, Acin F, Florez A, Bleda S, Fernandez JL. A prospective randomized controlled study with intermittent mechanical compression of the calf in patients with claudication. *J Vasc Surg* 2010;51:857–862.
278. Diehm N, Baumgartner I, Jaff M, Do DD, Minar E, Schmidl J, Diehm C, Biamino G, Vermassen F, Scheinert D, van Sambeek MR, Schillinger M. A call for uniform reporting standards in studies assessing endovascular treatment for chronic ischaemia of lower limb arteries. *Eur Heart J* 2007;28:798–805.
279. Spronk S, Bosch JL, den Hoed PT, Veen HF, Pattynama PM, Hunink MG. Intermittent claudication: clinical effectiveness of endovascular revascularization versus supervised hospital-based exercise training—randomized controlled trial. *Radiology* 2009;250:586–595.
280. Klein WM, van der Graaf Y, Seegers J, Moll FL, Mali WP. Long-term cardiovascular morbidity, mortality, and reintervention after endovascular treatment in patients with iliac artery disease: The Dutch Iliac Stent Trial Study. *Radiology* 2004;232:491–498.
281. Bosch JL, Hunink MG. Meta-analysis of the results of percutaneous transluminal angioplasty and stent placement for aortoiliac occlusive disease. *Radiology* 1997; 204:87–96.
282. Kashyap VS, Pavkov ML, Bena JF, Sarac TP, O'Hara PJ, Lyden SP, Clair DG. The management of severe aortoiliac occlusive disease: endovascular therapy rivals open reconstruction. *J Vasc Surg* 2008;48:1451–1457.
283. Grenacher L, Rohde S, Ganger E, Deutsch J, Kauffmann GW, Richter GM. In vitro comparison of self-expanding versus balloon-expandable stents in a human ex vivo model. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006;29:249–254.
284. Tetteroo E, van der Graaf Y, Bosch JL, van Engelen AD, Hunink MG, Eikelboom BC, Mali WP. Randomised comparison of primary stent placement versus primary angioplasty followed by selective stent placement in patients with iliac-artery occlusive disease. Dutch Iliac Stent Trial Study Group. *Lancet* 1998;351:1153–1159.
285. Schillinger M, Sabeti S, Dick P, Amighi J, Mlekusch W, Schlager O, Loewe C, Cejna M, Lammer J, Minar E. Sustained benefit at 2 years of primary femoropopliteal stenting compared with balloon angioplasty with optional stenting. *Circulation* 2007;115:2745–2749.
286. Dick P, Wallner H, Sabeti S, Loewe C, Mlekusch W, Lammer J, Koppensteiner R, Minar E, Schillinger M. Balloon angioplasty versus stenting with nitinol stents in intermediate length superficial femoral artery lesions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;74:1090–1095.
287. Scheinert D, Scheinert S, Sax J, Piorkowski C, Braunlich S, Ulrich M, Biamino G, Schmidt A. Prevalence and clinical impact of stent fractures after femoropopliteal stenting. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:312–315.
288. Duda SH, Bosiers M, Lammer J, Scheinert D, Zeller T, Oliva V, Tielbeek A, Anderson J, Wiesinger B, Tepe G, Lansky A, Jaff MR, Mudde C, Tieleman H, Beregi JP. Drug-eluting and bare nitinol stents for the treatment of atherosclerotic lesions in the superficial femoral artery: long-term results from the SIROCCO trial. *J Endovasc Ther* 2006;13:701–710.
289. Tepe G, Zeller T, Albrecht T, Heller S, Schwarzwald U, Beregi JP, Claussen CD, Oldenburg A, Scheller B, Speck U. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. *N Engl J Med* 2008;358:689–699.
290. Kedora J, Hohmann S, Garrett W, Munschauer C, Theune B, Gable D. Randomized comparison of percutaneous Viabahn stent grafts vs prosthetic femoral–popliteal bypass in the treatment of superficial femoral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg* 2007;45:10–16.
291. Laird JR, Katzen BT, Scheinert D, Lammer J, Carpenter J, Buchbinder M, Dave R, Ansel G, Lansky A, Cristea E, Collins TJ, Goldstein J, Jaff MR; RESILIENT Investigators. Nitinol stent implantation versus balloon angioplasty for lesions in the superficial femoral artery and proximal popliteal artery: twelve-month results from the RESILIENT randomized trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:267–276.
292. Ferraresi R, Centola M, Ferlini M, Da Ros R, Caravaggi C, Assaloni R, Sganzeroli A, Pomidossi G, Bonanomi C, Danzi GB. Long-term outcomes after angioplasty of isolated, below-the-knee arteries in diabetic patients with critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37:336–342.

293. Conrad MF, Kang J, Cambria RP, Brewster DC, Watkins MT, Kwolek CJ, LaMuraglia GM. Infrapopliteal balloon angioplasty for the treatment of chronic occlusive disease. *J Vasc Surg* 2009;50:799–805.
294. Siablis D, Karnabatidis D, Katsanos K, Diamantopoulos A, Spiliopoulos S, Kagadis GC, Tsolakis J. Infrapopliteal application of sirolimus-eluting versus bare metal stents for critical limb ischemia: analysis of long-term angiographic and clinical outcome. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:1141–1150.
295. Chiu KW, Davies RS, Nightingale PG, Bradbury AW, Adam DJ. Review of direct anatomical open surgical management of atherosclerotic aorto-iliac occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39:460–471.
296. Twine CP, McLain AD. Graft type for femoro-popliteal bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;5:CD001487.
297. Griffiths GD, Nagy J, Black D, Stonebridge PA. Randomized clinical trial of distal anastomotic interposition vein cuff in infrainguinal polytetrafluoroethylene bypass grafting. *Br J Surg* 2004;91:560–562.
298. SCAMICOS. PTFE bypass to below-knee arteries: distal vein collar or not? A prospective randomised multicentre study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39: 747–754.
299. Takagi H, Goto SN, Matsui M, Manabe H, Umemoto T. A contemporary meta-analysis of Dacron versus polytetrafluoroethylene grafts for femoropopliteal bypass grafting. *J Vasc Surg* 2010;52:232–236.
300. Johnson WC, Lee KK. A comparative evaluation of polytetrafluoroethylene, umbilical vein, and saphenous vein bypass grafts for femoral-popliteal aboveknee revascularization: a prospective randomized Department of Veterans Affairs cooperative study. *J Vasc Surg* 2000;32:268–277.
301. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, Ruckley CV, Raab GM; BASIL TrialParticipants. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: an intention-to-treat analysis of amputation-free and overall survival in patients randomized to a bypass surgery-first or a balloon angioplasty-first revascularization strategy. *J Vasc Surg* 2010;51:5S–17S.
302. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, Ruckley CV, Raab G, Storkey H. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1925–1934.
303. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, Ruckley CV, Raab GM; BASIL TrialParticipants. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: a survival prediction model to facilitate clinical decision making. *J Vasc Surg* 2010;51:52S–68S.
304. Diehm N, Schillinger M, Minar E, Gretener S, Baumgartner I. TASC II section E3 on the treatment of acute limb ischemia: commentary from European interventionists. *J Endovasc Ther* 2008;15:126–128.
305. Bandyk DF. Surveillance after lower extremity arterial bypass. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2007;19:376–383.
306. Davies AH, Hawdon AJ, Sydes MR, Thompson SG; VGSTParticipants. Is duplex surveillance of value after leg vein bypass grafting? Principal results of the Vein Graft Surveillance Randomised Trial (VGST). *Circulation* 2005;112:1985–1991.
307. Brumberg RS, Back MR, Armstrong PA, Cuthbertson D, Shames ML, Johnson BL, Bandyk DF. The relative importance of graft surveillance and warfarin therapy in infrainguinal prosthetic bypass failure. *J Vasc Surg* 2007;46:1160–1166.
308. Brown J, Lethaby A, Maxwell H, Wawrzyniak AJ, Prins MH. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;4:CD000535.
309. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial. *Lancet* 2000;355:346–351.
310. Johnson WC, Williford WO; Department of Veterans Affairs Cooperative Study #362. Benefits, morbidity, and mortality associated with long-term administration of oral anticoagulant therapy to patients with peripheral arterial bypass procedures: a prospective randomized study. *J Vasc Surg* 2002;35:413–421.
311. Sarac TP, Huber TS, Back MR, Ozaki CK, Carlton LM, Flynn TC, Seeger JM. Warfarin improves the outcome of infrainguinal vein bypass grafting at high risk for failure. *J Vasc Surg* 1998;28:446–457.
312. Belch JJ, Dormandy J, CASPAR Writing Committee, Biasi BM, Cairrols M, Diehm C, Eikelboom B, Gollgode J, Jawien A, Lepantalo M, Norgren L, Hiatt WR, Becquemin JP, Bergqvist D, Clement D, Baumgartner I, Minar E, Stonebridge P, Vermassen F, Matyas L, Leizorovicz A. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg* 2010;52:825–833, 833 e821–822.
313. Dagher NN, Modrall JG. Pharmacotherapy before and after revascularization: anticoagulation, antiplatelet agents, and statins. *Semin Vasc Surg* 2007;20:10–14.
314. Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, Ikeda U, Shintani S, Masaki H, Amano K, Kishimoto Y, Yoshimoto K, Akashi H, Shimada K, Iwasaka T, Imaizumi T. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:427–435.
315. Kusumanto YH, van Weel V, Mulder NH, Smit AJ, van den Dungen JJ, Hooymans JM, Sluiter WJ, Tio RA, Quax PH, Gans RO, Dullaart RP, Hospers GA. Treatment with intramuscular vascular endothelial growth factor gene compared with placebo for patients with diabetes mellitus and critical limb ischemia: a double-blind randomized trial. *Hum Gene Ther* 2006;17: 683–691.
316. Nikol S, Baumgartner I, Van Belle E, Diehm C, Visona A, Capogrossi MC, Ferreira-Maldent N, Gallino A, Wyatt MG, Wijesinghe LD, Fusari M, Stephan D, Emmerich J, Pompilio G, Vermassen F, Pham E, Grek V, Coleman M, Meyer F. Therapeutic angiogenesis with intramuscular NV1FGF improves amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *Mol Ther* 2008;16:972–978.
317. Shigematsu H, Yasuda K, Iwai T, Sasajima T, Ishimaru S, Ohashi Y, Yamaguchi T, Ogihara T, Morishita R. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of hepatocyte growth factor plasmid for critical limb ischemia. *Gene Ther* 2010;17:1152–1161.
318. Rajagopalan S, Mohler ER 3rd, Lederman RJ, Mendelsohn FO, Sucedo JF, Goldman CK, Blebea J, Macko J, Kessler PD, Rasmussen HS, Annex BH. Regional angiogenesis with vascular endothelial growth factor in peripheral arterial disease: a phase II randomized, double-blind, controlled study of adenoviral delivery of vascular endothelial growth factor 121 in patients with disabling intermittent claudication. *Circulation* 2003;108:1933–1938.
319. Grossman PM, Mendelsohn F, Henry TD, Hermiller JB, Litt M, Sucedo JF, Weiss RJ, Kandzari DE, Kleiman N, Anderson RD, Gottlieb D, Karlsberg R, Snell J, Rocha-Singh K. Results from a phase II multicenter, double-blind placebocontrolled study of Del-1 (VLTS-589) for intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. *Am Heart J* 2007;153:874–880.
320. Huang PP, Yang XF, Li SZ, Wen JC, Zhang Y, Han ZC. Randomised comparison of G-CSF-mobilized peripheral blood mononuclear cells versus bone marrow mononuclear cells for the treatment of patients with lower limb arteriosclerosis obliterans. *Thromb Haemost* 2007; 98:1335–1342.
321. Sprengers RW, Moll FL, Verhaar MC. Stem cell therapy in PAD. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39 Suppl 1:S38–S43.
322. Belch J, Hiatt WR, Baumgartner I, Driver IV, Nikol S, Norgren L, Van Belle E; on behalf of the TAMARIS Committees and Investigators. Effect of fibroblast growth factor NV1FGF on amputation and death: a randomized placebocontrolled trial of gene therapy in critical limb ischaemia. *Lancet* 2011;377: 1929–1937.
323. Whyman MR, Fowkes FG, Kerracher EM, Gillespie IN, Lee AJ, Housley E, Ruckley CV. Is intermittent claudication improved by percutaneous transluminal angioplasty? A randomized controlled trial. *J Vasc Surg* 1997;26:551–557.
324. Greenhalgh RM, Belch JJ, Brown LC, Gaines PA, Gao L, Reise JA, Thompson SG. The adjuvant benefit of angioplasty in patients with mild to moderate intermittent claudication (MIMIC) managed by supervised exercise, smoking cessation advice and best medical therapy: results from two randomised trials for stenotic femoropopliteal and aortoiliac arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;36: 680–688.

325. Murphy TP, Hirsch AT, Ricotta JJ, Cutlip DE, Mohler E, Regensteiner JG, Comerota AJ, Cohen DJ: CLEVER Steering Committee. The Claudication: Exercise Vs. Endoluminal Revascularization (CLEVER) study: rationale and methods. *J Vasc Surg* 2008;47:1356–1363.
326. Diehm C, Lange S, Darius H, Pittrow D, von Stritzky B, Tepohl G, Haberl RL, Allenberg JR, Dasch B, Trampisch HJ. Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care. *Eur Heart J* 2006;27:1743–1749.
327. Slovut DP, Sullivan TM. Critical limb ischemia: medical and surgical management. *Vasc Med* 2008;13:281–291.
328. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, Jones DN. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg* 1997;26:517–538.
329. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg* 2007;45:645–654.
330. Catalano M, Born G, Peto R. Prevention of serious vascular events by aspirin amongst patients with peripheral arterial disease: randomized, double-blind trial. *J Intern Med* 2007;261:276–284.
331. Dick F, Diehm N, Galimanis A, Husmann M, Schmidli J, Baumgartner I. Surgical or endovascular revascularization in patients with critical limb ischemia: influence of diabetes mellitus on clinical outcome. *J Vasc Surg* 2007;45:751–761.
332. Lawrence PF, Chandra A. When should open surgery be the initial option for critical limb ischaemia? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39 Suppl 1:S32–S37.
333. Van Damme H, Zhang L, Baguet E, Creemers E, Albert A, Limet R. Crural artery bypass with the autogenous greater saphenous vein. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26:635–642.
334. Pomposelli FB, Kansal N, Hamdan AD, Belfield A, Sheahan M, Campbell DR, Skillman JJ, Logerfo FW. A decade of experience with dorsalis pedis artery bypass: analysis of outcome in more than 1000 cases. *J Vasc Surg* 2003;37: 307–315.
335. Conte MS, Geraghty PJ, Bradbury AW, Hevelone ND, Lipsitz SR, Moneta GL, Nehler MR, Powell RJ, Sidawy AN. Suggested objective performance goals and clinical trial design for evaluating catheter-based treatment of critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2009;50:1462–1473.
336. Wolfe JH, Wyatt MG. Critical and subcritical ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;13:578–582.
337. Taylor SM, Cull DL, Kalbaugh CA, Cass AL, Harmon SA, Langan EM 3rd, Youkey JR. Critical analysis of clinical success after surgical bypass for lowerextremity ischemic tissue loss using a standardized definition combining multiple parameters: a new paradigm of outcomes assessment. *J Am Coll Surg* 2007;204: 831–838.
338. Dormandy JA. Prostanoid drug therapy for peripheral arterial occlusive disease—the European experience. *Vasc Med* 1996;1:155–158.
339. Creutzig A, Lehmacher W, Elze M. Meta-analysis of randomised controlled prostaglandin E1 studies in peripheral arterial occlusive disease stages III and IV. *Vasa* 2004;33:137–144.
340. Ruffolo AJ, Romano M, Ciapponi A. Prostanoids for critical limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1:CD006544.
341. Ubbink DT, Vermeulen H. Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3:CD004001.
342. Sobel M, Verhaeghe R. Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:815S–843S.
343. Ouriel K, Shortell CK, DeWeese JA, Green RM, Francis CW, Azodo MV, Gutierrez OH, Manzione JV, Cox C, Marder VJ. A comparison of thrombolytic therapy with operative revascularization in the initial treatment of acute peripheral arterial ischemia. *J Vasc Surg* 1994;19:1021–1030.
344. Results of a prospective randomized trial evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of the lower extremity. The STILE trial. *Ann Surg* 1994;220: 251–266.
345. Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA. A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS) Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:1105–1111.
346. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlat C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schlij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky P, Alfieri O, Dunning J, Elia S, Kappetein P, Lockowandt U, Sarris G, Vouhe P, von Segesser L, Agewall S, Aladashvili A, Alexopoulos D, Antunes MJ, Atalar E, Brutel de la Riviere A, Doganov A, Eha J, Fajadet J, Ferreira R, Garot J, Halcox J, Hasin Y, Janssens S, Kervinen K, Laufer G, Legrand V, Nashef SA, Neumann FJ, Niemela K, Nihoyanopoulos P, Noc M, Piek JJ, Pirk J, Rozenman Y, Sabate M, Starc R, Thielmann M, Wheatley DJ, Windecker S, Zembala M. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010;31:2501–2555.
347. Cupples LA, Gagnon DR, Wong ND, Ostfeld AM, Kannel WB. Pre-existing cardiovascular conditions and long-term prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham Study. *Am Heart J* 1993;125:863–872.
348. Alberts MJ, Bhatt DL, Mas JL, Ohman EM, Hirsch AT, Rother J, Sallate G, Goto S, Smith SC Jr, Liau CS, Wilson PW, Steg PG; REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry Investigators. Three-year follow-up and event rates in the international REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J* 2009;30:2318–2326.
349. Ferrieres J, Cambou JP, Gayet JL, Herrmann MA, Leizorovicz A. Prognosis of patients with atherothrombotic disease: a prospective survey in a non-hospital setting. *Int J Cardiol* 2006;112:302–307.
350. Aboyans V, Lacroix P. Indications for carotid screening in patients with coronary artery disease. *Presse Med* 2009;38:977–986.
351. Blacker DJ, Flemming KD, Link MJ, Brown RD Jr. The preoperative cerebrovascular consultation: common cerebrovascular questions before general or cardiac surgery. *Mayo Clin Proc* 2004;79:223–229.
352. Aboyans V, Lacroix P, Guilloux J, Rolle F, Le Guyader A, Cautres M, Cornu E, Laskar M. A predictive model for screening cerebrovascular disease in patient undergoing coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2005;4:90–95.
353. Brown KR, Kresowik TF, Chin MH, Kresowik RA, Grund SL, Hendel ME. Multistate population-based outcomes of combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass. *J Vasc Surg* 2003;37:32–39.
354. Selim M. Perioperative stroke. *N Engl J Med* 2007;356:706–713.
355. Naylor R, Cuffe RL, Rothwell PM, Loftus IM, Bell PR. A systematic review of outcome following synchronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass: influence of surgical and patient variables. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26:230–241.
356. Kolh PH, Comte L, Tchana-Sato V, Honore C, Kerzmann A, Mauer M, Limet R. Concurrent coronary and carotid artery surgery: factors influencing perioperative outcome and long-term results. *Eur Heart J* 2006;27:49–56.
357. Hill MD, Shrive FM, Kennedy J, Feasby TE, Ghali WA. Simultaneous carotid endarterectomy and coronary artery bypass surgery in Canada. *Neurology* 2005;64:1435–1437.
358. Dubinsky RM, Lai SM. Mortality from combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass surgery in the US. *Neurology* 2007;68:195–197.
359. Byrne J, Darling RC 3rd, Roddy SP, Mehta M, Paty PS, Kreienberg PB, Chang BB, Ozsvath KJ, Shah DM. Combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass grafting in patients with asymptomatic high-grade stenoses: an analysis of 758 procedures. *J Vasc Surg* 2006;44:67–72.
360. Char D, Cuadra S, Ricotta J, Bilfinger T, Giron F, McLarty A, Krukenkamp I, Saltman A, Seifert F. Combined coronary artery bypass and carotid endarterectomy: long-term results. *Cardiovasc Surg* 2002; 10:111–115.

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

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