



ΔΙΑΚΡΑΤΙΚΟ
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
σε συνεργασία με το
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ ΟΜΑΔΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΑΕΕ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΣΤΕΝΩΣΗ ΚΑΡΩΤΙΔΑΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Υπό

ΑΦΡΟΔΙΤΗ Α. ΤΣΙΑΚΟΥ
ΕΙΔΙΚΟΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ - ΕΠΙΜΕΛΗΤΡΙΑ Β'

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διακρατικού Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

*«Υπερηχογραφική Λειτουργική Απεικόνιση για την πρόληψη &
διάγνωση των αγγειακών παθήσεων»*

Λάρισα, 2018

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ

-ΚΑΚΚΟΣ ΣΤΑΥΡΟΣ

*Επικ. Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής
Αγγειοχειρουργική Κλινική Π.Γ.Ν. Πατρών
Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας
Πανεπιστήμιο Πάτρας*

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

-ΓΙΑΝΝΟΥΚΑΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ

*Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής
Διευθυντής Αγγειοχειρουργικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Λάρισας
Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

-ΚΟΥΒΕΛΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

Αγγειοχειρουργός, Επικουρικός Επιμελητής Π.Γ.Ν. Λάρισας

-ΑΝ.ΜΕΛΟΣ: ΣΠΑΝΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ

*Αγγειοχειρουργός
Ακαδημαϊκός Υπότροφος
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στον επιβλέποντα καθηγητή κ.Κάκκο Σταύρο για την αμέριστη
συμπαράσταση και βοήθεια του...
Στην οικογένεια μου...

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της παρακάτω εργασίας είναι η ανασκόπηση των μεθόδων διαστρωμάτωσης κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) ασθενών με ασυμπτωματική καρωτιδική στένωση βασιζομένη στην ανάλυση ειδικών χαρακτηριστικών της αθηρωματικής πλάκας που προκύπτουν από απεικονιστικές μεθόδους καθώς και σε κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά ώστε να εντοπιστούν εκείνοι που έχουν υψηλό κίνδυνο για ΑΕΕ. Βάση αυτής της διαστρωμάτωσης θα επιλέξουμε τους ασθενείς που χρήζουν θεραπευτική αντιμετώπιση με επεμβατικές τεχνικές είτε με ενδαρτηρεκτομή είτε με αγγειοπλαστική αποφεύγοντας τον κίνδυνο εμφάνισης ενός μελλοντικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου καθώς και εκείνους που χρήζουν μόνο φαρμακευτική αγωγή.

ABSTRACT

The aim of the present study is to evaluate, retrospectively, risk stratification factors for stroke among patients suffering from asymptomatic carotid stenosis. In an attempt to determine certain risk factors to acquire stroke, both clinical, biochemical and radiological findings- especially concerning plaque characteristics- are taken into account. Based on this classification, we will select patients that require intervention treatment (carotid endarterectomy or angioplasty) avoiding any new future ischemic strokes or incidents, as well as the ones that need medical treatment.

Πίνακας Περιεχομένων	
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	4
ABSTRACT.....	4
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.....	7
<u>ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ</u>	
<u>ΝΟΣΟΣ</u>	
A.ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	
B.ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ-ΦΛΕΓΜΟΝΗ	
Γ.ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ	
Δ.ΑΣΤΑΘΗΣ ΠΛΑΚΑ	
E. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΡΗΞΗΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗΣ ΠΛΑΚΑΣ	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.....	13
<u>ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΣ-ΑΕΕ</u>	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.....	14
<u>ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΣ</u>	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.....	17
<u>ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΤΗΣ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ</u>	
<u>ΤΩΝ ΚΑΡΩΤΙΔΩΝ</u>	
A.ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ	
α.ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ DOPPLER	
β.ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΤΗΣ ΣΤΕΝΩΣΗΣ	
γ.ΙΜΤ (ΠΑΧΟΣ ΕΣΩ-ΜΕΣΟΥ ΧΙΤΩΝΑ)	
δ.ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗΣ ΠΛΑΚΑΣ-	
<u>ΗΧΟΓΕΝΕΙΑ</u>	
B.CT	
C.PET	
D.MRI	
E. ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑ ΚΑΙ DSA	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5.....	24
<u>ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ ΚΑΡΩΤΙΔΩΝ-ΕΥΑΛΩΤΗ ΠΛΑΚΑ-</u>	
<u>ΑΕΕ</u>	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6.....	26
<u>ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ</u>	
<u>ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗ ΣΤΕΝΩΣΗ</u>	
1.Βαθμός στένωσης	
2.Μορφολογία αθηρωματικής πλάκας	
α. Επιφάνεια αθηρωματικής πλάκας	
β. Περιεχόμενο και κατανομή αθηρωματικής πλάκας	

- γ. Ανάλυση εμβαδού ή όγκου
- δ. Κίνηση της αθηρωματικής πλάκας
- 3.Εμβολική δραστηριότητα της αθηρωματικής πλάκας
- 4. Σήματα μικροεμβολής υψηλής συχνότητας στο διακρανιακό Doppler (TCD)
- 5.Επιδείνωση του βαθμού στένωσης
- 6.Διαστρωμάτωση κινδύνου με βάση τα κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών σε συνδυασμό με τον βαθμό στένωσης και την μορφολογία της αθηρωματικής πλάκας

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7.....37

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

A.ΓΕΝΙΚΑ ΜΕΤΡΑ-ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

- 1.ΔΙΑΚΟΠΗ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ
- 2.ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΑΣΚΗΣΗ-ΔΙΑΚΟΠΗ ΚΑΘΙΣΤΙΚΗΣ ΖΩΗΣ
- 3.ΑΝΤΙΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ
- 4.ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ
- 5.ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ
- 6.ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΑΙ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΣ
- 7.ΥΠΕΡΟΜΟΚΥΣΤΕΙΝΑΙΜΙΑ
- 8.ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

B.ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ-ΕΠΑΝΑΓΓΕΙΩΣΗ

- 1.ΕΝΔΑΡΤΗΡΕΚΤΟΜΗ (CEA)
- 2.ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΜΕ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ STENT (CAS)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8.....56

Σύνοψη των θεραπευτικών μεθόδων και σύγχρονες κατευθύνσεις

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 959

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ

Α.ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η αθηροσκλήρωση είναι η κύρια αιτία καρδιαγγειακής νόσου στην οποία συμπεριλαμβάνεται η στένωση των καρωτίδων και των ενδοκράνιων εγκεφαλικών αγγείων, η στεφανιαία νόσος καθώς και η περιφερική αρτηριακή νόσος κυρίως των κάτω άκρων. Πρόκειται λοιπόν για μια συστηματική νόσο.

Η σημερινή επιδημία της αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου σχετίζεται με τη βιομηχανική επανάσταση του 17^{ου} αιώνα όπου η μειωμένη σωματική δραστηριότητα, η χρήση καπνού και η αυξημένη κατανάλωση ζάχαρης, υδατανθράκων και λίπους εκείνη την εποχή οδήγησε στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης. Μετά τη μελέτη Framingham (που ξεκίνησε το 1946) εντοπίστηκαν οι λεγόμενοι τροποποιησιμοι παράγοντες κινδύνου υπεύθυνοι για την εμφάνιση της καρδιαγγειακής νόσου.¹ Οι κυβερνήσεις οργάνωσαν εκστρατείες υγείας με στόχο τη μείωση του επιπολασμού των τροποποιησίμων παραγόντων κινδύνου με αποτέλεσμα στα μέσα της δεκαετίας του 1960, ο αριθμός των θανάτων ανά 100.000 κατοίκους που οφείλονταν στην καρδιαγγειακή νόσο άρχισε να μειώνεται.² Η καρδιαγγειακή νόσος επομένως και η θνησιμότητα μειώθηκε σημαντικά στις βιομηχανικές χώρες λόγω της τροποποίησης των παραγόντων κινδύνου παρά την αύξηση της ηλικίας του πληθυσμού ενώ η μείωση αυτή επιβραδύνθηκε στην δεκαετία του '90 λόγω της αύξησης της παχυσαρκίας, του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 καθώς και του καπνίσματος.³

Οι συνέπειες της αθηροσκλήρωσης παραμένουν μια τεράστια πρόκληση για τη δημόσια υγεία. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ, World Health Organization, WHO) εκτιμά ότι το ΑΕΕ είναι η κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως, προκαλώντας πάνω από 17 εκατομμύρια θανάτους το 2012 που αντιστοιχούσε σε 31% όλων των θανάτων παγκοσμίως. 7,4 εκατομμύρια θανάτων οφειλόταν σε στεφανιαία νόσο και 6,7 εκατομμύρια σε εγκεφαλικό επεισόδιο.⁴ Σίγουρα αναμένεται σημαντική αύξηση στον απόλυτο αριθμό ατόμων με εγκεφαλικό επεισόδιο λόγω του αυξανόμενου προσδόκιμου επιβίωσης του πληθυσμού ακόμη και αν τα ποσοστά των εγκεφαλικών επεισοδίων μειωθούν ή διατηρηθούν στα ίδια επίπεδα. Το ΑΕΕ είναι η κύρια αιτία αναπηρίας σε ηλικιωμένους ενήλικες και παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στις δαπάνες της

υγειονομικής περίθαλψης. Η American Heart Association εκτιμά ότι το ετήσιο συνολικό κόστος του εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν 320 δισεκατομμύρια δολάρια το 2011.⁵

Β. ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ-ΦΛΕΓΜΟΝΗ

Παραδοσιακά, η αθηροσκλήρωση έχει θεωρηθεί ως προοδευτική νόσος αποθήκευσης χοληστερόλης στο τοίχωμα των αρτηριών. Τα τελευταία χρόνια, ωστόσο, έχει αναγνωριστεί πως η αθηροσκλήρωση είναι μια προοδευτική, πολυπαραγοντική, χρόνια φλεγμονώδης νόσος που ξεκινάει πολύ νωρίς ακόμα και από την γέννηση. Στην πραγματικότητα, η φλεγμονή παίζει έναν σημαντικό παθογενετικό ρόλο σε όλα τα στάδια της αθηροσκλήρωσης σε συνδυασμό με την αστάθεια των αθηροσκληρωτικών πλακών.⁶⁻⁸

Η αστάθεια της πλάκας δεν αφορά μια μεμονωμένη πλάκα αλλά πρόκειται για μια συστηματική φλεγμονώδη κατάσταση με ασταθείς πλάκες να εντοπίζονται σε πολλαπλά σημεία των αρτηριών. Μια ασταθής / συμπτωματική καρωτιδική πλάκα οφείλεται επομένως σε μια γενικευμένη ενεργοποίηση της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας καθώς επίσης και σε υψηλότερο κίνδυνο μελλοντικών ΑΕΕ.⁹⁻¹² Υπάρχει ένας κοινός παθογόνος μηχανισμός που αφορά την φλεγμονή της ασταθούς αθηρωματικής πλάκας τόσο στις καρωτίδες όσο και στις στεφανιαίες αρτηρίες. Αυτό οφείλεται στην παρουσία των κλασικών παραγόντων κινδύνου όπως η υπέρταση, η υπερχοληστερολαιμία, το κάπνισμα και ο διαβήτης καθώς και στα αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών δεικτών όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), τα λευκά αιμοσφαίρια και το ινωδογόνο. Επίσης σε ασθενείς με χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, η φλεγμονή είναι αιτία επιταχυνόμενης αθηροσκλήρωσης και επομένως οι ασθενείς αυτοί βρίσκονται σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες που παράγονται από μια τοπική φλεγμονή εισέρχονται στην συστηματική κυκλοφορία και έτσι ξεκινάει μια συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση. Η συστηματική αυτή φλεγμονή μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων που θεωρείται βασικός μηχανισμός έναρξης της αθηροσκλήρωσης.¹³⁻¹⁶

Γ. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ

Η αθηροσκλήρωση είναι μία νόσος των αρτηριών μεγάλου και μέσου μεγέθους, που χαρακτηρίζεται από σταδιακό σχηματισμό αθηρωματικών πλακών στο αρτηριακό τοίχωμα πλούσιων σε

λιπώδεις ουσίες. Αυτό οδηγεί σε στένωση του αγγειακού αυλού και μειωμένη ροή αίματος στους ιστούς. Οι αθηρωματικές αυτές πλάκες μπορούν να γίνουν ασταθείς και να ραγούν, να ενεργοποιηθεί ο μηχανισμός της πήξης και να σχηματιστεί θρόμβος, με συνέπεια την εκδήλωση ενός οξέος στεφανιαίου συνδρόμου όταν η ρήξη συμβεί στις στεφανιαίες αρτηρίες ή ενός ΑΕΕ όταν συμβεί στις καρωτίδες.

Η διαδικασία της αθηροσκλήρωσης είναι προοδευτική και περιλαμβάνει μια σειρά από στάδια, τα οποία με χρονική σειρά είναι τα εξής:

- Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των αρτηριών
- Φλεγμονή του αγγειακού τοιχώματος
- Συσσώρευση κατά τόπους λιπιδίων (ιδιαίτερα χοληστερόλης) και φλεγμονωδών κυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα.
- Συσσώρευση υλικών από κατεστραμμένα κύτταρα μέσα και κάτω από τον έσω χιτώνα (intima) του αγγείου.

Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου αποτελεί το εναρκτήριο βήμα της αθηρογόνου διαδικασίας. Το ενδοθήλιο που αποτελείται από ενδοθηλιακά κύτταρα αποτελεί την εσωτερική στιβάδα του αυλού των αγγείων. Η βλάβη και δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων, προκαλείται από την επίδραση πολλαπλών παραγόντων όπως :

τοξικές ουσίες του καπνού που κυκλοφορούν στο αίμα, οξειδωμένα σωματίδια χοληστερόλης χαμηλής πυκνότητας (LDL), γενετικοί παράγοντες, τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης, αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης, λοιμώδεις παράγοντες (που οδηγούν σε φλεγμονώδη αντίδραση και παραγωγή κυτοκινών), αρτηριακή υπέρταση, η στροβιλώδης αιματική ροή εντός του αυλού του αγγείου, η επίδραση ελεύθερων ριζών του οξυγόνου και η γήρανση.

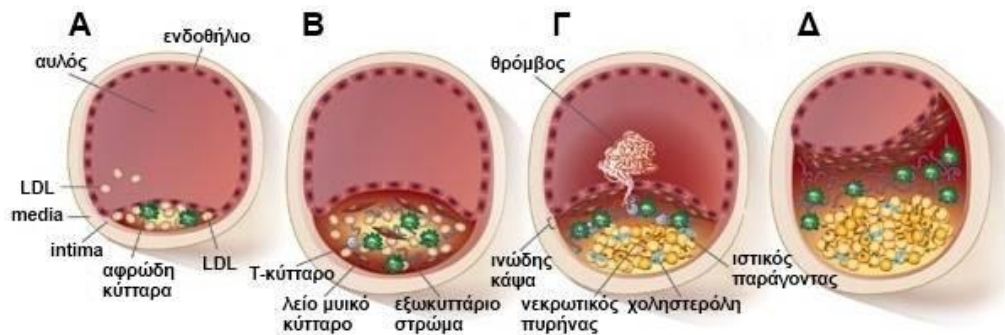
Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου διαταράσσει την ισορροπία των παραγόμενων από το ενδοθήλιο ουσιών. Έτσι ελαττώνεται η παραγωγή του οξειδίου του αζώτου, από τα ενδοθηλιακά κύτταρα που αποτελεί ουσία με σημαντική αγγειοδιασταλτική και αντιθρομβωτική δράση. Αντίθετα, αυξάνεται η παραγωγή αγγειοσυσταλτικών ουσιών, όπως η ενδοθηλίνη-1 και η αγγειοτενσίνη- II. Επίσης σε δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων παρατηρείται στη μεμβράνη τους αύξηση των μορίων προσκόλλησης (adhesion molecules- μόρια που διευκολύνουν την προσκόλληση λευκοκυττάρων). Εκκρίνονται ουσίες που προάγουν τη μετανάστευση κυττάρων και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό ενώ η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου δημιουργεί περιβάλλον που προδιαθέτει για θρόμβωση. Η ελαττωμένη έκκριση NO ευνοεί την

ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Επιπλέον παράγονται τοπικά μικρότερα επίπεδα αντιθρομβωτικών και θρομβολυτικών ουσιών, όπως ο ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (tissue plasminogen activator, t-PA). Παράλληλα αυξάνονται τα επίπεδα ουσιών που ευνοούν τη θρόμβωση, όπως ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (plasminogen activator inhibitor -PAI). Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία διαμορφώνει τοπικές συνθήκες που ευνοούν την έναρξη και την περαιτέρω πρόοδο της αθηροσκληρωτικής διεργασίας. Λευκοκύτταρα που βρίσκονται στην κυκλοφορία του αίματος προσκολλώνται σε ενδοθηλιακά κύτταρα που δυσλειτουργούν και μεταναστεύουν κάτω από το ενδοθήλιο (στην υπενδοθηλιακή στιβάδα). Εκεί μετατρέπονται σε μακροφάγα κύτταρα, τα οποία προσλαμβάνουν προϊόντα οξειδωσης λιπιδίων και εστέρες χοληστερόλης και δημιουργούν τα αφρώδη κύτταρα, σχηματίζοντας τις πρώιμες αθηρωματικές βλάβες (βλάβες τύπου I). Οι πρώιμες αθηρωματικές βλάβες καθώς ωριμάζουν διηθούνται από λεία μυϊκά κύτταρα και άλλα λιπίδια ενώ τα αφρώδη κύτταρα αυξάνουν και οργανώνονται σε στοιβάδες που γίνονται μακροσκοπικά ορατές, ως κιτρινωπές λωρίδες ή ταινίες στην εσωτερική επιφάνεια των αρτηριών και λέγονται λιπώδεις γραμμώσεις (fatty streaks) (βλάβες τύπου II). Στην συνέχεια επέρχεται εναπόθεση συνδετικού ιστού και συσσώρευση εξωκυττάρων «μικροσταγονιδίων» λιπιδίων (βλάβες τύπου III ή προαθήρωμα). Οι πρώιμες αυτές βλάβες αναπτύσσονται συνήθως κατά τις τρεις πρώτες δεκαετίες της ζωής. Η βλάβη τύπου IV (αθήρωμα) περιέχει μεγάλη ποσότητα εξωκυττάρων λιπιδίων και καταλαμβάνει μια εκτεταμένη, αλλά καλώς περιεγραμμένη περιοχή του έσω αγγειακού χιτώνα. Το τμήμα της βλάβης που καταλαμβάνεται από τα λιπίδια αυτά είναι γνωστό ως «λιπώδης πυρήνας». Η αύξηση της εναπόθεσης ινιδίων κολλαγόνου και ο σχηματισμός στιβάδας ινώδους ιστού στα όρια του λιπώδη πυρήνα (ινώδης κάψα) οδηγεί στο σχηματισμό της βλάβης τύπου IV (ινοαθήρωμα). Η ανάπτυξη και μεγέθυνση της πλάκας ευνοείται από την τοπική παραγωγή, από ενδοθηλιακά κύτταρα, μακροφάγα και ενεργοποιημένα αιμοπετάλια, ουσιών που προάγουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και έτσι οδηγούν σε αύξηση των κυττάρων που συμμετέχουν στη διαμόρφωση της αθηρωματικής πλάκας. Τέτοιες ουσίες είναι ο προερχόμενος από τα αιμοπετάλια αυξητικός παράγοντας (platelet-derived growth factor-PDGF), ο μεταμορφωτικός και αυξητικός παράγοντας -β (transforming growth factor-beta, TGF-B), και ο παρόμοιος με την ινσουλίνη αυξητικός παράγοντας (insulin-like growth factor, IGF).

Η προοδευτική μεγέθυνση της αθηρωματικής πλάκας αρχικά

προκαλεί αναδιαμόρφωση προς τα έξω (outward remodelling) του αγγειακού τοιχώματος, δηλαδή επέκταση προς τα έξω του αγγειακού τοιχώματος, με διάταση του αγγείου. Αυτό περιορίζει σε κάποιο βαθμό την ελάττωση του εμβαδού διατομής της αρτηρίας, που προκαλείται από την αθηρωματική πλάκα όταν υπάρχει στένωση μέχρι 40%. Ωστόσο, η περαιτέρω ανάπτυξη και επέκταση της αθηρωματικής πλάκας, συχνά θα οδηγήσει σε σοβαρή στένωση της αρτηρίας. Οι βλάβες τύπου V υποδιαιρούνται σε βλάβες τύπου Va (όταν η ινώδης κάψα περιβάλλει ένα σαφώς αφοριζόμενο λιπώδη πυρήνα), σε βλάβες τύπου Vb (όταν έχει ασβεστωθεί ο λιπώδης πυρήνας ή άλλα μέρη της βλάβης) και σε βλάβες τύπου Vc (όταν ο λιπώδης πυρήνας διακρίνεται λίγο ή καθόλου λόγω της ασβέστωσης). Η κλινική σημασία των βλαβών τύπου IV είναι μεγάλη παρά το γεγονός ότι οι προχωρημένες αυτές βλάβες δεν προκαλούν πάντα σημαντική στένωση του αυλού. Επειδή η περιοχή μεταξύ του λιπώδη πυρήνα και του έσω χιτώνα του αγγείου περιέχει άφθονες πρωτεογλυκάνες, αφρώδη κύτταρα και λίγα λεία μυϊκά κύτταρα με ελάχιστο κολλαγόνο, η βλάβη αυτή οδηγεί συχνά σε ρήξη της ινώδους κάψας και σχηματισμό ρωγμών και εξελκώσεων (βλάβη τύπου VI). Ιδιαίτερα ευάλωτες σε ρήξη είναι οι περιφέρειες των βλαβών τύπου IV, λόγω της αφθονίας των μακροφάγων στα σημεία αυτά. Οι βλάβες χαρακτηρίζονται ως VIa όταν υπάρχει απλή λύση της συνεχείας του έσω χιτώνα, VIb όταν υπάρχει αιμάτωμα ή αιμορραγία, VIc όταν υπάρχει θρόμβος. Ο χαρακτηρισμός τύπου VIabc χρησιμοποιείται όταν συνυπάρχουν και τρία αυτά στοιχεία.¹⁷

ΣΤΑΔΙΑ ΑΘΗΡΟΓΕΝΕΣΗΣ

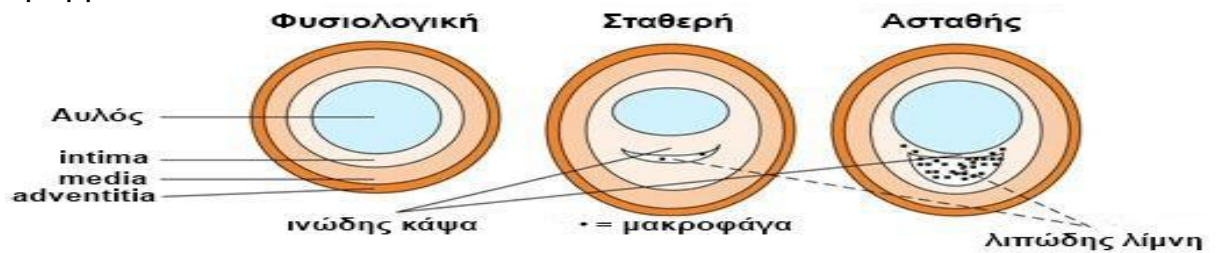


Δ.ΑΣΤΑΘΗΣ ΠΛΑΚΑ

Η ασταθής πλάκα χαρακτηρίζεται από εναλλασσόμενες φάσεις σταθερότητας και αστάθειας. Η αιφνίδια εμφάνιση συμπτωμάτων καθώς και η μη αναμενομένη αλλαγή των συμπτωμάτων σχετίζεται

συνήθως με ρήξη κάποιας ευάλωτης πλάκας. Ευάλωτες ονομάζονται οι πλάκες που έχουν την τάση να ραγούν και έχουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά όπως ευμεγέθη λιπώδη πυρήνα, χαμηλή πυκνότητα λείων μυϊκών ινών, μεγάλη πυκνότητα μακροφάγων, λεπτή ινώδη κάψα με αποδιοργανωμένο κολλαγόνο, μεγάλη συγκέντρωση ιστικού παράγοντα, ενεργή φλεγμονή, ενδοπλακική αιμορραγία, επιφανειακή επασβέστωση και η εξελκώμενη πλάκα.

Η σταθερή πλάκα χαρακτηρίζεται από παχύ περίβλημα και μικρό λιπιδαιμικό πυρήνα. Η περιεκτικότητα και η αναλογία των λιπαρών οξέων στην αθηρωματική πλάκα μπορεί να επηρεάσει τοπικά τα αιμοπετάλια και να οδηγήσει στον σχηματισμό θρόμβου.¹⁸⁻¹⁹



Ε. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΡΗΞΗΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗΣ ΠΛΑΚΑΣ

Διακρίνουμε δυο μηχανισμούς ρήξης των αθηρωματικών πλακών την ενεργητική και την παθητική ρήξη. Η ενεργητική ρήξη σχετίζεται με τη έκκριση των πρωτεολυτικών ενζύμων από τα μακροφάγα κύτταρα που προκαλούν λέπτυνση της ινώδους κάψας. Η παθητική ρήξη σχετίζεται με τις δυνάμεις που ασκούνται στο πιο ευάλωτο σημείο της αθηρωματικής πλάκας που εντοπίζεται κυρίως στις παρυφές της πλάκας εκεί δηλαδή που ενώνεται με το υγιές τοίχωμα.

Η αστάθεια της πλάκας εξαρτάται αρχικά από την πίεση που ασκείται στην περιφέρεια του τοιχώματος της, από την σχετική θέση, το μέγεθος και την σύνθεση του λιπώδους πυρήνα καθώς και από την δύναμη πρόσκρουσης του αίματος στην επιφάνεια της αθηρωματικής πλάκας. Εκτός από την ρήξη περιγράφεται και ο όρος διάβρωση της αθηρωματικής πλάκας που οφείλεται στην αποκόλληση των ενδοθηλιακών κυττάρων. Στην διάβρωση ο θρόμβος προσκολλάται στην επιφάνεια της αθηρωματικής πλάκας ενώ στην ρήξη ο θρόμβος περιλαμβάνει τα βαθύτερα στρώματα της πλάκας εντός του λιπώδους πυρήνα. ¹⁸⁻¹⁹

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

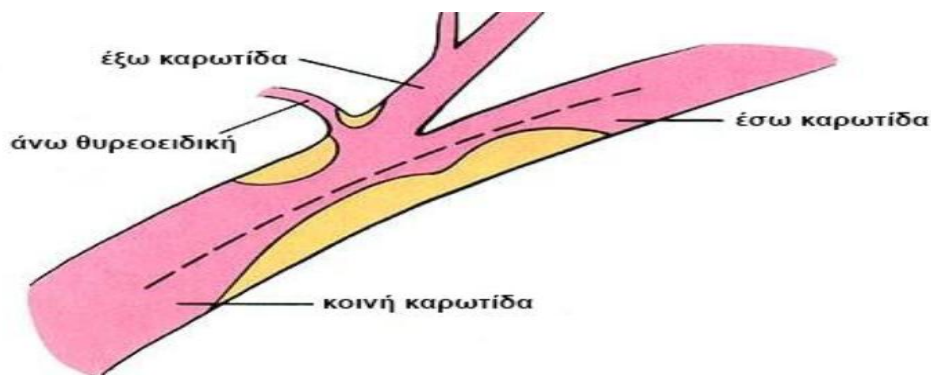
ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΣ-ΑΕΕ

Η καρωτιδική νόσος (ή αποφρακτική νόσος των καρωτίδων) είναι η στένωση ή η απόφραξη των καρωτιδικών αρτηριών που οφείλεται σε αθηροσκλήρωση. Οι καρωτίδες αρτηρίες είναι δυο μεγάλα αιμοφόρα αγγεία που τροφοδοτούν με αίμα (οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά) το πρόσθιο τμήμα του εγκεφάλου. Το τμήμα του εγκεφάλου που αιματώνουν οι καρωτίδες ελέγχει τη σκέψη, την ομιλία, την προσωπικότητα, την αισθητικότητα και την κινητικότητα του σώματος. Η εξέλιξη της καρωτιδικής νόσου μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική στένωση του αυλού ή ρήξη της αθηρωματικής πλάκας και απελευθέρωση θρομβωτικού υλικού που μπορεί να καταλήξει με την ροή του αίματος στις μικρότερες αρτηρίες του εγκεφάλου και να προκαλέσει απόφραξη. Η μείωση ή η διακοπή της αιματικής ροής και της παροχής οξυγόνου προς τον εγκέφαλο οδηγεί τελικά σε καταστροφή των εγκεφαλικών κυττάρων και ισχαιμικό ΑΕΕ, όταν η εγκεφαλική βλάβη είναι μόνιμη, ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, όταν η διαταραχή της εγκεφαλικής λειτουργίας είναι προσωρινή. Η νόσος των καρωτίδων σχετίζεται περίπου με το 15% των εγκεφαλικών επεισοδίων. 20-21

ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΩΝ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΩΝ ΠΛΑΚΩΝ

Η αθηροσκλήρωση παρατηρείται κυρίως στο διχασμό των καρωτίδων όπου υπάρχει στροβιλώδης ροή και παρατεταμένος χρόνος ροής των κυκλοφορούντων σωματιδίων με το ενδοθήλιο. Οι αθηρωματικές πλάκες σχηματίζονται προοδευτικά και αυξάνονται σε μέγεθος αθροιστικά στο έξω τοίχωμα του καρωτιδικού βολβού (αρχικό τμήμα της έσω καρωτίδας) καθώς στην περιοχή αυτή ασκείται αιμοδυναμικά η μικρότερη πίεση διάτμησης. 20-

21



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Η νόσος των καρωτίδων σε ασυμπτωματικούς ασθενείς είναι συχνή. Επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν ότι η επίπτωση της νόσου των καρωτίδων με στένωση στην έσω καρωτίδα >50% στο γενικό πληθυσμό ανέρχεται στο 7% των ανδρών και το 5% των γυναικών ηλικίας άνω των 65 ετών.²² Σε ασθενείς με εκδηλωμένη καρδιακή νόσο (ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου) ή περιφερική αγγειακή νόσο περίπου 20-30% πάσχει από στένωση τουλάχιστον μίας εκ των έσω καρωτίδων > 60%.²³⁻²⁴ Οι ασθενείς με ασυμπτωματική νόσο καρωτίδων έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να υποστούν ΑΕΕ στο μέλλον σε σχέση με αυτούς που δεν πάσχουν από νόσο καρωτίδων αλλά σαφώς μικρότερο κίνδυνο από αυτούς που πάσχουν από συμπτωματική νόσο καρωτίδων. Η πιθανότητα εκδήλωσης παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου ή ΑΕΕ στους ασθενείς με ασυμπτωματική νόσο καρωτίδων κυμαίνεται από 2-3.5% για μείζων ΑΕΕ ανά έτος έως 10.1% για το συνδυασμό παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου και ΑΕΕ ανά έτος. Για τους ασθενείς με αιμοδυναμικές διαταραχές αποδιδόμενες στη στένωση της έσω καρωτίδας ο κίνδυνος υπολογίζεται ως 7πλάσιος σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Γενικότερα στους ασθενείς με ασυμπτωματική στένωση της καρωτίδας έχει παρατηρηθεί πολύ υψηλή θνησιμότητα από καρδιακά αίτια καθώς και από οποιαδήποτε άλλη αιτία παρά τη μείωση της θνησιμότητας που παρατηρείται στο γενικό πληθυσμό τα τελευταία 20 χρόνια. Παρότι έχουν προσδιοριστεί διάφοροι παράγοντες κινδύνου που συμβάλλουν στην διαστρωμάτωση οι περισσότεροι ασθενείς ταξινομούνται ως υψηλού κινδύνου.

Πρόσφατες μελέτες σε ασθενείς με ασυμπτωματική νόσο καρωτίδων υπό μεγίστη φαρμακευτική αγωγή έδειξαν ότι ο ετήσιος κίνδυνος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου έχει μειωθεί στο 1% ενώ δεν υπάρχουν ενδείξεις για παρόμοια μείωση της θνησιμότητας.²⁵⁻²⁶ Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση²⁷ μελετήθηκε η μακροπρόθεσμη θνησιμότητα από καρδιακά και άλλα αίτια σε ασθενείς με ασυμπτωματική στένωση της καρωτίδας > 50%, κατά πόσον έχει σημειωθεί μείωση της θνησιμότητας τα τελευταία χρόνια, τις διαθέσιμες μεθόδους διαστρωμάτωσης κινδύνου όσο αφορά την θνησιμότητα και το κατά πόσον οι τελευταίες κατευθυντήριες γραμμές ACC / AHA για τη θεραπεία των λιπιδίων μπορούν να εφαρμοστούν σε αυτή την ομάδα ασθενών. Δεκαεπτά μελέτες παρατήρησαν πενταετή θνησιμότητα από οποιαδήποτε

αιτία σε 11.391 ασθενείς με ασυμπτωματική στένωση καρωτίδων σε ένα ποσοστό 23,6%. Έχουν εντοπιστεί δώδεκα όπου συμμετείχαν 4.072 ασθενείς σχετικά με την θνησιμότητα από καρδιακά ή οποιαδήποτε άλλο αίτιο με ελάχιστη παρακολούθηση 2 ετών. Από τους 930 θανάτους που αναφέρθηκαν οι 589 ήταν καρδιακής αιτιολογίας δηλαδή μια μέση καρδιακή θνησιμότητα 2,9% ετησίως.

Συμπερασματικά οι ασθενείς με ασυμπτωματική νόσο καρωτίδων παραμένουν μια ομάδα υψηλού κίνδυνου με αυξημένη μακροπρόθεσμη θνησιμότητα από καρδιακά και άλλα αίτια παρά την δυνατότητα διαστρωμάτωσης αυτών των ασθενών. Λόγω αυτού του υψηλού κινδύνου είναι απαραίτητη η επιθετική θεραπεία με στατίνες όπως προτείνεται από τις οδηγίες της Αμερικανικής καρδιολογικής εταιρείας. Σημαντικό είναι να τονισθεί ότι με τη πρόοδο της φαρμακευτικής αγωγής, ο κίνδυνος έχει ελαττωθεί σημαντικά.²⁷ Την δεκαετία του '80 ο κίνδυνος εκδήλωσης μείζονος ΑΕΕ σε ασθενή με ασυμπτωματική σημαντική στένωση καρωτίδων (80-98%) ήταν 3-5% ανά έτος.²⁸⁻²⁹ Πρόσφατα δεδομένα αποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος έχει ελαττωθεί σημαντικά. Σήμερα, ο κίνδυνος εκδήλωσης ΑΕΕ σε ασθενείς με ασυμπτωματική νόσο καρωτίδων κυμαίνεται από 0.5- 1.0% ανά έτος.³⁰⁻³¹ Σημαντικό ρόλο στην ελάττωση αυτού του κινδύνου, διαδραμάτισε η επέκταση της συνταγογράφησης των στατινών σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, κυρίως μετά τη δημοσίευση της μεγάλης τυχαιοποιημένης μελέτης Heart Protection Study (HPS). Πρόσφατη μετα-ανάλυση 30 μελετών στις οποίες συμπεριλήφθηκαν και ασθενείς με ασυμπτωματική νόσο καρωτίδων, κατέδειξε ότι ο κίνδυνος ΑΕΕ ελαττώθηκε από 2.83% / έτος σε 1.13% / έτος μετά το 2000, περίπου την εποχή δημοσίευσης της μελέτης HPS.³²⁻³³ Τέλος, ο κίνδυνος ΑΕΕ ήταν σαφώς μικρότερος σε ασθενείς που εισήχθησαν τα πρώτα 5 χρόνια σε μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες σε σχέση με τα τελευταία 5 χρόνια αυτών (1.1% vs. 0.7% στη μελέτη ACST).³⁴

ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

Το ΑΕΕ κατατάσσεται ως η τρίτη αιτία θανάτου μετά τα καρδιακά νοσήματα και τις κακοήθεις νόσους. Με βάση τα επιδημιολογικά στοιχεία που προέρχονται από την μελέτη Framingham Heart Study, υπολογίζεται ότι στις Η.Π.Α. 600.000 ασθενείς πάσχουν από ένα νέο ή υποτροπιάζων ΑΕΕ. Η πλειοψηφία αυτών είναι ισχαιμικού τύπου (83%), 10% είναι

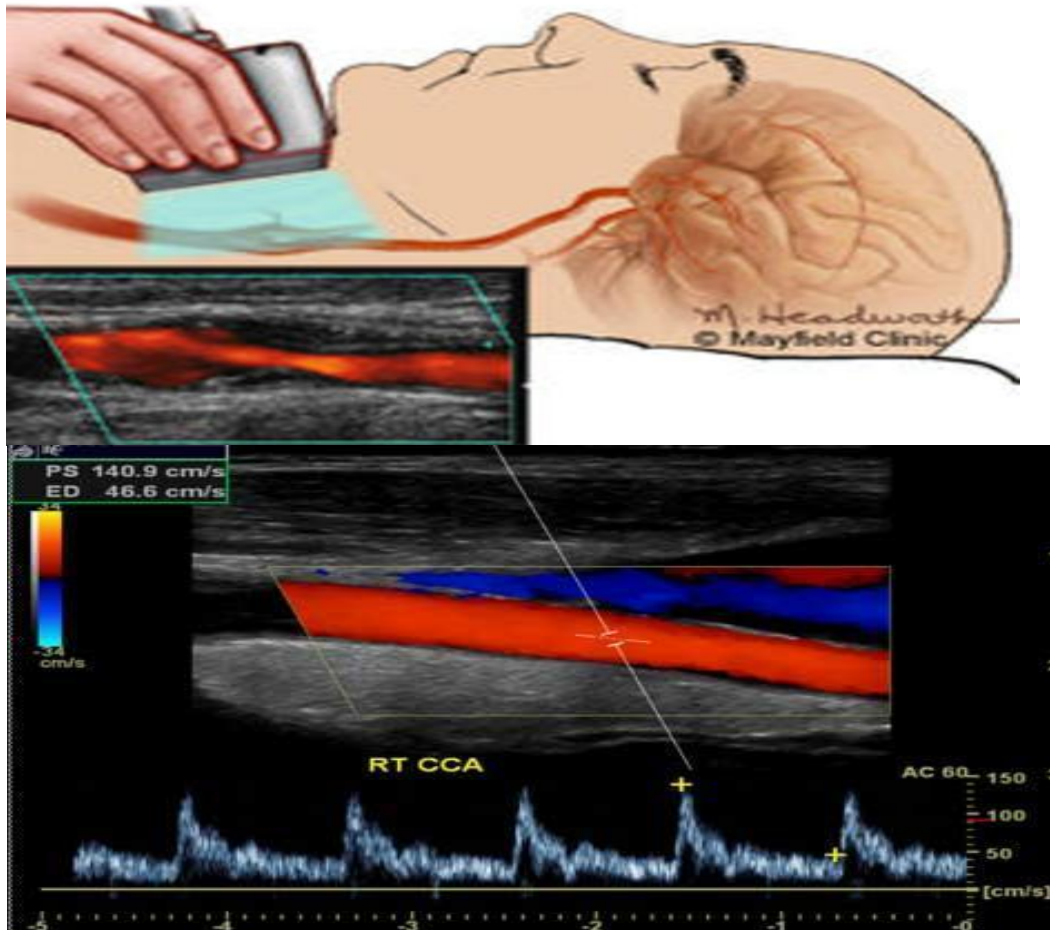
αιμορραγικού τύπου ενδοεγκεφαλική αιμορραγία και 7% είναι υπαραχνοειδείς αιμορραγίες.

Το πιο συχνό αίτιο του ισχαιμικού ΑΕΕ (61%) είναι η απόφραξη των εγκεφαλικών αγγείων σε έδαφος εμβολής από καρδιακή παθολογία, κυρίως κολπική μαρμαρυγή, αγγειακής αθηρωμάτωσης ή θρόμβωσης *in situ*. Το επόμενο πιο συχνό αίτιο είναι η εμβολή αθηρωματικού ή θρομβωτικού υλικού που προέρχεται στο μεγαλύτερο ποσοστό από την σύστοιχη πάσχουσα έσω καρωτίδα. Γενικά, η νόσος των καρωτίδων ευθύνεται για το 20% όλων των ΑΕΕ.³⁵ Σε ασθενείς με σημαντικού βαθμού αθηρωματική νόσο των καρωτίδων, έχει αποδειχθεί ότι ο πρώιμος κίνδυνος υποτροπής ΑΕΕ – μέσα στους προσεχείς 3 μήνες – μπορεί να φτάσει το 27.0%, για τους ασθενείς που πάσχουν από σημαντική νόσο καρωτίδων με αιμοδυναμικές διαταραχές, και περίπου 5.2% για αυτούς που δεν έχουν σημαντικού βαθμού αιμοδυναμικές διαταραχές.³⁶ Η πιθανότητα εκδήλωσης μείζονος ΑΕΕ μέσα σε 2 μήνες μετά την εκδήλωση παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου (ΠΙΕ) σχετιζόμενο με στένωση της σύστοιχης έσω καρωτίδας ανέρχεται σε 20,1%.³⁷ Η 10έτης θνησιμότητα των ασθενών που έχουν υποστεί έλασσον ΑΕΕ (“*minor stroke*”) σε εγκεφαλική περιοχή σχετιζόμενη με τη σύστοιχη πάσχουσα έσω καρωτίδα είναι 32% ενώ η πιθανότητα υποτροπής ΑΕΕ σοβαρότερης μορφής (“*μείζον ΑΕΕ – major stroke*”) είναι 14% για το ίδιο χρονικό διάστημα. Πέραν όμως από την σοβαρότητα του ΑΕΕ στη δημόσια υγεία εξίσου σημαντική είναι και η οικονομική επιβάρυνση, καθώς υπολογίζεται ότι περίπου \$3.6 δισεκατομμύρια (\$5,912/ασθενή) ξοδεύονται για βραχυπρόθεσμη νοσηλεία ασθενών που πάσχουν από ΑΕΕ. Στοιχεία που προέρχονται από το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πάτρας αναδεικνύουν το ΑΕΕ ως μία από τις πιο πολυδάπανες αιτίες νοσηλείας στα Ελληνικά νοσοκομεία με συνολικό κόστος νοσηλείας το €1.551.445,00 για 429 νοσηλευόμενους ασθενείς με ΑΕΕ. Το μέσο ενδονοσοκομειακό κόστος ανά ασθενή ανήλθε σε €3.624,9 (± 2.695,4).^{38,39}

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

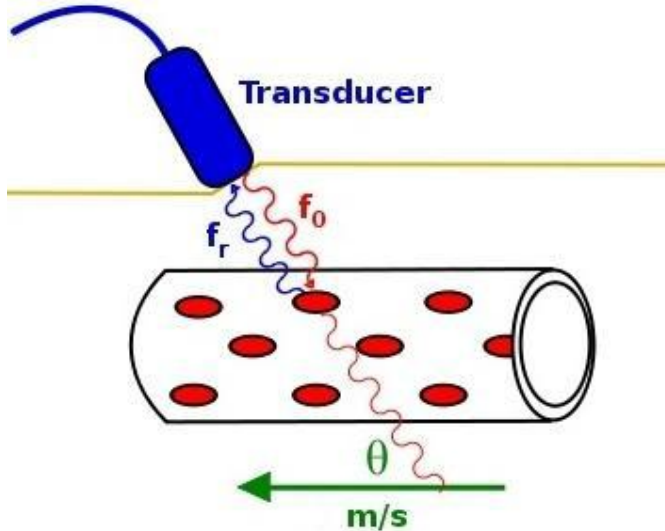
ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΤΗΣ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ ΤΩΝ ΚΑΡΩΤΙΔΩΝ

Α. ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ



Το υπερηχογράφημα των καρωτίδων με την χρήση του Doppler αποτελεί την πρώτης γραμμής εξέταση για την διάγνωση της αθηροσκλήρωσης των καρωτίδων όταν υπάρχει η υποψία. Είναι μια εξέταση μη επεμβατική, σχετικά φθηνή, εύκολη στην χρήση της και ευρέως διαθέσιμη με την οποία μπορεί να αξιολογηθεί τόσο ο βαθμός της στένωσης όσο και η μορφολογία της αθηρωματικής πλάκας.

α.ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ DOPPLER



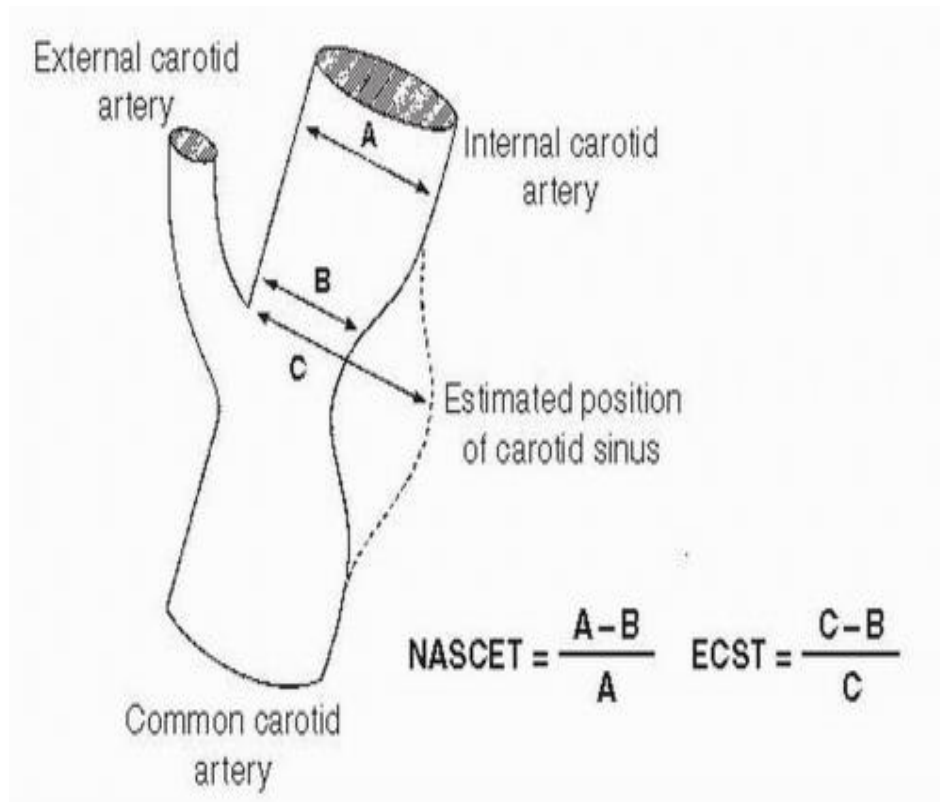
Φαινόμενο Doppler είναι η μεταβολή που παρατηρείται στο μήκος κύματος των ηχητικών κυμάτων λόγω της κίνησης μεταξύ της πηγής παραγωγής των κυμάτων αυτών και του λήπτη. Όταν ένα κύμα ανακλάται από ένα κινούμενο στόχο, η συχνότητα του κύματος που λαμβάνεται διαφέρει από αυτή που εκπέμπεται. Η διαφορά συχνότητας είναι γνωστή ως μετατόπιση Doppler

$fd = (2feV \cos \theta) / C$ όπου fd =μετατόπιση Doppler, fe =εκπεμπόμενη συχνότητα, C =ταχύτητα διάδοσης, V =ταχύτητα αιματικής ροής, θ =συννημίτονο της γωνίας μεταξύ της υπερηχητικής δέσμης και του αιμοφόρου αγγείου. Η αύξηση ή μείωση της συχνότητας εξαρτάται από την ταχύτητα της κίνησης, την γωνία μεταξύ της κατεύθυνσης του κύματος και την κατεύθυνση της κίνησης και την συχνότητα του κύματος που εκπέμπεται από την πηγή.

β.ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΤΗΣ ΣΤΕΝΩΣΗΣ

Ο υπολογισμός του βαθμού της στένωσης γίνεται με απευθείας μέτρηση του αυλού ή με τις ταχύτητες του φασματικού Doppler. Στην πρώτη περίπτωση υπάρχουν δυο μέθοδοι η Ευρωπαϊκή και η Βορειοαμερικανική. Η Ευρωπαϊκή μέθοδος αποτελεί την επι %

στένωση της διαμέτρου (E) στο σημείο της μέγιστης στένωσης και η Βορειοαμερικανική μέθοδος αποτελεί την επι % στένωση της διαμέτρου (N) σε σχέση με το περιφερικό τμήμα της έσω καρωτίδας.



Ο έμμεσος τρόπος υπολογισμού του βαθμού της στένωσης γίνεται βάση των ταχυτήτων του φασματικού Doppler σε διάφορες φάσεις του καρδιακού κύκλου όταν υπάρχει στένωση 50% και άνω. Η μέτρηση των ταχυτήτων ροής γίνεται στην περιοχή της στένωσης όπου υπολογίζεται η μέγιστη συστολική και η τελοδιαστολική ταχύτητα καθώς και ο λόγος των μεγίστων συστολικών ταχυτήτων στην έσω καρωτίδα και στην κοινή καρωτίδα όπως υποδεικνύεται στον παρακάτω πίνακα. 42

ΣΤΕΝΩΣΗ (%)	PSV (cm/sec)	EDV (cm/sec)	ΛΟΓΟΣ ICA/CCA PSV
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ	<125	<40	<2
<50	<125	<40	<2
50-69	125-230	40-100	2-4
>70	>230	>100	>4

ICA=ΕΣΩ ΚΑΡΩΤΙΔΑ ΑΡΤΗΡΙΑ, PSV=ΜΕΓΙΣΤΗ ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ ΤΑΧΥΤΗΤΑ, EDV=ΤΕΛΟΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΤΑΧΥΤΗΤΑ, CCA=ΚΟΙΝΗ ΚΑΡΩΤΙΔΑ ΑΡΤΗΡΙΑ

Grant EG, Benson CB, Moneta GL et al. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. Radiology 2003; 229:340-346

γ.ΙΜΤ (ΠΑΧΟΣ ΕΣΩ-ΜΕΣΟΥ ΧΙΤΩΝΑ)

Το ΙΜΤ είναι η μέτρηση του πάχους του έσω χιτώνα του τοιχώματος με την χρήση του υπερηχογραφήματος της καρωτίδας. Η αύξηση του ΙΜΤ σε ασθενείς ηλικίας άνω των 50 ετών έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί πρόβλεψη μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Ωστόσο, η κλινική χρησιμότητα της μέτρησης του ΙΜΤ ή της ενδεχόμενης μείωσης ως σημείο αναφοράς για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων σε κλινικές δοκιμές ή στην κλινική αντιμετώπιση καρδιαγγειακών παθήσεων είναι ασαφής. 43,44,45

δ.ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗΣ ΠΛΑΚΑΣ-ΗΧΟΓΕΝΕΙΑ

Αθηρωματικές πλάκες χαμηλής ηχογένειας σχετίζονται με την παρουσία λιπιδίων και αιμορραγίας, ενώ οι περιοχές υψηλής ηχογένειας υποδηλώνουν υποκείμενη ίνωση ή αποτιάνωση. Έτσι οι αθηρωματικές πλάκες ταξινομούνται με βάση την ηχογένεια τους σε 5 τύπους κατά Γερουλάκο. Τύπος 1=υποηχογενής, Τύπος 2=κυρίως υποηχογενής, Τύπος 3=κυρίως υπερηχογενής, Τύπος 4=υπερηχογενής, Τύπος 5=δεν ταξινομείται λόγω της έντονης αποτιάνωσης και της ακουστικής σκιάς που προκαλείται από αυτήν. Οι τύποι 1 και 2 συσχετίζονται με ισχαιμικά επεισόδια. Η συσχέτιση μεταξύ των υπερηχογενών πλακών, της αστάθειας των

πλακών και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων δεν είναι πλήρως κατανοητή. Υπάρχει, ωστόσο, μια πιθανή συσχέτιση μεταξύ της υποηχογένειας και της φλεγμονώδους επιβάρυνσης, με τις υποηχογενείς πλάκες να χαρακτηρίζονται από συσσώρευση μακροφάγων που συμβάλλουν στην αποσταθεροποίηση της πλάκας. Οι υποηχογενείς πλάκες (πλούσιες σε λιπίδια) σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου, ανεξάρτητα από το βαθμό αρτηριακής στένωσης. 46,47

B.CT

Η CT αγγειογραφία (CTA) χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη για την αξιολόγηση της πλάκας και του βαθμού στένωσης της αρτηρίας. Μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι η εκτίμηση του βαθμού στένωσης της αρτηρίας με βάση το τρίπλεξ και την CTA συμπίπτει στο 79,1% των περιπτώσεων. Ωστόσο, η CTA δεν είναι σε θέση να διακρίνει αξιόπιστα μεταξύ της μέτριας (50% -69%) και της σοβαρής (70% -99%) στένωσης.48,49

C.PET

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για την ικανότητα του PET να αξιολογεί το φλεγμονώδες περιεχόμενο της αθηρωματικής πλάκας. Λόγω της διείσδυσης και της συσσώρευσης των οξειδωμένων λιπιδίων στο αρτηριακό τοίχωμα, οι ευάλωτες πλάκες περιέχουν μεγαλύτερη πυκνότητα μακροφάγων σε σύγκριση με ασυμπτωματικές πλάκες.⁵⁰ Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα έχουν σημαντικά αυξημένο μεταβολικό ρυθμό και συνεπώς αυξημένη πρόσληψη 2-δεοξυ-2-φθουριο-D-γλυκόζης.

Οι Rudd et al. παρατήρησαν αυξημένη πρόσληψη F-FDG σε καρωτιδικές πλάκες πλούσιες σε μακροφάγα, που απομακρύνθηκαν με ενδαρτηρεκτομή σε οκτώ συμπτωματικούς ασθενείς σε σύγκριση με τις ασυμπτωματικές πλάκες στους ίδιους ασθενείς.⁵¹ Οι Tawakol et al. παρατήρησαν ότι η πρόσληψη F-FDG in vivo συσχετίστηκε με τον βαθμό φλεγμονής της καρωτιδικής πλάκας σε 17 ασθενείς, όταν η χρώση μακροφάγων αξιολογήθηκε ιστολογικά. Η πρόσληψη F-FDG έδειξε ότι συσχετίζεται και με διάφορους άλλους παράγοντες που χαρακτηρίζουν μια πλάκα ασταθή. Οι καρωτιδικές πλάκες με μειωμένη ηχογένεια καθώς και οι ασθενείς με αυξημένα λιπίδια ορού έχει βρεθεί ότι έχουν αυξημένη πρόσληψη F-FDG στο PET. Τα στοιχεία από διαχρονικές μελέτες δείχνουν επίσης ότι η πρόσληψη F-FDG μπορεί να σχετίζεται με την έκβαση του ασθενούς.⁵² Οι Figueroa et al. παρακολούθησαν 513 ασθενείς

χωρίς συμπτωματική καρδιαγγειακή νόσο για μέσο όρο 4,2 ετών. Παρατηρήθηκε πως η πρόσληψη F-FDG στο τοίχωμα της ανιούσας αορτής ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης μελλοντικών καρδιαγγειακών επεισοδίων.¹⁹⁴ Τα αποτελέσματα της μελέτης Dublin Carotid Atherosclerosis Stroke σε 67 ασθενείς με πρόσφατο ισχαιμικό επεισόδιο (παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (TIA) ή εγκεφαλικό επεισόδιο), έδειξαν ότι η φλεγμονή της καρωτιδικής πλάκας, μετρούμενη με F-FDG PET, συσχετίστηκε με υψηλό κίνδυνο υποτροπής αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ανεξάρτητα από το βαθμό στένωσης.¹⁹⁴ Είναι σημαντικό να τονίσουμε πως οι προηγούμενες μελέτες αφορούσαν έναν μικρό αριθμό ασθενών, ενώ υπήρχαν και χρονικές καθυστερήσεις εβδομάδων ή μηνών από τα συμπτώματα μέχρι την απεικόνιση με F-FDG PET και την ιστολογική εξέταση μετά από ενδαρτηρεκτομή. Υπάρχει λοιπόν μια πιθανότητα η φλεγμονή της πλάκας να έχει τροποποιηθεί από την χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής καθώς και της μεταβολής του τρόπου ζωής στο χρονικό αυτό διάστημα. Η αυξημένη πρόσληψη F-FDG πρέπει να συσχετίζεται στενά με το χρόνο που συμβαίνει το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και κυρίως σε συμπτωματικούς ασθενείς σε σύγκριση με ασυμπτωματικούς.
51,52

D.MRI

Ιστοπαθολογικές μελέτες έχουν δείξει πως ιστολογικοί δείκτες μιας ασταθούς πλάκας είναι ένας πλούσιος σε λιπίδια νεκρωτικός πυρήνας (LRNC=lipid rich necrotic core), ενδοπλακική αιμορραγία (IPH=intraplaque hemorrhage) και μία λεπτή ινώδης κάψα με ρήξη (TRFC= thin, ruptured fibrous cap). Μεγαλύτερες ποσότητες ασβεστίου και ινώδους ιστού έχουν βρεθεί ότι σχετίζονται με σταθερές πλάκες.⁵³⁻⁵⁶ Αυτά τα χαρακτηριστικά της πλάκας σχετίζονται με αυξημένο θρομβοεμβολικό κίνδυνο ανεξάρτητα από τον βαθμό της στένωσης και είναι πιο πιθανό να προκαλέσουν συμπτώματα. Αν και δεν χρησιμοποιείται ως ρουτίνα, η απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό (MRI) έχει δείξει πως είναι δυνατή η ταυτοποίηση των χαρακτηριστικών της πλάκας υψηλού κινδύνου και την ακριβή διάκριση μεταξύ των συγκεκριμένων ιστολογικών υποτύπων των καρωτιδικών πλακών όπως προτείνεται από την American Heart Association.⁵⁷ Οι Gupta et al. πραγματοποίησαν μια συστηματική ανασκόπηση, η οποία περιελάμβανε 9 μελέτες ασθενών που υποβλήθηκαν σε MRI (779 άτομα), όπου διαπίστωσαν ότι οι καρωτιδικές πλάκες με LRNC, IPH και TRFC ήταν πιο πιθανό να οδηγήσουν σε ομόπλευρα ισχαιμικά επεισόδια σε σχέση με ασθενείς χωρίς αυτά τα χαρακτηριστικά της

αθηρωματικής πλάκας.⁵⁸ Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι συγκεκριμένα χαρακτηριστικά της πλάκας (LRNC, IPH και TRFC) που απεικονίζονται με MRI σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου. Η απεικόνιση των συστατικών της πλάκας με μαγνητική τομογραφία είναι μια σχετικά νέα τεχνική με μεγάλη ποικιλομορφία στα ευρήματα λόγω των διαφορετικών πρωτόκολλων που χρησιμοποιούνται. Είναι επομένως δύσκολο να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα σχετικά με τον χαρακτηρισμό της καρωτιδικής πλάκας.⁵⁹ Οι βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις περιλάμβαναν συχνά μελέτες που χρησιμοποιούν διαφορετικές τεχνικές μαγνητικής τομογραφίας καθιστώντας δύσκολη τη σύγκριση αποτελεσμάτων. Επίσης συμπεριλαμβάνονται ασθενείς που μελετήθηκαν μετά από μεγάλο χρονικό διάστημα από την έναρξη των συμπτωμάτων και συνεπώς δεν λήφθηκε υπόψη η πιθανότητα μεταβολής των συστατικών της πλάκας με την πάροδο του χρόνου.

Ε. ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑ ΚΑΙ DSA

Η αγγειογραφία είναι επεμβατική μέθοδος απεικόνισης των αρτηριών και φλεβών που γίνεται με καθετηριασμό, χορήγηση σκιαγραφικού μέσου και ταυτόχρονη ακτινοσκόπηση. Στην συμβατική αγγειογραφία επιπροβάλλονται και γειτονικές ανατομικές δομές που μπορεί να είναι χρήσιμες στην αναγνώριση φυσιολογικών παραλλαγών δημιουργούν όμως διαγνωστικά προβλήματα για την ακριβή εντόπιση και την μελέτη των αγγείων.

Η ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία (Digital Subtraction Angiography) έχει την δυνατότητα να αφαιρεί τους παρακείμενους ακτινοσκιερούς ιστούς και να παράγει εικόνες υψηλής αντίθεσης. Είναι εξέταση αναφοράς για την απεικόνιση ολόκληρου του αρτηριακού δένδρου. Παραμένει όμως μια επεμβατική μέθοδος με κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου 0,5-1% καθώς και άλλων επιπλοκών.⁶⁰

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ ΚΑΡΩΤΙΔΩΝ-ΕΥΑΛΩΤΗ ΠΛΑΚΑ-ΑΕΕ

Ένα ποσοστό περίπου 20% των εγκεφαλικών επεισοδίων είναι θρομβοεμβολικά που προκαλούνται από θρομβοεμβολή από μια αθηροσκληρωτική πλάκα που εντοπίζεται στον καρωτιδικό διχασμό ή στην έσω καρωτιδική αρτηρία. Έχει παρατηρηθεί πως τα εγκεφαλικά επεισόδια μπορούν να αποτραπούν με την χειρουργική αφαίρεση της πλάκας με καρωτιδική ενδοαρτηρεκτομή (CEA) ή την τοποθέτηση ενδονάρθηκα (stent). Επομένως είναι πολύ σημαντική η διαστρωμάτωση κινδύνου για την επιλογή του ασθενούς για επαναγγείωση που περιλαμβάνει κυρίως την αξιολόγηση της σοβαρότητας της στένωσης της αρτηρίας με την χρήση υπερηχογραφήματος στις καρωτίδες ή της CT αγγειογραφίας. Καθώς όμως η αθηροσκλήρωση αποτελεί μια γενικευμένη νόσο είναι σημαντικό να τονίσουμε πως ο βαθμός της στένωσης του αυλού της καρωτιδικής αρτηρίας από μόνη της δεν αποτελεί τον καλύτερο προγνωστικό παράγοντα κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο. Αυτό είναι εμφανές όταν εξετάζουμε τα εγκεφαλικά επεισόδια που συμβαίνουν σε ασθενείς με σημαντική στένωση των καρωτίδων καθώς και ένα μη αμελητέο ποσοστό των ασθενών με σημαντική στένωση της καρωτίδας οι οποίοι παραμένουν εντελώς ασυμπτωματικοί καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους. Ο βαθμός της στένωσης του αυλού της αρτηρίας δεν αποτελεί βασικό δείκτη του μεγέθους της πλάκας και πιθανώς υποτιμά το αθηροσκληρωτικό φορτίο. Αυτό αποδείχθηκε από τους Glagon et al που έδειξαν ότι οι αρτηρίες μπορούν να έχουν μεγάλη αύξηση του όγκου της αθηροσκληρωτικής πλάκας χωρίς να υπάρχει σοβαρού βαθμού στένωση του αυλού λόγω της αναδιαμόρφωσης που υφίσταται. Η σύσταση της αθηροσκληρωτικής πλάκας καθώς και ο βαθμός φλεγμονής είναι πιο σημαντικά για την πρόκληση εγκεφαλικού επεισοδίου παρά ο βαθμός της στένωσης. Το ποσοστό των καρδιαγγειακών παθήσεων παραμένει αρκετά υψηλό, με την αθηροσκληρωτική καρωτιδική στένωση να αποτελεί την κύρια αιτία ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Επομένως είναι πολύ σημαντικό να αναζητηθούν καλύτερες στρατηγικές για την πρόληψη και τη θεραπεία αυτής της ασθένειας. Η αξιολόγηση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου για ασθενείς με καρωτιδική αθηροσκλήρωση στην τρέχουσα κλινική πρακτική βασίζεται σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν πριν από τουλάχιστον 20 χρόνια

(NASCET 1999, ESCT 1998) και στις οποίες ο βαθμός στένωσης χρησιμοποιήθηκε για την πρόβλεψη του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου και αποτελούσε βασικό κριτήριο επιλογής ασθενών για αντιμετώπιση με ενδαρτηρεκτομή. Νεότερες μέθοδοι αξιολόγησης της αθηροσκλήρωσης των καρωτίδων σχετίζονται κυρίως με την φλεγμονώδη και γενικευμένη φύση της νόσου. Επιπλέον, λόγω του μεγάλου ποσοστού καρωτιδικής αθηροσκλήρωσης που δεν εξηγείται από τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου ή την κληρονομικότητα, είναι σημαντικό να κοιτάξουμε πέρα από την παραδοσιακή σκέψη και να διερευνήσουμε νέες πιθανές αιτίες που σχετίζονται με την πρόοδο της νόσου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗ ΣΤΕΝΩΣΗ

Στην διαστρωμάτωση κινδύνου για ΑΕΕ σε ασθενείς με ασυμπτωματική καρωτιδική στένωση παίζουν ρόλο εκτός από το ποσοστό στένωσης της καρωτιδικής αρτηρίας και άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με την αθηρωματική πλάκα όπως η μορφολογία, η εμβολική της δραστηριότητα, τα σήματα μικροεμβολής στο διακρανιακό Doppler, η επιδείνωση του βαθμού της στένωσης καθώς και κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά.

1.Βαθμός στένωσης

2.Μορφολογία αθηρωματικής πλάκας

- α. Επιφάνεια αθηρωματικής πλάκας
- β. Περιεχόμενο και κατανομή αθηρωματικής πλάκας
- γ. Ανάλυση εμβαδού ή όγκου
- δ. Κίνηση της αθηρωματικής πλάκας

3.Εμβολική δραστηριότητα της αθηρωματικής πλάκας

4. Σήματα μικροεμβολής υψηλής συχνότητας στο διακρανιακό Doppler (TCD)

5.Επιδείνωση του βαθμού στένωσης

6. Κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά

1.Βαθμός στένωσης

Ο βαθμός στένωσης παραμένει βασικό κριτήριο στην λήψη της απόφασης των επεμβατικών για επέμβαση στην καρωτιδική αρτηρία. Διάφορες μελέτες συσχέτισαν τον βαθμό της στένωσης της καρωτίδας με τον κίνδυνο πρόκλησης αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων ενώ θεραπεία ενδείκνυται κυρίως σε ασθενείς με στένωση > 60%.^{61,62,63} Σίγουρα δεν μπορούμε να βασιστούμε μόνο στον βαθμό της στένωσης καθώς δεν είναι όλες οι πλάκες που προκαλούν στένωση στο αγγείο αρκετά ασταθείς ώστε να προκαλέσουν εμβολή ή ένα επεισόδιο in situ θρόμβωσης που θα οδηγήσει σε απόφραξη του αγγείου.

Οι Spence et al. σε μια έρευνα με 319 ασθενείς με ασυμπτωματική καρωτιδική στένωση > 60%, απέδειξαν ότι <1% αυτών των ασθενών εμφάνισαν εγκεφαλικό επεισόδιο εάν δεν υπήρχαν παροδικά σήματα μικροεμβολής υψηλής συχνότητας στο διακρανιακό Doppler (TCD).⁶⁴

Στην μελέτη ACSRS ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή στένωση είχαν περισσότερα εγκεφαλικά επεισόδια ισχαιμικού τύπου από εκείνους με στένωση <50%.

Επιπλέον, οι Kakkos et al. αναλύοντας τα δεδομένα από 462 ασθενείς με ασυμπτωματική καρωτιδική στένωση 60 έως 99%, παρατήρησαν ότι τα σιωπηλά εμβολικά έμφρακτα που απεικονίζονται στην αξονική τομογραφία διπλασίασαν τον κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς εμφανή έμφρακτα. Επομένως, μόνο ο βαθμός της στένωσης δεν μπορεί πλέον να προβλέψει την ομάδα ασθενών που βρίσκεται σε αυξημένο κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και μπορεί να ωφεληθεί από την επέμβαση της καρωτιδικής αρτηρίας.⁶⁵

2.Μορφολογία αθηρωματικής πλάκας

Η μελέτη της μορφολογίας της πλάκας περιλαμβάνει τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: την επιφάνεια της αθηρωματικής πλάκας, την ηχογένεια, την περιεκτικότητα της πλάκας, τον όγκο και καθώς και την κίνηση της αθηρωματικής πλάκας . Η μελέτη αυτών των χαρακτηριστικών μπορεί να γίνει με διάφορες μεθόδους όπως υπερηχογράφημα, μαγνητική τομογραφία, αξονική τομογραφία καθώς και ιστολογική εξέταση.

A. Επιφάνεια αθηρωματικής πλάκας

Η επιφάνεια της πλάκας χαρακτηρίζεται ως λεία, ανώμαλη ή εξελκωμένη. Για την ανίχνευση των ανωμαλιών της επιφάνειας της πλάκας έχουν χρησιμοποιηθεί τα δείγματα που λαμβάνουμε μετά από ενδοαρτηρεκτομή.^{66,67}

Έλκος χαρακτηρίζεται η κατάδυση της πλάκας με βάθος > 1 mm ενώ ο πραγματικός του ορισμός είναι η απώλεια του ενδοθηλίου.^{66,67} Η αξιολόγηση με μη επεμβατικές απεικονιστικές μεθόδους είναι πιο κατάλληλη σε ασυμπτωματική καρωτιδική στένωση ενώ η επεμβατική αγγειογραφία χρησιμοποιείται σε ενδοαγγειακές επεμβάσεις και σπάνια για διαγνωστικούς σκοπούς.^{66,68-71} Η ευαισθησία και η ειδικότητα της υπερηχογραφίας στην ανίχνευση της εξέλκωσης έχουν βελτιωθεί με την πάροδο των ετών.^{66,68,69} Οι ανωμαλίες της επιφάνειας της πλάκας και η πιθανή εξέλκωση μπορούν πλέον να εντοπιστούν με την δισδιάστατη υπερηχογραφική απεικόνιση καθώς και με την διαταραχή της ροής αίματος που προκαλείται από την εξέλκωση. Η βελτίωση της απεικόνισης με υπερηχογραφία καθώς και η τρισδιάστατη απεικόνιση αυξάνει την πιθανότητα ανίχνευσης του έλκους. Μία μελέτη από 84 υπερηχογραφικές απεικονίσεις των καρωτιδικών αρτηριών χρησιμοποιώντας τρισδιάστατη απεικόνιση έδειξε

υψηλότερα ποσοστά ανίχνευσης της εξέλκωσης σε σύγκριση με την δισδιάστατη απεικόνιση. Η απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας και με αξονική αγγειογραφία πολλαπλών τομών έχει επίσης δείξει πολύ καλά αποτελέσματα όσο αφορά την ανίχνευση της εξέλκωσης.^{60,72} Η εξέλκωση της πλάκας παίζει σημαντικό ρόλο στην διαστρωμάτωση κινδύνου λόγω του σημαντικού κινδύνου να προκαλέσει εμβολικά και θρομβωτικά συμβάματα. Η ανώμαλη επιφάνεια της πλάκας εμφανίζεται συχνά σε συμπτωματικούς ασθενείς, αλλά μπορεί να βρεθεί και σε ένα ποσοστό έως και 60% των ασυμπτωματικών ασθενών. Ο κίνδυνος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με στένωση καρωτίδας και εξελκωμένη πλάκα διπλασιάζεται σε περίπτωση στένωσης > 70% σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς εξελκωμένη πλάκα. Επιπλέον, ασυμπτωματικές πλάκες της καρωτιδικής αρτηρίας που έχουν εξέλκωση ή επιφανειακούς θρόμβους σχετίζονται με υψηλότερο ποσοστό εμβολής του εγκεφάλου έως και 53% όταν συνυπάρχει στένωση.

Ένα άλλο σημαντικό χαρακτηριστικό είναι η νεοαγγείωση και τα vasa vasorum της πλάκας. Η νεοαγγείωση μιας αθηρωματικής πλάκας περιεγράφηκε αρχικά σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και ήταν υπεύθυνη για συμβάματα μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Το υπερπλαστικό δίκτυο σε ασθενείς με καρωτιδική νόσο μπορεί να διερευνηθεί με μαγνητική, αξονική τομογραφία και με υπερηχογράφημα με ηχοκαρδιογραφικό μέσο αντίθεσης (contrast). Η υπερηχογραφία αντίθεσης παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον λόγω της ευρείας διαθεσιμότητάς της, της σύντομης καμπύλης μάθησης και της καλής ανατομικής πρόσβασης λόγω της σχετικής επιφανειακής θέσης της καρωτιδικής αρτηρίας.^{73,74} Ο Vicenzini et al. μελετώντας 23 ασθενείς με ασυμπτωματική καρωτιδική στένωση, έδειξαν ότι η νεοαγγείωση εμφανίζεται κυρίως σε εξελκωμένες περιοχές καθιστώντας την πλάκα πιο ευάλωτη. Επιπλέον, εντοπίστηκε το δίκτυο αγγειογένεσης που προέρχεται από τον έξω χιτώνα προς τα εσωτερικά στρώματα της πλάκας κυρίως σε υποηχογενείς νεκρωτικές πλάκες ενώ δεν ανιχνεύθηκε σε υπερηχογενείς έντονα ασβεστωμένες πλάκες ούτε σε εκείνες με προχωρημένες φλεγμονώδεις μεταβολές. Έχει παρατηρηθεί η υποχώρηση των vasa vasorum κατά την έναρξη της θεραπείας με στατίνες αποδεικνύοντας τον πιθανό ρόλο τους στην παρακολούθηση της θεραπείας.

Το πάχος της ινώδους κάψας της αθηρωματικής πλάκας έχει συσχετιστεί με την ευπάθεια της.⁷³ Οι G.L. Faggioli, R. Pini et.al μελέτησαν το 2010 22 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρωτιδική

ενδαρτηρεκτομή όπου βρέθηκε ότι ένας μεγαλύτερος αριθμός πλακών με πάχος ινώδους κάψας <200 μm σχετίζεται με αγγειακά εγκεφαλικά συμβάματα ($p = 0,01$). Σε μια άλλη μελέτη, η ιστολογική ανάλυση 105 αθηρωματικών πλακών σε ασυμπτωματικούς και συμπτωματικούς ασθενείς έδειξε ότι η παρουσία μιας υπερηχογενούς κάψας ήταν τέσσερις φορές πιο συχνή στους ασυμπτωματικούς σε σχέση με τους συμπτωματικούς. Επιπρόσθετα, υποηχογενείς περιοχές είναι συχνές σε συμπτωματικές πλάκες.

B.Περιεχόμενο και κατανομή αθηρωματικής πλάκας

Η ευπάθεια της πλάκας συσχετίζεται άμεσα με την ποσότητα και τα χαρακτηριστικά των λιπιδίων εντός αυτής, με την νέκρωση του πυρήνα καθώς και των αιμορραγικών περιοχών εντός της αθηρωματικής πλάκας.^{75,76} Με βάση την μορφολογία της η πλάκα χαρακτηρίζεται ως υποηχογενής ή υπερηχογενής, μαλακή ή πυκνή, σύνθετη ή απλή ενώ βάση της ηχογένειας οι αθηρωματικές πλάκες ταξινομούνται σε πέντε τύπους όπως έχει αναφερθεί παραπάνω. Εκτός από την μακροσκοπική αξιολόγηση της ηχογένειας των πλακών με την υπερηχογραφία, μπορεί να μετρηθεί το GSM (gray-scale median) με ειδικό υπολογιστικό πακέτο που μετατρέπει την εικόνα που λαμβάνεται σε εικόνες συγκρίσιμες (image normalization) και διευκολύνει τον αντικειμενικό προσδιορισμό της ηχογένειας της αθηρωματικής πλάκας με βάση το οποίο υποηχογενείς πλάκες χαρακτηρίζονται εκείνες που έχουν $\text{GSM} < 25$. Το χαμηλό GSM αποτελεί δείκτη μιας ευάλωτης πλάκας και σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Στην πραγματικότητα, ο πλούσιος σε λιπίδια πυρήνας της πλάκας εμφανίζεται στον υπέρηχο ως υποηχογενής και τα ινωτικά συστατικά ως υπερηχογενή.⁷⁷⁻⁸¹

Οι Abu Rahma et al. έδειξαν ότι η ετερογένεια της πλάκας είναι ο σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας της αιμορραγίας εντός της πλάκας και των συμπτωμάτων που σχετίζονται με αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Οι Nicolaidis et al. σε μια μελέτη των 1.121 ασυμπτωματικών ασθενών έδειξαν ότι οι πλάκες με ετερογένεια και χαμηλότερα GSM (<15) είναι πιο επιρρεπείς στο να δημιουργήσουν ισχαιμικά νευρολογικά και οφθαλμολογικά συμβάματα. Σε μια μελέτη 106 ασθενών οι οποίοι εξετάστηκαν με υπερηχογράφημα και υποβλήθηκαν σε ενδαρτηρεκτομή και ιστολογική εξέταση των πλακών παρατηρήθηκε υψηλότερη συγκέντρωση μακροφάγων στις υποηχογενείς πλάκες. Η χρήση

ασπιρίνης συσχετίστηκε με μειωμένο αριθμό μακροφάγων και επομένως με φλεγμονώδεις μεταβολές. Είναι ενδιαφέρον ότι οι υποηχογενείς πλάκες απαντώνται συχνότερα στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες με στένωση καρωτίδας > 50% και είναι πλούσιες σε τριγλυκερίδια ενώ σχετίστηκαν με χαμηλά επίπεδα υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL). Στη μελέτη Tromso, 223 ασθενείς με στένωση της καρωτιδικής αρτηρίας συγκρίθηκαν με 215 ασθενείς ως ομάδα ελέγχου, δείχνοντας ότι το 28% των ασθενών που είχαν στενωτικές πλάκες και πλάκες υποηχογενείς ή κυρίως υποηχογενείς παρουσίασαν σύστοιχο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Αντίθετα, στην ίδια μελέτη, μόνο το 4% των ασθενών με υπερηχογενείς ή κυρίως υπερηχογενείς πλάκες παρουσίασαν σύστοιχο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η μαγνητική τομογραφία μπορεί επίσης να βοηθήσει στην ταυτοποίηση των πλακών με υψηλότερο μελλοντικό κίνδυνο ρήξης. Σε μια μελέτη 126 ασθενών με συμπτωματική στένωση 30-69% των καρωτίδων τα χαρακτηριστικά της πλάκας, όπως η αιμορραγία εντός της πλάκας, η λεπτή ινώδης κάψα και ο πλούσιος σε λιπίδια νεκρωτικός πυρήνας, που προσδιορίστηκε με μαγνητική τομογραφία, σχετίζονται με τη μελλοντική επανεμφάνιση νευρολογικών εκδηλώσεων.⁸²⁻⁸⁴

Γ. Ανάλυση όγκου

Η ανάλυση του όγκου μπορεί να εκτιμηθεί με την υπερηχογραφία, την αξονική και τη μαγνητική τομογραφία. Η μέθοδος που χρησιμοποιείται στην αξονική και στη μαγνητική τομογραφία είναι η οριοθέτηση της περιοχής ενδιαφέροντος όπου περιέχεται η αθηρωματική πλάκα σε πολλαπλά επίπεδα και η τρισδιάστατη απεικόνιση της. Η εκτίμηση του όγκου της πλάκας με την υπερηχογραφία επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας μια εφαρμογή καταγραφής σε πραγματικό χρόνο, η οποία χρησιμοποιεί την απεικόνιση 2D gray scale imaging. Μια μελέτη με 131 ασθενείς με ασυμπτωματικές καρωτιδικές πλάκες έδειξε ότι ένας αυξημένος όγκος πλούσιου σε λιπίδια νεκρωτικού πυρήνα (LRNC) είναι πιο συχνός στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες. Οι Underhill et al. μελετώντας προγνωστικούς παράγοντες που σχετίζονται με την ρήξη της πλάκας και επακόλουθου εγκεφαλικού ισχαιμικού συμβάντος χρησιμοποίησαν την μαγνητική σε μια ομάδα 180 ασυμπτωματικών ασθενών με στένωση καρωτίδας μεταξύ 50 έως 79% και έδειξαν ότι ένα μεγαλύτερο ποσοστό όγκου πλούσιου σε λιπίδια νεκρωτικού πυρήνα συσχετίστηκε με ρήξη της επιφάνειας της πλάκας. Ένας μεγαλύτερος πυρήνας παρατηρείται σε ασυμπτωματικές πλάκες που έχουν υποστεί ρήξη σε σχέση με

ασυμπτωματικές πλάκες χωρίς ρήξη αποδεικνύοντας την σημασία του όγκου της πλάκας στην πρόκληση εγκεφαλικού επεισοδίου. Αντιστρόφως, ο Nandalur et al. μελετώντας τον όγκο της πλάκας χρησιμοποιώντας MDCTA μεταξύ 102 καρωτιδικών πλακών και 67 ασυμπτωματικών ασθενών απέδειξε ότι ο απόλυτος όγκος της πλάκας δεν συσχετίζεται με ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια, αλλά ο βαθμός αποπιάνωσης που ανιχνεύεται στην CT.⁸⁶ Έχει περιγραφεί η χρήση τρισδιάστατων υπερηχογραφικών μετρήσεων του όγκου της πλάκας και οι αλλαγές που σχετίζονται με την φαρμακευτική αγωγή. Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, 17 ασθενείς που έλαβαν 80 mg ημερησίως ατορβαστατίνη συγκρίθηκαν με 21 ασθενείς και παρατηρήθηκε μείωση του όγκου της πλάκας στην ομάδα της στατίνης σε σχέση με την ομάδα placebo. Αυτά τα αρχικά ευρήματα αποτελούν ένα πιθανό τρόπο παρακολούθησης και ανταπόκρισης στη θεραπεία σε ασυμπτωματικούς ασθενείς. Οι πραγματικοί περιορισμοί των μελετών του όγκου της πλάκας είναι ο σχετικός μικρός αριθμός μελετών με μικρό αριθμό ασθενών, μια ποικιλία μεθόδων μέτρησης και η κακή μακροπρόθεσμη παρακολούθηση.⁸⁵⁻⁸⁸

Δ. Κίνηση της αθηρωματικής πλάκας

Έχουν γίνει ορισμένες πειραματικές και κλινικές παρατηρήσεις όσο αφορά την κίνηση των αθηρωματικών πλακών. Η λογική της κίνησης της πλάκας στηρίζεται στους σταθερούς φορείς μετατόπισης που εφαρμόζονται στην επιφάνεια της πλάκας από τις δυνάμεις που παράγονται από την κυκλοφορία του αίματος κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου. Οι Lenzi and Vicenzini παρατήρησαν μια αλλαγή στην κίνηση της πλάκας μετά από φαρμακευτική αγωγή. Κατά την αξιολόγηση δύο ασυμπτωματικών ασθενών, η καρωτιδική πλάκα και το τοίχωμα του αγγείου κινούνται προς την αντίθετη κατεύθυνση της ροής αίματος. Η αντίθετη αυτή κίνηση αποτελεί πιθανή αιτία διαταραχής της έξω επιφάνειας της πλάκας δημιουργώντας ρήξη της ινώδους κάψας, με επακόλουθο τη δημιουργία θρομβογενούς επιφάνειας και προκαλώντας εμβολισμό θραυσμάτων της πλάκας. Οι διαφορές της κίνησης της επιφάνειας της πλάκας αξιολογήθηκαν σε ασυμπτωματικούς (n = 18) και συμπτωματικούς (n = 13) ασθενείς και έδειξαν διαφορά στην επιφανειακή ταχύτητα υψηλότερη σε συμπτωματικούς ασθενείς από ότι σε ασυμπτωματικούς κυρίως στην καρδιακή συστολή. Η κλινική συσχέτιση της κίνησης της πλάκας αξιολογήθηκε σε μια μελέτη με 242 ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο και 336 ασθενών με TIA και έδειξε ότι η παρουσία

επιμήκους κίνησης της πλάκας τριπλασίασε τον κίνδυνο ανάπτυξης παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων. 89-93

3.Εμβολική δραστηριότητα της καρωτιδικής πλάκας

Η εμβολική δραστηριότητα της αθηρωματικής πλάκας μπορεί να προσδιοριστεί έμμεσα με απεικόνιση με αξονική ή μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου όπου μπορεί να ανιχνευθεί κάποιο σιωπηλό εγκεφαλικό έμφρακτο. Έχει παρατηρηθεί πως σε ένα σημαντικό αριθμό ασθενών με ασυμπτωματική καρωτιδική στένωση μπορεί να απεικονιστεί ένα σιωπηλό εμβολικό έμφρακτο, το οποίο μπορεί να είναι ενδεικτικό ενός μελλοντικού παροδικού ισχαιμικού ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Σε μια μεγάλη προοπτική πολυκεντρική μελέτη με 821 ασθενείς, ένα ποσοστό περίπου 17% με $\geq 60\%$ ασυμπτωματική στένωση καρωτιδικής αρτηρίας εμφάνισε εγκεφαλικό έμφρακτο στην αξονική εγκεφάλου. Έχει επίσης παρατηρηθεί σημαντική συσχέτιση μεταξύ σιωπηρών εγκεφαλικών εμφράκτων και τον τύπο της αθηρωματικής πλάκας. Οι Sabetai et al. ανέλυσαν την ηχογένεια σε 273 ασθενείς με ασυμπτωματικές πλάκες της καρωτιδικής αρτηρίας και παρατήρησαν πως οι υποηχογενείς πλάκες με χαμηλό GSM συσχετίστηκαν με περισσότερα σιωπηρά εγκεφαλικά έμφρακτα από αθηρωματικές πλάκες με υψηλό GSM.¹⁹⁶ Επίσης ο Tegos και οι συνεργάτες του μελέτησαν 419 καρωτιδικές πλάκες και ανίχνευσαν σιωπηλό έμφρακτο εγκεφάλου σε CT σε ένα ποσοστό 10% ασυμπτωματικών ασθενών με υποηχογενείς πλάκες.¹⁹⁷ Επομένως τα σιωπηλά εγκεφαλικά έμφρακτα σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες μπορούν να βοηθήσουν στην επιλογή ασυμπτωματικών ασθενών που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο και χρήζουν θεραπεία. Άρα είναι σημαντικό να αξιολογήσουμε με CT ή MRI ασθενείς με ασυμπτωματική καρωτιδική στένωση στα πλαίσια της παρακολούθησης και να εκτιμήσουμε τον πιθανό κίνδυνο για μελλοντικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.⁶⁵

4.Σήματα μικροεμβολής υψηλής συχνότητας στο διακρανιακό Doppler (TCD)

Το TCD αποτελεί πολύ σημαντική εξέταση στην αξιολόγηση των ασθενών με ασυμπτωματική καρωτιδική στένωση καθώς αξιολογεί την αγγειοδραστικότητα του εγκεφάλου και ανιχνεύει τα θραύσματα της αθηρωματικής πλάκας που διέρχονται από την κυκλοφορία του.⁹⁶⁻⁹⁸ Τα εμβολικά συντρίμματα που προέρχονται από την καρωτιδική πλάκα μπορούν να ανιχνευθούν ως εμβολικά

σήματα στη μέση εγκεφαλική ή οφθαλμική αρτηρία. Η εγκεφαλική αγγειοδραστικότητα ελέγχεται με εισπνοή 6% διοξειδίου του άνθρακα ή με έγχυση ακεταζολαμίδης και εκτιμάται η αγγειοδιαστολή που προκαλείται στα αγγεία του εγκεφάλου.⁹⁹⁻¹⁰⁰

Η μελέτη ACES, μια προοπτική μελέτη παρατήρησης που συγκέντρωσε 482 ασθενείς με στένωση >70% και πλάκες τύπου I και II για να αξιολογήσει την εμβολική δραστηριότητα των καρωτιδικών πλακών, έδειξε ότι περίπου το 16% των ασθενών είχαν θετικό σήμα TCD συμβατό με εμβολισμό θραυσμάτων από την αθηρωματική πλάκα. Σε εκείνους που είχαν εμβολικά σήματα, ο κίνδυνος σύστοιχου εγκεφαλικού επεισοδίου και παροδικού αγγειακού εγκεφαλικού ήταν υψηλότερος σε σύγκριση με εκείνους χωρίς εμβολικά σήματα καθώς υψηλότερος ήταν και ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου. Συγκεκριμένα, σε μια Σκανδιναβική προοπτική μελέτη κοόρτης 62 ασθενών με ασυμπτωματική καρωτιδική στένωση, η συχνότητα εμφάνισης εμβολικών σημάτων σε ασθενείς που είχαν παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό ήταν περίπου 16%. Η συχνότητα των εγκεφαλικών επεισοδίων ήταν υψηλότερος στην ομάδα ασθενών με εμβολικά σήματα στο TCD σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν σήματα εμβολής από το TCD (30 έναντι 2%, $p < 0,05$).⁹⁷

5.Επιδείνωση του βαθμού στένωσης

Ασθενείς στους οποίους επιδεινώνεται ο βαθμός της στένωσης της καρωτίδας αρτηρίας έχουν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ενός μελλοντικού ΑΕΕ σε σχέση με ασθενείς χωρίς πρόοδο της νόσου.

Χαρακτηριστική είναι η μελέτη ACSRS όπου προσδιορίστηκαν διάφοροι κλινικοί παράγοντες που σχετίζονται με την επιδείνωση του βαθμού της στένωσης της καρωτίδας αρτηρίας, την απόφραξη ή την μείωση του ποσοστού στένωσης. Στην μελέτη αυτή συμπεριελήφθησαν συνολικά 1121 ασθενείς με ασυμπτωματική στένωση καρωτίδας 50% έως 99% (μέθοδος ECST) και υποβλήθηκαν σε έξι μηνιαίες κλινικές αξιολογήσεις και σε υπέρηχο καρωτίδων για διάστημα έως 8 ετών. Θεωρήθηκε ότι είχαμε επιδείνωση ή η υποχώρηση του βαθμού της στένωσης όταν υπήρξε μια αλλαγή τουλάχιστον ενός βαθμού σε τουλάχιστον δύο διαδοχικές εξετάσεις. Στους παράγοντες που σχετίζονται με την πρόοδο της νόσου περιλαμβάνονται η προχωρημένη ηλικία, το άρρεν φύλο, η παρουσία στεφανιαίας νόσου, η αυξημένη κρεατινίνη πλάσματος και η αύξηση της περιοχής της αθηρωμάτωσης ενώ η συστολική αρτηριακή πίεση ήταν ασθενής παράγοντας. Παράγοντες που σχετίζονται με απόφραξη είναι το άρρεν φύλο, η αυξημένη κρεατινίνη, η αύξηση του ποσοστού

σύστοιχης ή ετερόπλευρης στένωσης και η χαμηλή συχνότητα GSM. Αντίθετα υποχώρηση της νόσου παρατηρείται κυρίως σε νεότερους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με στατίνες και έχουν σοβαρού βαθμού στένωση. Βέβαια η εξέταση για πιθανή επιδείνωση του βαθμού της στένωσης σε ασθενείς με ασυμπτωματική στένωση της καρωτίδας μπορεί να βοηθήσει οριακά στην πρόβλεψη κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου, αλλά έχει σχετικά περιορισμένη κλινική αξία σε σύγκριση με τη σοβαρότητα της στένωσης σε συνδυασμό με τα κλινικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της αθηρωματικής πλάκας. Θα πρέπει να επιλεγούν μόνο ασθενείς υψηλού κινδύνου για παρακολούθηση.¹⁰¹

6.Διαστρωμάτωση κινδύνου με βάση τα κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών σε συνδυασμό με τον βαθμό στένωσης και την μορφολογία της αθηρωματικής πλάκας

Έχουν μελετηθεί ασθενείς με ασυμπτωματική καρωτιδική στένωση με σκοπό να εκτιμηθεί ο κίνδυνος για πιθανό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο βάση κλινικών και βιοχημικών χαρακτηριστικών, του βαθμού της στένωσης καθώς και της μορφολογίας της αθηρωματικής πλάκας που προσδιορίστηκε με υπερηχογραφική απεικόνιση. Πρόκειται για ασθενείς με στένωση της έσω καρωτιδικής αρτηρίας 50% έως 99% σε σχέση με την διάμετρο του καρωτιδικού βολβού όπως εκτιμήθηκε με την μέθοδο ECST χωρίς προηγούμενο σύστοιχο εγκεφαλικό επεισόδιο, οφθαλμολογικά συμπτώματα ή νευρολογικά συμβάματα. Στην μελέτη συμπεριελήφθησαν ασθενείς που εμφάνισαν συμπτώματα ήταν όμως ασυμπτωματικοί για τουλάχιστον 6 μήνες πριν την εισαγωγή στην μελέτη. Στους ασυμπτωματικούς ασθενείς με αμφοτερόπλευρη αθηροσκλήρωση καρωτίδων μελετήθηκε η πλευρά με τη σοβαρότερη στένωση. Αποκλείστηκαν ασθενείς που δεν δύναται η νευρολογική παρακολούθηση για 6 μήνες καθώς και αυτοί με μικρό προσδόκιμο ζωής λόγω σοβαρών συνοδών παθήσεων όπως σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια ή κακοήθεια.

Τα κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά που εκτιμήθηκαν ήταν τα εξής:

- η ηλικία, το φύλο, ο δείκτης μάζας σώματος, η συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση, το κάπνισμα
- η χρήση φαρμάκων όπως αντιαιμοπεταλιακά, αντιυπερτασικά και αντιλιπιδαιμικά.
- η παρουσία αρτηριακής υπέρτασης, στεφανιαία νόσος, σακχαρώδης διαβήτης η παλαιότερα νευρολογικά συμπτώματα

- κολπική μαρμαρυγή, παλαιό έμφραγμα μυοκαρδίου, ισχαιμία του μυοκαρδίου και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας στο ηλεκτροκαρδιογράφημα.

-το ινωδογόνο, το λιπιδαιμικό προφίλ (ολική χοληστερόλη, HDL-χοληστερόλη, LDL-χοληστερόλη, τριγλυκερίδια), η κρεατινίνη ορού και ο αιματοκρίτης.

Σε όλους τους ασθενείς διενεργήθηκε υπερηχογραφική μελέτη των καρωτίδων άμφω και εκτιμήθηκε ο βαθμός στένωσης της έσω καρωτίδας με την μέθοδο ECST λόγω της γραμμικής σχέσης του βαθμού της στένωσης με τον κίνδυνο σύστοιχων αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σε αντίθεση με την μέθοδο NASCET που έχει μια σχέση σχήματος S και εκτιμήθηκε η ηχογένεια της αθηρωματικής πλάκας χρησιμοποιώντας το Gray Scale Median.

Η μελέτη ACSRS είναι η μεγαλύτερη προοπτική μελέτη σε ασθενείς με ασυμπτωματική στένωση καρωτιδικής αρτηρίας που αντιμετωπίστηκαν με φαρμακευτική αγωγή. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως ορισμένα κλινικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της υπερηχητικής πλάκας είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες για την πιθανή πρόκληση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Τα κλινικά χαρακτηριστικά επομένως σε συνδυασμό με τον βαθμό της στένωσης και των χαρακτηριστικών της αθηρωματικής πλάκας βελτιώνει ακόμα περισσότερο την πρόβλεψη. Τα αποτελέσματα δείχνουν επίσης υψηλή θνησιμότητα λόγω εμφράγματος μυοκαρδίου σε ασθενείς με ασυμπτωματική στένωση της καρωτίδας. Το κάπνισμα αποτελεί βασικό παράγοντα κινδύνου για την εξέλιξη της πλάκας, τη ρήξη της πλάκας και το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Ο αυξημένος κίνδυνος για σύστοιχο εγκεφαλικό επεισόδιο σε ασθενείς με ιστορικό ετερόπλευρων συμπτωμάτων έχει παρατηρηθεί επίσης στην μελέτη ACST. Στην ACST κατά την διάρκεια παρακολούθησης 5 ετών σημειώθηκαν 56 εγκεφαλικά επεισόδια σε 1057 ασθενείς χωρίς ιστορικό ετερόπλευρων συμπτωμάτων και 39 εγκεφαλικά επεισόδια σε 375 ασθενείς με ιστορικό ετερόπλευρων συμπτωμάτων. Η ήπια έως μέτρια αύξηση της κρεατινίνης του ορού είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου και ιδιαίτερα ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασυμπτωματικά άτομα και ασθενείς με περιφερική αγγειακή νόσο. Επίσης τα επίπεδα κρεατινίνης υψηλότερα από 100 μmol / L συσχετίστηκαν με υποηχογενείς πλάκες. Υπήρξε ασθενής συσχέτιση με άλλους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου όπως η υπέρταση και η υπερχοληστερολαιμία πιθανότατα επειδή ήταν παρόντες στην πλειονότητα των ασθενών. Στην μελέτη συμπεριελήφθησαν ασθενείς με ένα ευρύ φάσμα

στένωσης από 50% έως 99% βάση ECST οι οποίοι ταξινομήθηκαν σε υποομάδες ήπιας, μέτριας και σοβαρής στένωσης και καλύτερης εκτίμησης αυτού του παράγοντα κινδύνου, σε αντίθεση με άλλες δημοσιευμένες μελέτες που είχαν αποκλείσει τα ανώτερα ή κατώτερα όρια του βαθμού της στένωσης. Η έκταση της καρωτιδικής πλάκας έχει ήδη αναφερθεί ότι είναι ένας ισχυρός προγνωστικός παράγοντας για έμφραγμα μυοκαρδίου και εγκεφαλικό επεισόδιο σε ασθενείς με ήπιου βαθμού στένωση. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η έκταση της πλάκας μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την διαστρωμάτωση κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ σε ασθενείς με πλάκες που προκαλούν μέτρια και σοβαρή στένωση. Η μέτρηση του GSM μετά την τυποποίηση της εικόνας είναι πλέον μια καθιερωμένη αναπαραγωγίμη μέτρηση της συνολικής ηχογένειας της πλάκας. Η μελέτη ACSRS επιβεβαιώνει τα ευρήματα άλλων προοπτικών μελετών ότι ένα χαμηλό GSM είναι ένας ισχυρός προγνωστικός δείκτης μελλοντικών εγκεφαλικών επεισοδίων. Η ετερογένεια της πλάκας έχει ήδη αποδειχθεί ότι συσχετίζεται με συμπτωματικές πλάκες. Η μελέτη αυτή είναι μοναδική όχι μόνο λόγω του σχετικά μεγάλου αριθμού των ασθενών που μελετήθηκαν αλλά και επειδή, σε αντίθεση με τις προηγούμενες μελέτες που επικεντρώθηκαν σε ένα μόνο χαρακτηριστικό, δείχνει πώς τα χαρακτηριστικά της πλάκας αποτελούν σημαντικό στοιχείο όσο αφορά την διαστρωμάτωση των ασθενών σε συνδυασμό με τον βαθμό της στένωσης και τα κλινικά χαρακτηριστικά.¹⁰²

Επομένως τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών και τα χαρακτηριστικά της αθηρωματικής πλάκας με υπερηχογραφική απεικόνιση μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου και μπορεί να οδηγήσουν στη βελτίωση των ενδείξεων για καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η αντιμετώπιση της ασυμπτωματικής καρωτιδικής νόσου είναι σήμερα εφικτή με φαρμακευτικές και επεμβατικές παρεμβάσεις. Η φαρμακευτική παρέμβαση βασίζεται κυρίως στη τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου με τη χρήση των κατάλληλων φαρμάκων και στη πιθανή προσθήκη άλλων φαρμάκων που αποδεδειγμένα ελαττώνουν το καρδιαγγειακό προφίλ κινδύνου του ασθενούς. Τα μη φαρμακολογικά μέτρα περιλαμβάνουν την διακοπή του καπνίσματος, την υγιεινή διατροφή, την απώλεια βάρους και την τακτική σωματική άσκηση. Η φαρμακευτική αγωγή περιλαμβάνει αντιυπερτασικά φάρμακα, αντιλιπιδαιμικά, αντιθρομβωτικά ενώ στους διαβητικούς ο βέλτιστος έλεγχος της γλυκόζης κρίνεται απαραίτητος.

Α.ΓΕΝΙΚΑ ΜΕΤΡΑ-ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

1-ΔΙΑΚΟΠΗ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ

Η διακοπή του καπνίσματος συνηγορεί στην μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και της θνησιμότητας ενώ ο κίνδυνος αυξάνεται αναλογικά με την ποσότητα χρήσης του καπνού.

Το κάπνισμα συσχετίστηκε ανεξάρτητα με τη νόσο της καρωτιδικής αρτηρίας σε πληθυσμιακή ομάδα ηλικίας 65 ετών. Είναι γνωστό πως το κάπνισμα ακόμα και το παθητικό αυξάνει τον κίνδυνο του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 25% έως 50% ενώ ο κίνδυνος μειώνεται ουσιαστικά εντός 5 ετών σε όσους διακόπτουν το κάπνισμα σε σύγκριση με τους καπνιστές. Η καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή (CEA) απαιτείται κατά μέσο όρο 7 χρόνια νωρίτερα στους καπνιστές ενώ η έκθεση σε καπνό από την παιδική ηλικία έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καρωτιδικής αρτηριακής νόσου κατά την ενηλικίωση.

Από μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες παρατηρήθηκε πως το κάπνισμα αυξάνει το πάχος του ενδοθηλίου (IMT) των καρωτιδικών αρτηριών ενώ συμβάλλει και στην εξέλιξη του βαθμού της στένωσης. Στη μελέτη ARIC, παρατηρήθηκε αύξηση του πάχους του ενδοθηλίου στους καπνιστές και πρώην καπνιστές κατά 50% και 25% αντίστοιχα σε ένα διάστημα παρακολούθησης 3 ετών σε σύγκριση με τους μη καπνιστές. Στη μελέτη Framingham, ο βαθμός στένωσης της καρωτιδικής αρτηρίας συσχετίζεται με τον αριθμό των τσιγάρων ανά έτος. Στην μελέτη Cardiovascular Health, η σοβαρότητα της στένωσης της καρωτιδικής αρτηρίας

ήταν μεγαλύτερη στους καπνιστές σε σύγκριση με τους πρώην καπνιστές και υπήρξε άμεση συσχέτιση του βαθμού της στένωσης με τον αριθμό των τσιγάρων ανά έτος.¹⁰³

2-ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΑΣΚΗΣΗ-ΔΙΑΚΟΠΗ ΚΑΘΙΣΤΙΚΗΣ ΖΩΗΣ

Ένας μεγάλος αριθμός μετα-αναλύσεων και μελετών παρατήρησης έδειξαν πως η καθημερινή άσκηση και η διακοπή της καθιστικής ζωής μειώνουν τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου κυρίως σε άτομα με μέτρια η υψηλά επίπεδα φυσικής δραστηριότητας. Σίγουρα δεν είναι σαφές εάν η άσκηση από μόνη της μειώνει τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου ή λειτουργεί έμμεσα μέσω της τροποποίησης των παραγόντων κινδύνου, όπως η μείωση της παχυσαρκίας και οι βελτιώσεις στις τιμές των λιπιδίων και των επιπέδων γλυκόζης στον ορό.

3- ΑΝΤΙΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Η θεραπεία με στατίνες είναι απαραίτητη σε όλους τους ασθενείς με καρωτιδική αθηροσκλήρωση με σκοπό την μείωση της χοληστερόλης λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL-C) σε $<1,8 \text{ mmol / L}$ ($<70 \text{ mg / dL}$) ή μείωση $> 50\%$ εάν το αρχικό επίπεδο LDL-C είναι μεταξύ $1,8$ και $3,5 \text{ mmol / L}$ (70 και 135 mg / dL). Εάν η θεραπεία με στατίνη συμπεριλαμβανομένων στατίνης υψηλότερης δοσολογίας και στατίνες υψηλότερης δραστηριότητας δεν επιτυγχάνει το στόχο για έναν ασθενή είναι απαραίτητη η επιπρόσθετη φαρμακευτική αγωγή με ένα επιπλέον φάρμακο για την πτώση της LDL. Σε μελέτες παρατήρησης καθώς και σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές η θεραπεία με στατίνες έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί μείωση της θνησιμότητας καθώς και μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ Ακόμη και στα πιο προχωρημένα στάδια της νόσου, η θεραπεία με στατίνη συνδέεται με χαμηλότερα ποσοστά θνησιμότητας καθώς και μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.¹¹⁰ Η συνδυασμένη θεραπεία με εξετιμίμπη σε επιλεγμένους ασθενείς είναι επίσης επωφελής.¹¹¹

Πρόσφατα, η μελέτη Fourier έδειξε τα επιπρόσθετα οφέλη του enolocumab, ενός μονοκλωνικού αντισώματος που αναστέλλει το ένζυμο PCSK9 για τη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με αθηροσκληρωτική νόσο σε σχέση με την μεμονωμένη θεραπεία με στατίνες.¹¹² Στην μελέτη MR FIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) υπήρξε συσχέτιση μεταξύ του θανάτου και των αυξημένων τιμών χοληστερόλης.¹¹³ Στην μελέτη Women's Health, μια προοπτική μελέτη που συμπεριέλαβε 27.937 γυναίκες των ΗΠΑ ηλικίας 45 ετών παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε γυναίκες με

υψηλότερες τιμές ολικής και LDL χοληστερόλης.¹¹⁴ Οι επιδημιολογικές μελέτες συσχέτισαν την χοληστερόλη και την αθηροσκλήρωση των καρωτιδικών αρτηριών βάση του πάχους του ενδοθηλίου (IMT). Στη μελέτη MESA, ο πλούσιος σε λιπίδια πυρήνας της καρωτιδικής πλάκας που ανιχνεύτηκε με μαγνητική τομογραφία συσχετίστηκε στενά με την ολική χοληστερόλη.¹¹⁵ Υπάρχουν δυο μεγάλες μετα-αναλύσεις που συσχετίζουν τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου ή άλλων εκδηλώσεων αθηροσκλήρωσης στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με στατίνες.^{116-117.}

Μια τυχαιοποιημένη μελέτη η SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), συνέκρινε προοπτικά τη δράση της ατορβαστατίνης (80 mg ημερησίως) έναντι του εικονικού φαρμάκου σε σχέση με τον κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με πρόσφατο εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό όπου παρατηρήθηκε μείωση στον απόλυτο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου στα 5 έτη κατά 2,2%.¹¹⁸

Η μελέτη METEOR (Measuring Effects on Intima-Media Thickness: An Evaluation of Rosuvastatin) διαπίστωσε πως η θεραπεία με ροσουβαστατίνη μείωσε το πάχος του IMT της καρωτίδας σε διάστημα 2 ετών σε ασθενείς με χαμηλό σκορ κινδύνου Framingham και αυξημένα επίπεδα LDL χοληστερόλης στον ορό.¹¹⁹

Στη μελέτη ARBITER (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol) το πάχος του IMT της καρωτίδας υποχώρησε μετά από 12 μήνες αγωγής με ατορβαστατίνη (80 mg ημερησίως) αλλά παρέμεινε αμετάβλητη μετά από θεραπεία με πραβαστατίνη (40 mg ημερησίως).¹²⁰ Στην δοκιμασία ASAP (Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression) που μελέτησε ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία υπό αγωγή με 80 mg ατορβαστατίνης το IMT μειώθηκε μετά από 2 χρόνια αλλά αυξήθηκε σε ασθενείς τυχαιοποιημένους σε 40 mg συμβαστατίνης ημερησίως.¹²¹

4- ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα χορηγούνται για την δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών συμβάντων. Η μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δίνεται σε ασθενείς με στένωση της καρωτιδικής αρτηρίας > 50% ως θεραπεία για τη μείωση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου και άλλων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, καθώς αυτοί οι ασθενείς βρίσκονται σε διπλάσιο κίνδυνο για έμφραγμα μυοκαρδίου.¹²²⁻¹²³ Συστήνεται επομένως η λήψη ασπιρίνης σε όλους αυτούς τους ασθενείς ή εναλλακτικά

κλοπιδογρέλη (75 mg / ημέρα) σε ασθενείς που εμφανίζουν δυσανεξία στην ασπιρίνη. Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία για ένα μήνα ενδείκνυται σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent. Υπήρξαν δυο μικρές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που συγκρίνουν την μονή με την διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μετά από αγγειοπλαστική οι οποίες τερματίστηκαν πρόωρα λόγω υψηλών ποσοστών θρόμβωσης του στεντ καθώς και νευρολογικών συμβάντων στην ομάδα που έλαβε μόνο ασπιρίνη.¹²⁴⁻¹²⁵

Στην τυχαιοποιημένη μελέτη CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance) ασθενών με ασυμπτωματική νόσο των καρωτίδων δεν παρατηρήθηκε κανένα όφελος μεταξύ της μονής και διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής.¹²⁶ Αντίθετα η μελέτη CARESS, που διεξήχθη σε 108 ασθενείς, έδειξε ότι η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή έναντι της ασπιρίνης μείωσε τις σιωπηλές εγκεφαλικές μικροεμβολές κατά 37% μετά από 7 ημέρες. Στην μελέτη αυτή δεν παρατηρήθηκε απειλητική για τη ζωή ενδοκράνια ή μεγάλη αιμορραγία ωστόσο το δείγμα των ασθενών ήταν πολύ μικρό. Για αυτούς τους λόγους, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία μπορεί να χορηγηθεί σε έλασσον ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό εντός 24 ωρών και μπορεί να συνεχιστεί για 1 μήνα σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται συντηρητικά.¹²⁷

Στη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής αναφέρεται η πολύ πρόσφατη μελέτη COMPASS, μια τυχαιοποιημένη πολυκεντρική κλινική μελέτη η οποία τυχαιοποίησε περί τους 27.000 ασθενείς με σταθερή αγγειακή νόσο (στεφανιαία νόσο ή περιφερική αρτηριοπάθεια) σε τρεις ομάδες: ασπιρίνη ή ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως συν ασπιρίνη ή μόνο ριβαροξαμπάνη 5 mg δύο φορές ημερησίως. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα (στους 23 μήνες) λόγω εμφανούς ανωτερότητας της ομάδας της ριβαροξαμπάνης συν ασπιρίνη, με το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (καρδιαγγειακός θάνατος/εγκεφαλικό/έμφραγμα) να σημειώνεται στο 4,1% των ασθενών της ομάδας της ριβαροξαμπάνης συν ασπιρίνη έναντι 5,4% στην ομάδα ελέγχου (μόνο ασπιρίνη) (λόγος κινδύνου 0,76, $p < 0,001$). Το όφελος αυτό συνοδευόταν από 70% μεγαλύτερο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας ($p < 0,001$), αλλά το καθαρό κλινικό όφελος (σύνολο ισχαιμικών και αιμορραγικών καταληκτικών σημείων) ήταν υπέρ της ριβαροξαμπάνης συν ασπιρίνη (λόγος κινδύνου 0,80, 95% διάστημα αξιοπιστίας 0,70-0,91, $p < 0,001$).¹²⁸

5- ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Η μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης μειώνει τα καρδιαγγειακά συμβάντα.¹²⁹ Οι υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρείας συνιστούν αρτηριακή πίεση <140 / 90mmHg, εκτός από τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, στους οποίους συστήνεται διαστολική αρτηριακή πίεση <85mmHg.¹³⁰ Πρέπει να δίδεται προσοχή για να αποφευχθεί μια μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κάτω από 110-120 mmHg.¹³¹ Σε ηλικιωμένους και ευπαθείς ασθενείς, αυτά τα επίπεδα θα πρέπει να επιτυγχάνονται μόνο αν είναι καλά ανεκτά, χωρίς οι ασθενείς αυτοί να εμφανίζουν ορθοστατική υπόταση.¹³²⁻¹³³ Συστήνεται επίσης υγιεινός τρόπος ζωής και μείωση της πρόσληψης άλατος (<5-6 g / ημέρα).¹³⁴ Τα αντιυπερτασικά που μπορούν να χρησιμοποιηθούν είναι διουρητικά, β-αναστολείς, ανταγωνιστές ασβεστίου, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACEIs) και οι αναστολείς των υποδοχέων αγγειοτενσίνης (ARBs) είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό. Παρατηρήθηκε πως για κάθε αύξηση κατά 10 mm Hg στην αρτηριακή πίεση, ο κίνδυνος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου αυξάνεται κατά 30% έως 45%.¹³⁵

Μια μετα-ανάλυση περισσότερων από 40 μελετών και > 188.000 ασθενών έδειξε κατά 33% μειωμένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου για κάθε μείωση κατά 10 mm Hg στη συστολική αρτηριακή πίεση.¹³⁶⁻¹³⁷ Μια συστηματική ανασκόπηση 7 τυχαιοποιημένων μελετών διαπίστωσε ότι η αντιυπερτασική θεραπεία μείωσε τον κίνδυνο επανεμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 24%.¹³⁸ Οι κατευθυντήριες οδηγίες της AHA / ASA συνιστούν αντιυπερτασική θεραπεία σε ασθενείς που έχουν υποστεί ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ΑΕΕ εκτός από την περίοδο της οξείας φάσης.¹³⁹ Οι επιδημιολογικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένου της μελέτης ARIC και των μελετών Cardiovascular Health Study, Framingham Heart Study , MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis),¹³³ μεταξύ άλλων, διαπίστωσαν μια συσχέτιση μεταξύ της υπέρτασης και του κινδύνου ανάπτυξης καρωτιδικής αθηροσκλήρωσης. Στη μελέτη Framingham Heart Study, για παράδειγμα, υπήρξε διπλάσιος κίνδυνος στένωσης της καρωτίδας > 25% για κάθε αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 20 mm Hg.¹⁴⁰ Στην μελέτη SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), η συστολική αρτηριακή πίεση \geq 160 mm Hg ήταν ο ισχυρότερος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της καρωτιδικής στένωσης.¹⁴¹ Μια μετα-ανάλυση από 17 κλινικές μελέτες που αφορούσαν την

αντιμετώπιση της υπέρτασης, στις οποίες συμμετείχαν περίπου 50.000 ασθενείς, κατέληξε σε 38% μείωση του κινδύνου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και μείωση κατά 40% του θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου με αντιυπερτασική θεραπεία.¹⁴²

Η μελέτη HOPE και ONTARGET έδειξαν ότι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACEIs) και οι αναστολείς των υποδοχέων αγγειοτενσίνης (ARBs) μειώνουν σημαντικά τα καρδιαγγειακά περιστατικά σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο. Σύμφωνα με αυτές τις δοκιμές, συνιστώνται ACEIs ή ARB για δευτερογενή πρόληψη.¹⁴³⁻¹⁴⁴

6.ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΑΙ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Οι διαβητικοί ασθενείς εμφανίζουν διπλάσιο έως πενταπλάσιο κίνδυνο για ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷ Οι ερευνητές της Μελέτης Cardiovascular Health ανέφεραν ότι τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου, ενώ υπήρξε συσχέτιση τόσο με το πάχος του IMT όσο και τον βαθμό της στένωσης της καρωτιδικής αρτηρίας.¹⁴⁸

Στη μελέτη Insulin Resistance Atherosclerosis παρατηρήθηκε πως στους διαβητικούς ασθενείς υπήρξε διπλάσια αύξηση του πάχους του IMT σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς.¹⁴⁹⁻¹⁵¹ Σε αρκετές τυχαίοποιημένες μελέτες, η πιογλιταζόνη προκάλεσε μικρότερη αύξηση του πάχους του IMT σε σύγκριση με τη γλιμεπιρίδη.

Στη μελέτη ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) και ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation) η εντατική θεραπεία για την επίτευξη επιπέδων γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης 6,5% με 6,0% μείωσε τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε σύγκριση με τη συμβατική θεραπεία.¹⁵²⁻¹⁵³

Στην μελέτη DDCT (Diabetes Control and Complications Trial)/EDIC σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, η εντατική θεραπευτική αγωγή με ινσουλίνη μειώνει τα ποσοστά μη θανατηφόρου εμφράγματος μυοκαρδίου, εγκεφαλικού επεισοδίου ή θανάτου λόγω καρδιαγγειακής νόσου κατά 57% κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας φάσης παρακολούθησης αλλά η απόλυτη μείωση του κινδύνου ήταν <1% κατά τη διάρκεια 17 ετών παρακολούθησης.

Απαραίτητο βέβαια στους διαβητικούς ασθενείς είναι και η επιθετική αντιμετώπιση άλλων τροποποιήσιμων παραγόντων

κινδύνου, η καθημερινή σωματική άσκηση, η απώλεια βάρους και η καλή ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης, η φαρμακευτική αγωγή με αντιδιαβητικά φάρμακα καθώς και η χορήγηση φαρμάκου για την μείωση των λιπιδίων.¹⁵⁴

7.ΥΠΕΡΟΜΟΚΥΣΤΕΙΝΑΙΜΙΑ

Η υπερομοκυστεϊναιμία αυξάνει τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου. Σε μια μεταανάλυση 30 μελετών που περιλάμβανε περισσότερους από 16.000 ασθενείς διαπιστώθηκε μια διαφορά 25% στη συγκέντρωση ομοκυστεϊνης στο πλάσμα, η οποία αντιστοιχούσε σε περίπου 3 μικρογραμμομόρια ανά λίτρο, η οποία σχετίστηκε με 19% διαφορά στον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου.¹⁵⁵

Στη μελέτη ARIC και Perth Carotid Ultrasound Disease Assessment, παρατηρήθηκε αυξημένο πάχος του IMT σε ασθενείς με υπερομοκυστεϊναιμία.¹⁵⁶ Μια μετα-ανάλυση 8 τυχαιοποιημένων μελετών έδειξε πως η χορήγηση φυλλικού οξέος μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 18%. Μεταξύ των ασθενών με εγκατεστημένη αγγειακή νόσο ή διαβήτη, ο συνδυασμός συμπλέγματος βιταμινών B6, B12 και φυλλικού οξέος μείωσε την ομοκυστεϊνη του πλάσματος κατά 2,4 μικρογραμμομόρια ανά λίτρο χωρίς επιπτώσεις στο σύνθετο τελικό σημείο του καρδιαγγειακού θανάτου, του εμφράγματος μυοκαρδίου ή του εγκεφαλικού επεισοδίου. Ομοίως, αυτός ο συνδυασμός βιταμινών συμπλέγματος B μείωσε τη συγκέντρωση ομοκυστεϊνης πλάσματος κατά περισσότερο από 2 μικρογραμμάρια ανά λίτρο (18,5%) σε γυναίκες με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή 3 ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου αλλά δεν επηρέασε τα ποσοστά του πρωτεύοντος σύνθετου τελικού σημείου όπως έμφραγμα μυοκαρδίου, στεφανιαία επαναγγείωση ή καρδιαγγειακό θάνατο ή του δευτερογενούς τελικού σημείου (εγκεφαλικό επεισόδιο).¹⁵⁷

8.ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ του μεταβολικού συνδρόμου, που καθορίζεται βάση της γλυκόζης αίματος, της υπέρτασης, της δυσλιπιδαιμίας, του δείκτη μάζας σώματος, τη σχέση μέσης / ισχίου και την απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα, με την καρωτιδική αθηροσκλήρωση. Όσο περισσότεροι παράγοντες συμμετέχουν στο μεταβολικό σύνδρομο τόσο μεγαλύτερη συσχέτιση υπάρχει μεταξύ των δυο αυτών

καταστάσεων με ισχυρότερους παράγοντες την υπέρταση, την υπερχοληστερολαιμία και την παχυσαρκία.¹⁵⁸

Η εντατική φαρμακευτική αγωγή μαζί με την τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου σε ασθενείς με αποδεδειγμένη αθηρωματική νόσο των περιφερικών ή των στεφανιαίων αγγείων αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο στη θεραπεία των ασθενών αυτών. Ο συνδυασμός αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων με στατίνες και αντυπερτασικά φάρμακα ελαττώνει σημαντικά την πιθανότητα εκδήλωσης καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια. Η εντατική φαρμακευτική αγωγή είναι απαραίτητη και για τους ασθενείς με ασυμπτωματική σημαντική νόσο των κωρωτίδων ανεξάρτητα της τελικής αντιμετώπισης, επεμβατικής ή μη, της νόσου. Από πολλούς η φαρμακευτική αγωγή θεωρείται η μόνη θεραπεία της ασυμπτωματικής νόσου των κωρωτίδων. Η πέραν της φαρμακευτικής αγωγής, επεμβατική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών σήμερα αμφισβητείται παρόλο που η αποτελεσματικότητα τουλάχιστον της ενδαρτηρεκτομής στους ασθενείς αυτούς είναι αποδεδειγμένη με μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες (ACAS και ACST). Οι επεμβατικές μέθοδοι (ενδαρτηρεκτομή ή stenting) έχουν σαν σκοπό την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Όμως, το πιο συχνό σύμβαμα στις μελέτες αυτές ήταν η εκδήλωση εμφράγματος του μυοκαρδίου ή κάποιου άλλου, εκτός ΑΕΕ, καρδιαγγειακού συμβάντος. Οι ασθενείς με ασυμπτωματική νόσο κωρωτίδων έχουν προφανώς μεγαλύτερο κίνδυνο να υποστούν ένα καρδιακό παρά ένα εγκεφαλικό επεισόδιο. Η εκδήλωση του θανατηφόρου ή του μη θανατηφόρου ΑΕΕ ήταν το 2^ο σε συχνότητα εκδήλωσης καρδιαγγειακό σύμβαμα στις μελέτες αυτές. Όμως, η πλειοψηφία των ΑΕΕ αυτών δεν αφορούσαν την κατανομή της πάσχουσας κωρωτίδας, και οφείλονταν κυρίως σε κενοτοπιώδη έμφρακτα (lacunars) που δεν σχετίζονται με την εμβολογόνο φύση των ΑΕΕ που προκαλούνται από την σοβαρή στένωση της κωρωτίδας. Ακόμα και στη υπομελέτη της NASCET, που εξέτασε την έκβαση των ασθενών με ετερόπλευρη ασυμπτωματική νόσο των κωρωτίδων, το 45% των ΑΕΕ που αφορούσαν το σύστοιχο με την ασυμπτωματική στένωση της κωρωτίδας εγκεφαλικό ημισφαίριο δεν οφείλονταν σε εμβολικά επεισόδια προερχόμενα από την στένωση της κωρωτίδας .

Προκειμένου να εξετασθεί ή αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής αγωγής, στις μελέτες σύγκρισης της με την

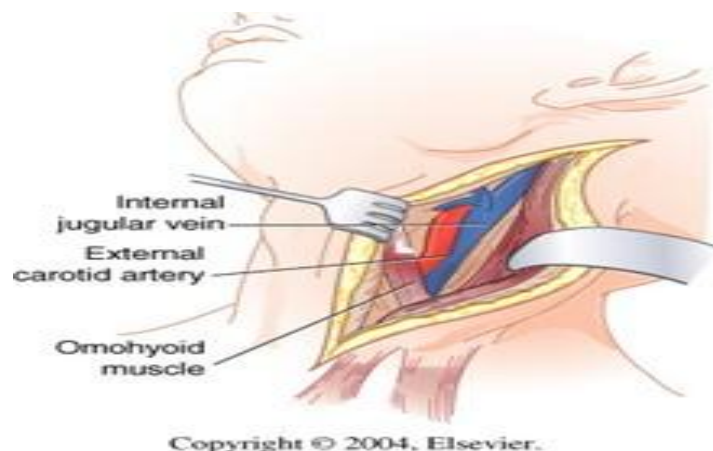
ενδαρτηρεκτομή πρέπει να διερευνηθεί η πραγματική συμμόρφωση των ασθενών με τη θεραπεία, τα φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν και τελικώς να εξετασθεί κατά πόσον επιτεύχθηκαν οι θεραπευτικοί στόχοι όπως αυτοί έχουν καθοριστεί από τις οδηγίες πρωτογενούς πρόληψης του ΑΕΕ σε ασθενείς με ασυμπτωματική σοβαρή νόσο καρωτίδων. Στην ιστορική μελέτη NASCET το ποσοστό των ασθενών που λάμβανε αντιαιμοπεταλιακά – κυρίως ασπιρίνη- ήταν 96-99%. Το ποσοστό όμως, των ασθενών που λάμβανε στατίνη ή γενικά υπολιπιδαιμικά φάρμακα ήταν μόνο 40% . Το χαμηλό αυτό ποσοστό έρχεται σε αντίθεση με την σύγχρονες οδηγίες σχετικά με την αντιμετώπιση ασθενών με στεφανιαία ή περιφερική αγγειοπάθεια για την πρόληψη ΑΕΕ, σύμφωνα με τις οποίες όλοι οι ασθενείς που πάσχουν από επιβεβαιωμένη ασυμπτωματική περιφερική αγγειοπάθεια πρέπει να λαμβάνουν στατίνη με στόχο LDL – C < 70mg/dl . Με πιθανή την υπο-θεραπεία των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε συντηρητική αγωγή, είναι προφανές ότι τα οφέλη που προκύπτουν από την χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου (ενδαρτηρεκτομή) πιθανώς να υπερεκτιμούνται. Παρόλο που στις περισσότερες μελέτες που συνέκριναν την ενδαρτηρεκτομή ή την αγγειοπλαστική καρωτίδων με την φαρμακευτική αγωγή, αναφέρεται το ποσοστό των ασθενών που λάμβαναν την αντίστοιχη αντιαιμοπεταλιακή, αντιυπερτασική ή υπολιπιδαιμική αγωγή, σε καμία από αυτές δεν αναφέρεται τον ποσοστό των ασθενών στους οποίους επιτεύχθηκαν οι στόχοι πρωτογενούς πρόληψης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Στις πιο σύγχρονες μελέτες ACAS και ACST παρόλο που το ποσοστό των ασθενών που ελάμβανε πλήρη φαρμακευτική αγωγή – ασπιρίνη, υπολιπιδαιμική και αντιυπερτασική αγωγή – ήταν υψηλό, δεν αναφέρεται πουθενά το ποσοστό των ασθενών στους οποίους επιτεύχθηκαν οι στόχοι πρωτογενούς πρόληψης έτσι ώστε να πληρούνται τα κριτήρια επιτυχίας της φαρμακευτικής αγωγής. Πιθανώς η σημασία της χειρουργικής αντιμετώπισης της ασυμπτωματικής νόσου της καρωτίδας να υπερεκτιμάται δεδομένου της ουσιαστικής αδυναμίας καθορισμού της επιτυχίας της φαρμακευτικής αγωγής. Γενικά, το όφελος από την ενδαρτηρεκτομή όταν αυτή εκτελείται σε ασυμπτωματικούς ασθενείς είναι σχετικά μικρό. Στις μελέτες ACAS, ACST και στη μελέτη ECST (European Carotid Surgery Trial) ήταν περίπου 2% ανά έτος παρακολούθησης μετά την επέμβαση. Αυτό αντιστοιχεί σε περίπου 17 ασυμπτωματικούς ασθενείς που πρέπει να υποβληθούν σε ενδαρτηρεκτομή προκειμένου να προληφθεί 1 ΑΕΕ στη διάρκεια 5 ετών. Το θεραπευτικό αυτό κέρδος είναι

παρόμοιο με την ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου που επιτυγχάνεται με την διακοπή του καπνίσματος ή τον επαρκή έλεγχο της υπέρτασης. Με δεδομένη, λοιπόν, την περιεπεμβατική συχνότητα επιπλοκών περί το 3% – τόσο για την ενδαρτηρεκτομή όσο και για την αγγειοπλαστική – και το όφελος περί το 2% κατ' έτος, η συντηρητική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών με εντατική φαρμακευτική αγωγή και ουσιαστική τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου ώστε να επιτευχθούν οι στόχοι πρωτογενούς πρόληψης καρδιαγγειακών συμβαμάτων αποτελεί μία βάσιμη αντιμετώπιση των ασθενών με ασυμπτωματική νόσο κρωτίδας.¹⁵⁹⁻¹⁶¹

Β.ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ-ΕΠΑΝΑΓΓΕΙΩΣΗ

Η επεμβατική αντιμετώπιση της νόσου επιτυγχάνεται είτε με χειρουργική αφαίρεση της αθηρωματικής πλάκας στο σημείο της στένωσης (ενδαρτηρεκτομή) είτε με την κάλυψη της αθηρωματικής πλάκας με τοποθέτηση αρτηριακού ενδονάρθηκα (stent). Και οι δύο μέθοδοι έχουν σαν βασικό σκοπό την διάνοιξη της στενωμένης περιοχής έτσι ώστε να ελαττωθούν οι ταχύτητες ροής διαμέσου της στένωσης και ταυτόχρονα την αφαίρεση ή κάλυψη της αθηρωματικής πλάκας με stent, αντίστοιχα. Τόσο η ενδαρτηρεκτομή όσο και η αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent, έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητά τους σε ασθενείς με συμπτωματική ή ασυμπτωματική σοβαρή στένωση της έσω κρωτίδας.

1.ΕΝΔΑΡΤΗΡΕΚΤΟΜΗ (CEA)



Η ενδαρτηρεκτομή αποτελεί την πιο καταξιωμένη επεμβατική μέθοδο αντιμετώπισης της νόσου των καρωτίδων. Η ενδαρτηρεκτομή προτάθηκε σαν μέθοδος αποκατάστασης της νόσου των καρωτίδων περίπου το 1950 από τον C. Miller Fisher και διενεργήθηκε για πρώτη φορά το 1954, από τον DeBakey στις ΗΠΑ και από τον Eastcott στη Μεγάλη Βρετανία. Από τότε πέρασαν περίπου 40 χρόνια μέχρι να επιβεβαιωθεί ότι η ενδαρτηρεκτομή αποτελεί έναν ασφαλή επεμβατικό τρόπο επιτυχούς πρόληψης του ΑΕΕ σε ασθενείς με νόσο καρωτίδων.

Η μελέτη North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) που δημοσιεύτηκε το 1991 αποτέλεσε την πρώτη μελέτη που απέδειξε την αποτελεσματικότητα της ενδαρτηρεκτομής στην πρόληψη ΑΕΕ σε ασθενείς με σημαντική νόσο καρωτίδων. Λίγα χρόνια αργότερα τα ευεργετικά αποτελέσματα της επιβεβαιώθηκαν και σε ασθενείς με μετρίου βαθμού αλλά συμπτωματική στένωση των καρωτίδων.¹⁶² Με αδιαμφισβήτητη την αποτελεσματικότητα της ενδαρτηρεκτομής σε ασθενείς με συμπτωματική νόσο καρωτίδων διερευνήθηκε και η αποτελεσματικότητά της σε ασθενείς με ασυμπτωματική αλλά σοβαρού βαθμού στένωση των καρωτίδων.¹⁶³ Δύο σημαντικές τυχαίοποιημένες προοπτικές μελέτες επιβεβαίωσαν την αποτελεσματικότητά της ενδαρτηρεκτομής και στους ασυμπτωματικούς ασθενείς.

Η μελέτη ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) αποτέλεσε μία τυχαίοποιημένη, προοπτική, πολυκεντρική μελέτη στην οποία συγκρίθηκε η μακροχρόνια έκβαση ασυμπτωματικών ασθενών με στένωση της έσω καρωτίδας >60% οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ενδαρτηρεκτομή σε σχέση με αυτούς που έλαβαν τη μέγιστη φαρμακευτική αγωγή.¹⁶⁴ Η φαρμακευτική αγωγή συμπεριλάμβανε την χορήγηση ασπιρίνης άπαξ ημερησίως και την φαρμακευτική τροποποίηση όλων των παραγόντων κινδύνου σύμφωνα με τα κριτήρια δευτερογενούς πρόληψης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Μετά από μακροχρόνια παρακολούθηση 5 ετών (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 2,7 έτη) ο κίνδυνος ΑΕΕ ή θανάτου στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ενδαρτηρεκτομή ήταν 5.1% έναντι 11.0% για τους ασθενείς που έλαβαν επιθετική φαρμακευτική αγωγή (μείωση κινδύνου 53%, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 22% - 72%, $p < 0.01$). Η δημοσίευση της μελέτης ACAS συνοδεύτηκε από σημαντική αύξηση των επεμβάσεων ενδαρτηρεκτομής σε ασθενείς με σοβαρή ασυμπτωματική στένωση καρωτίδας. Παρατηρήθηκε όμως, ότι η θνησιμότητα των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν σημαντικά μικρότερη σε σχέση με αυτή ίδιων ασθενών, στα ίδια

νοσοκομεία, που δεν συμμετείχαν στη μελέτη. Αυτό έγχειρε σημαντικές υπόνοιες για την εγκυρότητα της μελέτης και την αξιοπιστία κλινικής γενίκευσης των αποτελεσμάτων της στο γενικό πληθυσμό.¹⁶⁵

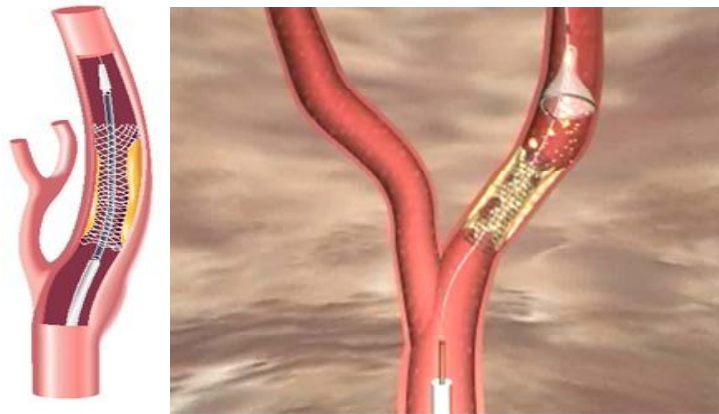
Στη μελέτη ACST (Asymptomatic Carotid Surgery Trial) συνολικά 3120 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να υποβληθούν σε ενδαρτηρεκτομή ή σε πλήρη φαρμακευτική αγωγή και παρακολούθηθηκαν προοπτικά για 5 έτη.¹⁶⁶ Στη μελέτη αυτή η πιθανότητα εκδήλωσης επιπλοκών στις 30 ημέρες μετά την επέμβαση ενδαρτηρεκτομής ήταν 3.1% κίνδυνος συμβατός με τα διεθνή δεδομένα για επέμβαση ενδαρτηρεκτομής σε ασυμπτωματικούς ασθενείς. Οι ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ενδαρτηρεκτομή είχαν στατιστικώς σημαντικά καλύτερη πρόγνωση όσον αφορά την εκδήλωση θανάτου ή ΑΕΕ (μείζονος ή ελάσσονος) κατά την συνολική διάρκεια παρακολούθησης των 5 ετών (μέσος χρόνος παρακολούθησης 3.4 έτη). Ακόμα και όταν συνυπολογιστεί η πιθανότητα του περιεπεμβατικού ΑΕΕ στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ενδαρτηρεκτομή, ο κίνδυνος για ΑΕΕ στα 5 έτη παραμένει στατιστικά σημαντικά χαμηλότερος από αυτόν των ασθενών που θεραπεύτηκαν συντηρητικά (6.4% έναντι 11.8%, $p < 0.0001$, για το σύνολο των ΑΕΕ). Στην ανάλυση ανά κατηγορίες ασθενών (subgroup analysis) διαπιστώθηκε ότι το κέρδος όσον αφορά την πρόληψη ΑΕΕ αφορούσε και τα δύο φύλα – άνδρες και γυναίκες – αλλά κυρίως τους ασθενείς ηλικίας < 75 ετών. Είναι σημαντικό ότι η ACST δεν βρήκε στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι η ηλικία > 75 ετών συσχετίστηκε με οποιαδήποτε μείωση του εγκεφαλικού επεισοδίου σε 5 ή 10 χρόνια.

Προηγούμενες μελέτες είχαν ήδη αποδείξει ότι η ενδαρτηρεκτομή ελαττώνει την πιθανότητα εκδήλωσης ΑΕΕ. Σε μία πολυκεντρική μελέτη οι Hobson RW et al απέδειξαν ότι σε έναν πληθυσμό 444 ανδρών με μετρίου ή σοβαρού βαθμού στένωση της έσω καρωτίδας (στένωση > 50%) ο κίνδυνος για την εκδήλωση οποιονδήποτε νευρολογικών συμβαμάτων ελαττώθηκε σημαντικά στην ομάδα που υποβλήθηκε σε ενδαρτηρεκτομή σε σχέση με την ομάδα που έλαβε την μέγιστη φαρμακευτική αγωγή.¹⁶⁷ Σε χρόνο παρακολούθησης 47.9 μήνες ο κίνδυνος νευρολογικών συμβαμάτων στην ομάδα ενδαρτηρεκτομής ήταν 8.0% έναντι 20.6% στην ομάδα συντηρητικής θεραπείας ($p < 0.001$). Στην ίδια όμως μελέτη φάνηκε ότι δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στο συνδυασμένο τελικό σημείο εμφάνισης ΑΕΕ ή/και θανάτου (41.2% για την ομάδα της ενδαρτηρεκτομής έναντι 44.2% για ομάδα της συντηρητικής θεραπείας, σχετικός κίνδυνος 0.92, 95% confidence intervals 0.69 -1.22). Η πλειοψηφία των θανάτων οφείλονταν σε

οξέα στεφανιαία σύνδρομα. Αποδεικνύεται ότι η ενδαρτηρεκτομή προσφέρει σημαντική ελάττωση στην πιθανότητα εκδήλωσης ΑΕΕ σε ασθενείς με μετρίου ή σοβαρού βαθμού νόσο των καρωτίδων αλλά όχι σε όλους τους πληθυσμούς ασθενών. Μία πολύ σημαντική ανάλυση του τύπου των ΑΕΕ που εκδηλώνονται σε ασθενείς με ασυμπτωματική νόσο των καρωτίδων, διενεργήθηκε στα πλαίσια της θεμελιώδους μελέτης NASCET. Στην υπο-μελέτη αυτή όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη NASCET λόγω ετερόπλευρης στένωσης της έσω καρωτίδας παρακολούθηθηκαν για πιθανή εκδήλωση ΑΕΕ στο αντίστοιχο με τη στένωση ημισφαίριο που αντιστοιχούσε σε ασυμπτωματική νόσο καρωτίδων.¹⁶⁸ Στη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε ότι το 45% των ΑΕΕ που εκδήλωσαν αυτοί οι ασθενείς, οι οποίοι είχαν ασυμπτωματική στένωση από 60-99% της έσω καρωτίδας, οφείλονταν σε κενотоπιώδη έμφρακτα (lacunar strokes) ή καρδιοεμβολικά επεισόδια. Παρόλα αυτά τα αποτελέσματα αυτά χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής καθώς στη παρούσα υπο-μελέτη η πλειοψηφία των ασθενών που συμμετείχαν είχαν εξ ορισμού ετερόπλευρη ασυμπτωματική νόσο των καρωτίδων. Τα αποτελέσματα της υπο-μελέτης αυτής είναι πιθανό να μην μπορούν να εφαρμοστούν στους ασθενείς με μονήρη ασυμπτωματική νόσο των καρωτίδων. Το όφελος των ασυμπτωματικών ασθενών που υποβάλλονται σε ενδαρτηρεκτομή είναι σχετικά μικρό. Αυτό απέδειξε και μία μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε όλες τις μέχρι τότε δημοσιευμένες πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες μελέτες.¹⁶⁹ Στην μετα-ανάλυση αυτή διαπιστώθηκε ότι το απόλυτο όφελος είναι 2% σε χρόνο παρακολούθησης περίπου 3.1 έτη. Το σημαντικότερο μειονέκτημα της μετά-ανάλυσης αυτής ήταν ότι δεν υπήρχε κοινός τρόπος καθορισμού του βαθμού στένωσης της έσω καρωτίδας εγείρωντας έτσι ερωτήματα για την πραγματική κλινική ερμηνεία των αποτελεσμάτων αυτής της μετα-ανάλυσης. Επιπλέον, επανεκτίμηση των αποτελεσμάτων ACAS και ACST επιβεβαίωσε το μικρό όφελος της χειρουργικής επαναγγείωσης ασθενών με σοβαρή ασυμπτωματική νόσο καρωτίδων, και ειδικότερα οι γυναίκες και οι ασθενείς > 75 ετών.¹⁷⁰

Διαπιστώνεται ότι η ενδαρτηρεκτομή προσφέρει ουσιαστικά μικρό όφελος όταν διενεργείται σε ασυμπτωματικούς ασθενείς. Για αυτό και πρέπει να περιορίζεται σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με παράγοντες υψηλού κινδύνου εκδήλωσης ΑΕΕ. Σημαντική επομένως είναι η διαστρωμάτωση κινδύνου ασθενών με ασυμπτωματική καρωτιδική στένωση για την λήψη της απόφασης πιθανής ενδαρτηρεκτομής.

2.ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΜΕ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ STENT (CAS)



Η αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent (CAS) και με τη χρήση συσκευής προστασίας του εγκεφάλου θεωρείται σήμερα εναλλακτική μέθοδος αντιμετώπισης ασθενών με συμπτωματική ή ασυμπτωματική νόσο των καρωτίδων επιδεικνύοντας αξιολογικά μακροχρόνια αποτελέσματα.¹⁷¹⁻¹⁷² Προσφέρει τα πλεονεκτήματα μίας λιγότερο επεμβατικής μεθόδου με λιγότερες τοπικές επιπλοκές (τοπικό αιμάτωμα στη περιοχή της ενδαρτηρεκτομής, μικρότερη συχνότητα φλεγμονής του χειρουργικού τραύματος και τραυματισμού του κρανιακού νεύρου), και καλύτερο αισθητικό αποτέλεσμα (απουσία ουλής στον τράχηλο). Επιπλέον, καθώς πραγματοποιείται με τοπική αναισθησία επιτρέπει τη συνεχή νευρολογική επιτήρηση του ασθενούς κατά την διάρκεια της επέμβασης. Η CAS προσφέρει πλεονεκτήματα έναντι της CEA σε περίπτωση ασθενών με προηγηθείσα ακτινοβολία, υποτροπιάζουσες στενώσεις, ετερόπλευρη υποτροπιάζουσα παράλυση λαρυγγικού νεύρου ή στην περίπτωση δυσχερούς χειρουργικής πρόσβασης όπως σε βλάβες σε υψηλό σημείο στην έσω καρωτίδα, βλάβες εγγύς της κοινής καρωτιδικής αρτηρίας (CCA) χωρίς αυτό να σημαίνει απαραίτητα και μικρότερο κίνδυνο παροδικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Οι ασθενείς που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να υποστούν περιστασιακές καρδιακές επιπλοκές μπορεί να ωφεληθούν από την CAS για να μειώσουν τον περιεγχειρητικό έμφραγμα του μυοκαρδίου (πιο συχνό μετά από CEA).

ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΧΕΙΡΙΣΤΗ

Η εμπειρία παίζει σημαντικό ρόλο στα αποτελέσματα της αγγειοπλαστικής καρωτίδας. Είναι σημαντική και σχετίζεται όχι μόνο με τις δεξιότητες του καθετηριαστή, αλλά και με την επιλογή

ασθενών καθώς και με την αντιμετώπιση των περιεγχειρητικών επιπλοκών. Αρκετές τυχαιοποιημένες μελέτες όσο αφορά την CAS έναντι CEA έχουν επικριθεί για το χαμηλό επίπεδο εμπειρίας των επεμβατικών. Ωστόσο, παραδόξως οι πιο έμπειροι επεμβατικοί / ανέφεραν τα υψηλότερα ποσοστά διεγχειρητικού εγκεφαλικού επεισοδίου.¹⁷³⁻¹⁷⁴

ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΑΠΟ ΕΜΒΟΛΕΣ

Μελέτες που χρησιμοποίησαν την μαγνητική τομογραφία με διάχυση ανέφεραν χαμηλότερα ποσοστά εγκεφαλικής εμβολής με συσκευή προστασίας από εμβολές εγγύς (EPD), αλλά κανένας δεν τροφοδοτούσε τα κλινικά αποτελέσματα.¹⁷⁵⁻¹⁸⁰

Μια μετα-ανάλυση 24 μελετών έδειξε ότι η χρήση συσκευών συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο διεγχειρητικού εγκεφαλικού επεισοδίου (RR 0,59, P <0,001). Το όφελος ήταν επίσης εμφανές σε ένα προοπτικό μητρώο 1455 ασθενών: σε αυτούς που έλαβαν θεραπεία με EPD, τα ποσοστά θανάτου / εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν 2,1% έναντι 4,9% σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία χωρίς EPD (P = 0,004).¹⁸¹ Τα καλύτερα αποτελέσματα των RCT παρατηρήθηκαν στην CREST και στην ACT-1, όπου οι συσκευές προστασίας ήταν υποχρεωτικές και οι ασκούμενοι την CAS εκπαιδεύτηκαν στη χρήση του.¹⁸⁴ Αντίθετα, η μελέτη Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) παρατήρησε χαμηλότερα ποσοστά σύστοιχων εγκεφαλικών επεισοδίων σε ασθενείς με CAS χωρίς EPD (6,2%) έναντι EPD (8,3%). Λόγω της έλλειψης δεδομένων οι τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές συστήνουν την χρήση συσκευών προστασίας κατά την εκτέλεση του CAS.¹⁸⁵ Υπάρχουν κάποιες μελέτες σχετικά με την αγγειοπλαστική καρωτίδων σε σύγκριση με την ενδαρτηρεκτομή.

Η μελέτη CAVATAS (Carotid And Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study 2001) τυχαιοποίησε 504 ασθενείς σε αγγειοπλαστική με ή χωρίς stent και σε ενδαρτηρεκτομή. Η έκβαση των ασθενών όσον αφορά το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της εμφάνισης ΑΕΕ ή /και θανάτου στις 30-ημέρες μετά την επέμβαση ήταν ίδιο και στις 2 ομάδες ασθενών. Στη μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών στα 3 χρόνια πάλι δεν υπήρχε διαφορά στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο έκβασης. Εδώ πρέπει να σημειωθεί ότι ένα πολύ χαμηλό ποσοστό ασθενών (26%) έλαβε stent μετά την αγγειοπλαστική. Το γεγονός αυτό θα μπορούσε να υποτιμά τα αποτελέσματα της αγγειοπλαστικής σε σχέση με την ενδαρτηρεκτομή. ¹⁷¹

Στην μελέτη ACT-1(2016) συγκρίθηκε η CAS με συσκευές προστασίας εμβολών με την CEA σε ασθενείς ηλικίας 79 ετών ή νεότερους που είχαν σοβαρή στένωση καρωτίδας και ήταν ασυμπτωματικοί και δεν θεωρήθηκε ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για χειρουργικές επιπλοκές. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν έως και 5 χρόνια. Το πρωτεύον σύνθετο τελικό σημείο θανάτου αφορούσε εγκεφαλικό επεισόδιο ή έμφραγμα του μυοκαρδίου εντός 30 ημερών μετά τη διαδικασία ή σύστοιχο εγκεφαλικού επεισοδίου εντός ενός έτους. Η αγγειοπλαστική δεν ήταν κατώτερη της ενδαρτηρεκτομής όσο αφορά το πρωτεύον σύνθετο τελικό σημείο (ποσοστό συμβάντων, 3,8% και 3,4% αντίστοιχα, $P = 0,01$). Ο ρυθμός εγκεφαλικού επεισοδίου ή θανάτου εντός 30 ημερών ήταν 2,9% στην ομάδα της αγγειοπλαστικής και 1,7% στην ομάδα της ενδαρτηρεκτομής ($P = 0,33$). Από τις 30 ημέρες έως και τα 5 χρόνια μετά τη διαδικασία, το ποσοστό των ασθενών χωρίς σύστοιχο εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν 97,8% στην ομάδα της αγγειοπλαστικής και 97,3% στην ομάδα της ενδαρτηρεκτομής ($P = 0,51$) και το συνολικό ποσοστό επιβίωσης ήταν 87,1% και 89,4% αντίστοιχα ($P = 0,21$). Ο συνολικός ρυθμός επιβίωσης στα πέντε χρόνια χωρίς εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν 93,1% στην ομάδα της αγγειοπλαστικής και 94,7% στην ομάδα ενδαρτηρεκτομής.¹⁸⁶ Λόγω της καμπύλης εκμάθησης που σχετίζεται με την CAS, καθώς και ότι εκτελείται σε μικρό ποσοστό από πολλαπλές ειδικότητες, υπάρχουν ανησυχίες σχετικά με το εάν τα ποσοστά θανάτου / εγκεφαλικού επεισοδίου που αναφέρθηκαν για την CAS αντιστοιχούν στην καθημερινή πράξη. Μια συστηματική ανασκόπηση δεδομένων (> 1,5 εκατομμύριο διαδικασίες) υποδεικνύει ότι σε 40% των ασθενών τα ποσοστά θανάτου / εγκεφαλικού επεισοδίου μετά από CAS ήταν άνω του 3% σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, ενώ 14% ανέφεραν ποσοστά θανάτου / εγκεφαλικού επεισοδίου άνω του 5%.

Στη μελέτη SAPPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy 2004), 334 ασθενείς με συμπτωματική στένωση των καρωτίδων >50% ή ασυμπτωματική στένωση των καρωτίδων >80% και εκτιμήθηκαν ως ασθενείς υψηλού κινδύνου για ενδαρτηρεκτομή, τυχαιοποιήθηκαν να υποβληθούν είτε σε stenting καρωτίδων υπό την προστασία συσκευής πρόληψης εμβόλων προς τον εγκέφαλο (τύπου περιφερικού φίλτρου) είτε σε κλασσική ενδαρτηρεκτομή. Ο όρος «υψηλός χειρουργικός κίνδυνος» ορίζεται ως κλινικά σημαντική καρδιακή νόσο, σοβαρή πνευμονική νόσο, ετερόπλευρη απόφραξη έσω καρωτιδικής αρτηρίας, ετερόπλευρη υποτροπιάζουσα παράλυση λαρυγγικού νεύρου, προηγούμενη

ριζική χειρουργική επέμβαση ή ακτινοθεραπεία στην τραχηλική χωρά, υποτροπιάζουσα στένωση μετά από CEA και ηλικία άνω των 80 ετών. Στη μελέτη αυτή το τελικό συνδυασμένο σημείο του θανάτου, ΑΕΕ ή εμφράγματος του μυοκαρδίου εκδηλώθηκε σε στατιστικά σημαντικά λιγότερους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε stenting με συσκευή προστασίας σε σχέση με αυτούς που υποβλήθηκαν σε ενδαρτηρεκτομή (12.2% έναντι 20.1%, σχετική διαφορά 7.9%, 95% confidence intervals -16.4 – 0.7, $p=0.004$ for non-inferiority, $p=0.053$ for superiority).¹⁸⁷ Παρόλα αυτά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα του stenting της καρωτίδας συγκεκριμένα σε ασυμπτωματικούς ασθενείς δεν υπάρχουν. Συμπεράσματα, μπορούν να εξαχθούν μόνο από μελέτες αγγειοπλαστικής με stent και οι οποίες συμπεριέλαβαν σημαντικό αριθμό ασυμπτωματικών ασθενών.

Μια μετα-ανάλυση του 2017 (J Vasc Surg 2017 by Kakkos et al) συνέκρινε την CAS με την CEA σε ασθενείς με ασυμπτωματική καρωτιδική στένωση. Μεταξύ των ασθενών με ασυμπτωματική στένωση που υποβάλλονται σε καρωτιδική επέμβαση, υπάρχουν στοιχεία μέτριας ποιότητας που υποδηλώνουν ότι η CEA είχε σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό θανάτου, εγκεφαλικού επεισοδίου τόσο στις 30 ημέρες όσο και μακροπρόθεσμα σε σύγκριση με την CAS με το κόστος υψηλότερων ποσοστών τραυματισμού κρανιακού νεύρου και μη σημαντικού εμφράγματος μυοκαρδίου. Η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα της CEA διατηρήθηκε κατά την παρακολούθηση. Τα ποσοστά εγκεφαλικού επεισοδίου μακροπρόθεσμα και θνησιμότητας στις 30 ημέρες κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ήταν σημαντικά υψηλότερη για την CAS παρά για την CEA (3,64% έναντι 2,45% αντίστοιχα). Παρόμοια ευρήματα έχουν αναφερθεί σε πολλές μετααναλύσεις κυρίως σε συμπτωματικούς ασθενείς που έδειξαν την σημαντική υπεροχή της ενδαρτηρεκτομής σε σχέση με την αγγειοπλαστική. Αν και αυτός ο αυξημένος μακροπρόθεσμος κίνδυνος μπορεί να αποδοθεί σε ισχαιμικές αλλοιώσεις του εγκεφάλου μετά από CAS, οι οποίες αυξάνουν τον μελλοντικό κίνδυνο για ΑΕΕ, τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης έδειξαν ότι ο μεγαλύτερος κίνδυνος είναι το αποτέλεσμα των περιεγχειρητικών περιστατικών τόσο στην CAS όσο και στην CEA. Σίγουρα υπάρχει επείγουσα ανάγκη για έρευνα υψηλής ποιότητας πριν γίνει κάποια σύσταση ότι η CAS είναι κατώτερη ή όχι από την CEA.¹⁹¹ Οι Roubin G et al. παρακολούθησαν προοπτικά 528 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική και κατέγραψαν όλα τα καρδιαγγειακά συμβάντα στις 30 ημέρες και στα 5 χρόνια μετά το stenting των καρωτίδων. Τόσο στις 30 ημέρες όσο και στα 5 χρόνια

μακροχρόνιας παρακολούθησης η συχνότητα εκδήλωσης ΑΕΕ η/και θανάτου ήταν σχετικά χαμηλή με σημαντική σχετική ελάττωση από τον 1^ο έτος έναρξης της μελέτης προς το τελευταίο (συχνότητα ΑΕΕ/θανάτου στις 30-ημέρες μετά την επέμβαση κατά τον 1^ο έτος της μελέτης ήταν 7,1% σε σχέση με 3,1% το 5^ο έτος της μελέτης, $p < 0.05$). Στη μελέτη αυτή περίπου το 50% των ασθενών είχαν ασυμπτωματική στένωση της καρωτίδας. Δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ της ομάδας των συμπτωματικών και των ασυμπτωματικών ασθενών τόσο την έκβαση τους στις 30 ημέρες όσο και στη μακροχρόνια παρακολούθηση των 5 ετών. 172

Στη μελέτη CARESS (Carotid Revascularization using Endarterectomy or Stenting Systems) μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα του stenting της καρωτίδας με τη χρήση συγκεκριμένης συσκευής προστασίας του εγκεφάλου (τύπου περιφερικού μπαλονιού αποκλεισμού σε συνδυασμό με καθετήρα αναρρόφησης, GuardWire Plus, Medtronic Vascular) σε ένα ευρύτερο πληθυσμό ασθενών από ότι στις προηγούμενες μελέτες. Πρόκειται για προοπτική, πολυκεντρική, μη τυχαιοποιημένη μελέτη, στην οποία οι ασθενείς εντάσσονταν με αναλογία 2:1 προς ενδαρτηρεκτομή ή αγγειοπλαστική, αντίστοιχα. Στο σύνολο των 397 ασθενών που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη το μεγαλύτερο ποσοστό (68% στο σύνολο των ασθενών, 69% στην ομάδα των ασθενών που υποβλήθηκε σε stenting) ήταν ασυμπτωματικοί ασθενείς. Στη μελέτη αυτή δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά την εκδήλωση του πρωταρχικού συνδυασμένου τελικού σημείου του θανάτου, ΑΕΕ ή εμφράγματος του μυοκαρδίου στις 30 ημέρες (4.4% στην ομάδα της ενδαρτηρεκτομής έναντι 2.1% για το stenting) και στο 1^ο έτος μετά την επέμβαση (14.3% ενδαρτηρεκτομή έναντι 10.9% stenting), μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών. Στη μελέτη δεν έγινε ανάλυση της επίπτωσης των συμβαμάτων ξεχωριστά στην ομάδα των συμπτωματικών και των ασυμπτωματικών ασθενών. 188

Μία από τις πιο σημαντικές μελέτες έκβασης ασθενών με νόσο καρωτίδων αποτελεί η μελέτη Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST). Πρόκειται για πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη με τυφλή ερμηνεία των τελικών σημείων, που είχε σκοπό να συγκρίνει την ενδοαγγειακή (αγγειοπλαστική με stent) με τη χειρουργική (ενδαρτηρεκτομή) αντιμετώπιση της σοβαρής καρωτιδικής νόσου, σε συμπτωματικούς και ασυμπτωματικούς ασθενείς, μη - υψηλού κινδύνου. Στη μελέτη εντάχθηκαν 1181 ασθενείς με ασυμπτωματική καρωτιδική νόσο. Δεν υπήρχε διαφορά στα τελικά σημεία θανάτου, εμφάνισης ΑΕΕ ή/και εμφράγματος του

μυοκαρδίου και στις δύο ομάδες ασθενών (3.5% στην ομάδα της αγγειοπλαστικής έναντι 3.5% στην ομάδα της ενδαρτηρεκτομής, $p = 0.96$).¹⁸⁹

Στην μελέτη SPACE 2 μελετήθηκαν ασθενείς με ασυμπτωματική καρωτιδική στένωση που τέθηκαν σε μέγιστη φαρμακευτική αγωγή μόνο (BMT) σε σύγκριση με BMT σε συνδυασμό με την καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή (CEA) ή την αγγειοπλαστική (CAS) σε σχέση με την εμφάνιση αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Εντούτοις τροποποιήθηκε τον Ιούλιο του 2013 σε δυο παράλληλες τυχαιοποιημένες μελέτες (BMT μόνο έναντι CEA και BMT μόνο έναντι CAS και BMT). Η συχνότητα θανάτου / εγκεφαλικού επεισοδίου στις 30 ημερών ήταν 1,97% για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε CEA και 2,54% για ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με CAS. Δεν παρατηρήθηκαν εγκεφαλικά επεισόδια ή θάνατοι στις πρώτες 30 ημέρες σε ασθενείς τυχαιοποιημένους σε BMT.¹⁹⁰ Δεδομένα σχετικά με την έκβαση των ασθενών με ασυμπτωματική νόσο καρωτίδων προέρχονται και από μικρές μελέτες καταγραφής (registries). Οι μελέτες όμως αυτές σχεδιάστηκαν προκειμένου να ελεγχθεί η αποτελεσματικότητα συγκεκριμένων συσκευών αγγειοπλαστικής και stenting καρωτίδας, και όχι να εξαχθούν τελικά συμπεράσματα για την βραχυπρόθεσμη ή μακροπρόθεσμη έκβαση των ασθενών με ασυμπτωματική νόσο καρωτίδων.

Σε εξέλιξη είναι η μελέτη ACST-2 που συγκρίνει την ενδαρτηρεκτομή με την αγγειοπλαστική στην πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με ασυμπτωματική στένωση της καρωτίδας. Οι κύριοι στόχοι της μελέτης αφορούν τους περιεγχειρητικούς κινδύνους (MI, εγκεφαλικό επεισόδιο και θάνατο εντός του πρώτου μήνα από την CEA ή CAS) και την μακροπρόθεσμη πρόληψη (μέχρι 5 ή περισσότερα έτη) όσο αφορά το εγκεφαλικό επεισόδιο στις δύο ομάδες θεραπείας ενώ οι δευτερεύοντες στόχοι αφορούν το διαδικαστικό κόστος, το κόστος της υγειονομικής περίθαλψης που σχετίζεται με τον εγκεφαλικό επεισόδιο και την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής. Περαιτέρω αναλύσεις υποομάδων μπορούν να εντοπίσουν ομάδες ασθενών στις οποίες είναι προτιμότερη η μία ή η άλλη διαδικασία. Αναμένονται σημαντικά στοιχεία που θα συγκρίνουν την άμεση και μακροπρόθεσμη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της καρωτιδικής ενδαρτηρεκτομής και της αγγειοπλαστικής σε ασθενείς με ασυμπτωματική καρωτιδική στένωση.¹⁹³

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

Σύνοψη των θεραπευτικών μεθόδων και σύγχρονες κατευθύνσεις

Οι ασθενείς με ασυμπτωματική καρωτιδική στένωση 60-99% οι οποίοι παρουσιάζουν ένα μέσο χειρουργικό κίνδυνο η CEA θα πρέπει να εξεταστεί όταν υπάρχουν κλινικά και / ή απεικονιστικά χαρακτηριστικά, τα οποία μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο όψιμου ομόπλευρου εγκεφαλικού επεισοδίου, με την προϋπόθεση ότι οι περιεγχειρητικές επιπλοκές (θάνατος, εγκεφαλικό επεισόδιο) είναι <3% και το προσδόκιμο ζωής του ασθενούς είναι > 5 έτη ενώ εναλλακτικά μπορούν να αντιμετωπιστούν με αγγειοπλαστική. Οι ασυμπτωματικοί ασθενείς που θεωρούνται υψηλού κίνδυνου για καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή και οι οποίοι παρουσιάζουν ασυμπτωματική στένωση 60-99% παρουσία κλινικών και / ή απεικονιστικών χαρακτηριστικών τα οποία μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο όψιμου ομόπλευρου εγκεφαλικού επεισοδίου μπορούν να αντιμετωπιστούν με αγγειοπλαστική με την προϋπόθεση ότι οι περιεγχειρητικές επιπλοκές (εγκεφαλικό επεισόδιο / θάνατος) είναι <3% και το προσδόκιμο ζωής του ασθενούς είναι > 5 έτη. Υψηλού χειρουργικού κίνδυνου θεωρούνται οι ασθενείς ηλικίας >80 ετών, ασθενείς με σημαντική καρδιοπάθεια, παρουσία σοβαρής πνευμονοπάθειας, ετερόπλευρη απόφραξη έσω καρωτίδας αρτηρίας, ετερόπλευρη υποτροπιάζουσα παράλυση λαρυγγικού νεύρου, προηγηθείσα ακτινοθεραπεία στην τραχηλική χώρα ή υποτροπή στένωσης μετά από καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή. Σε ασθενείς με «μέσο χειρουργικό κίνδυνο» με ασυμπτωματική στένωση 60-99% παρουσία κλινικών και / ή απεικονιστικών χαρακτηριστικών, που μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο όψιμου ομόπλευρου εγκεφαλικού, η CAS μπορεί να είναι μια εναλλακτική λύση έναντι της CEA με την προϋπόθεση ότι έχει τεκμηριωθεί το περιεγχειρητικό ποσοστό εγκεφαλικού / θανάτου <3% και το προσδόκιμο ζωής του ασθενούς είναι > 5 έτη.

Οι πρόσφατες ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν κλινικά και απεικονιστικά χαρακτηριστικά προκειμένου να εντοπίσουμε τους ασθενείς που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο να υποστούν ΑΕΕ. Στα κλινικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνεται το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ετερόπλευρο παροδικό ισχαιμικό ενώ στα απεικονιστικά η παρουσία σιωπηρών εμφράκτων εγκεφάλου σε CT, υπερηχογραφικά η επιδείνωση της στένωσης >20%, η παρουσία εμβολικών σημάτων στο διακρανιακό Doppler,

η επηρεασμένη εφεδρεία των αγγείων του εγκεφάλου, μεγάλες και υποηχογενείς αθηρωματικές πλάκες και από την μαγνητική τομογραφία η παρουσία ενδοπλακικής αιμορραγίας και ένας πλούσιος σε λιπίδια νεκρωτικός πυρήνας. Η παρουσία τουλάχιστον ενός από τα παραπάνω χαρακτηριστικά σε ασυμπτωματική στένωση καρωτίδων συνηγορεί για ασθενή υψηλού κίνδυνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισοδίο.¹⁹²

Στον παρακάτω πίνακα συνοψίζονται οι ομάδες υψηλού κίνδυνου για ΑΕΕ σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες.

Table 5. Clinical/imaging features associated with an increased risk of late stroke in patients with asymptomatic 50–99% stenoses treated medically.

Imaging/clinical parameter and stenosis severity	Annual rate of ipsilateral stroke	OR/HR (95% CI) <i>p</i> =
Type of study		
Silent infarction on CT ⁸⁴	Yes = 3.6% No = 1.0%	3.0 (1.46–6.29) <i>p</i> = .002
60–99% stenoses Multicentre, observational		
Stenosis progression ⁸⁵ 50–99% stenoses Multicentre, observational	Regression = 0.0% Unchanged = 1.1% Progression = 2.0%	1.92 (1.14–3.25) <i>p</i> = .05
Stenosis progression ⁸⁶ 70–99% stenoses Multicentre, RCT	Regression No change Progression 1 Progression 2	0.7 (0.4–1.3) Comparator 1.6 (1.1–2.4) 4.7 (2.3–9.6)
Plaque area on computerised plaque analysis ⁸⁷ 70–99% Multicentre, observational	<40 mm ² = 1.0% 40–80 mm ² = 1.4% >80 mm ² = 4.6%	HR 1.0 2.08 (95% CI 1.05–4.12) 5.81 (95% CI 2.67–12.67)
JBA on computerised plaque analysis ⁸⁸ 50–99% stenoses Multicentre, observational	<4 mm ² = 0.4% 4–8 mm ² = 1.4% 8–10 mm ² = 3.2% >10 mm ² = 5.0%	Trend <i>p</i> < .001
Intra-plaque haemorrhage on MRI ⁸⁹ 50–99% stenoses Meta-analysis	Yes vs. no	OR 3.66 (2.77–4.95) <i>p</i> < .01

Spontaneous embolisation <u>plus</u> uniformly or predominantly echolucent plaque ³³	Yes = 8.9% No = 0.8%	OR 10.61 (95% CI 2.98–37.82) $p = .0003$
70–99% stenoses Multicentre, observational		
Contralateral TIA/stroke ³⁴	Yes = 3.4% No = 1.2%	OR 3.0 (95% CI 1.9–4.73) $p = .0001$
50–99% stenoses Multicentre, observational		

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ασυμπτωματική νόσος των καρωτίδων αφορά ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών, ιδιαίτερα μεταξύ ασθενών με αποδεδειγμένη ή εκδηλωμένη καρδιαγγειακή νόσο. Ο κίνδυνος ΑΕΕ στους ασυμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρή στένωση στην έσω καρωτίδα δεν είναι αμελητέος και είναι σαφώς μεγαλύτερος όσο μεγαλύτερος είναι ο βαθμός της στένωσης.

Είναι απαραίτητη η διαστρωμάτωση κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο σε όλους τους ασθενείς με ασυμπτωματική καρωτιδική στένωση βάση συγκεκριμένων απεικονιστικών χαρακτηριστικών (με υπερηχογραφική απεικόνιση, αξονική ή μαγνητική) που σχετίζονται με την μορφολογία της αθηρωματικής πλάκας καθώς και συνοδών κλινικών και βιοχημικών παραμέτρων. Έτσι μια έντονα εξελκωμένη αθηρωματική πλάκα, η επιδείνωση του βαθμού της στένωσης, ένας πλούσιος σε λιπίδια νεκρωτικός πυρήνας, οι αιμορραγικές περιοχές εντός της πλάκας, η υποηχογενής ή κυρίως υποηχογενής πλάκα, χαρακτηριστικά που μπορούν να ανιχνευθούν με απεικονιστικές μεθόδους παίζουν τον πιο σημαντικό ρόλο στον εντοπισμό των ασθενών που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και στην λήψη της απόφασης για την κατάλληλη αντιμετώπιση αυτών των ασθενών. Στην διαστρωμάτωση κινδύνου συμβάλλει και η ανίχνευση σιωπηλών εγκεφαλικών εμφράκτων σε αξονική ή μαγνητική τομογραφία που σχετίζεται με την εμβολική δραστηριότητα της αθηρωματικής πλάκας καθώς και η ανίχνευση σημάτων μικροεμβολής υψηλής συχνότητας στο διακρανιακό Doppler. Η αντιμετώπιση των ασθενών περιλαμβάνει την φαρμακευτική αγωγή ή την επεμβατική αντιμετώπιση (ενδαρτηρεκτομή ή αγγειοπλαστική). Ασθενείς που κατατάσσονται στην ομάδα υψηλού κινδύνου βάση των παραπάνω χαρακτηριστικών αντιμετωπίζονται επεμβατικά με καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή ή αγγειοπλαστική ενώ στους υπολοίπους χορηγείται φαρμακευτική αγωγή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE, Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *American journal of public health and the nation's health*. 1951;41(3):279-81.
2. In: Fuster V, Kelly BB, editors. *Promoting Cardiovascular Health in the Developing World: A Critical Challenge to Achieve Global Health*. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. Washington (DC)2010.
3. Cooper R, Cutler J, Desvigne-Nickens P, Fortmann SP, Friedman L, Havlik R, et al. Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States: findings of the national conference on cardiovascular disease prevention. *Circulation*. 2000;102(25):3137-47.
4. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *The Lancet Neurology*. 2009;8(4):355-69.
5. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4): e29-322.
6. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135-43.
7. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *American heart journal*. 1999;138(5 Pt 2): S419-20.
8. Silvestre-Roig C, de Winther MP, Weber C, Daemen MJ, Lutgens E, Soehnlein O. Atherosclerotic plaque destabilization: mechanisms, models, and therapeutic strategies. *Circulation research*. 2014;114(1):214-26.
9. Rothwell PM, Villagra R, Gibson R, Donders RC, Warlow CP. Evidence of a chronic systemic cause of instability of atherosclerotic plaques. *Lancet*. 2000;355(9197):19-24.
10. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2005;352(16):1685-95.
11. Tanaka A, Shimada K, Sano T, Namba M, Sakamoto T, Nishida Y, et al. Multiple plaque rupture and C-reactive protein in acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(10):1594-9.
12. Honda O, Sugiyama S, Kugiyama K, Fukushima H, Nakamura S, Koide S, et al. Echolucent carotid plaques predict future coronary events in patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(7):1177-84.

13. Lombardo A, Biasucci LM, Lanza GA, Coli S, Silvestri P, Cianflone D, et al. Inflammation as a possible link between coronary and carotid plaque instability. *Circulation*. 2004;109(25):3158-63.
14. Craven TE, Ryu JE, Espeland MA, Kahl FR, McKinney WM, Toole JF, et al. Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. A case-control study. *Circulation*. 1990;82(4):1230-42.
15. Prati C, Berthelot A, Wendling D, Demougeot C. Endothelial dysfunction in rat adjuvant-induced arthritis: up-regulation of the vascular arginase pathway. *Arthritis and rheumatism*. 2011;63(8):2309-17.
16. Steyers CM, 3rd, Miller FJ, Jr. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. *International journal of molecular sciences*. 2014;15(7):11324-49.
17. Griffin, Brian P *Manual of Cardiovascular Medicine*, 4th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2013, Preventive Medicine, p 693-729
Ramrakha P, Hill J. *Oxford Handbook of Cardiology*, 2nd Edition Oxford University Press, 2012, p 212-250.
18. Mechanisms of plaque rupture: mechanical and biologic interactions. Luis H Arroyo Richard T Lee et al. *Cardiovascular Research*, Volume 41, Issue 2, 1 February 1999, Pages 369–375,
19. STABLE AND UNSTABLE ATHEROSCLEROTIC PLAQUES: PLAQUE BIOLOGY IN RELATION TO ACUTE EVENTS Allard C. van der Wal and Anton E. Becker. *Advanced Imaging in Coronary Artery Disease* 1998
20. Manbachi, A., Hoi, Y., Wasserman, B. A. Lakatta, E.G. and Steinman. D.A. (November 2011). "On the shape of the common carotid artery with implications for blood velocity profiles". *Physiol. Meas.* 32 (12): 1885–1897.
21. Naylor AR. Why is the management of asymptomatic carotid disease so controversial? *The Surgeon* 2015; 13:34e43.
22. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke*. 1992;23(12):1752-60.
23. Hennerici M, Aulich A, Sandmann W, Freund HJ. Incidence of asymptomatic extracranial arterial disease. *Stroke*. 1981;12(6):750-8.
24. Berens ES, Kouchoukos NT, Murphy SF, Wareing TH. Preoperative carotid artery screening in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Vasc Surg*. 1992;15(2):313-21; discussion 322-3.
25. Meissner I, Wiebers DO, Whisnant JP, O'Fallon WM. The natural history of asymptomatic carotid artery occlusive lesions. *Jama*. 1987;258(19):2704-7.
26. Norris JW, Zhu CZ, Bornstein NM, Chambers BR. Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke*. 1991;22(12):1485-90
27. Long-term Mortality in Patients with Asymptomatic Carotid Stenosis: Implications for Statin Therapy. A. Giannopoulos, S. Kakkos et al. *Eur J Vasc Endovasc Surg* (2015)
28. Chambers BR, Norris JW. Outcome in patients with asymptomatic neck bruits. *N Engl J Med*. 1986 Oct 2;315(14):860–5.
29. Chambers BR, Norris JW. The case against surgery for asymptomatic carotid stenosis. *Stroke*. 1984 Nov;15(6):964–7.

30. 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 Oct;40(10):e573–83.
31. Marquardt L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM. Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment: a prospective, population-based study. *Stroke*. 2010 Jan;41(1):e11–7.
32. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*. 2004 Mar 6;363(9411):757–67.
33. Raman G, Moorthy D, Hadar N, Dahabreh IJ, O'Donnell TF, Thaler DE, et al. Management strategies for asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013 May 7;158(9):676–85.
34. Naylor AR, Gaines PA, Rothwell PM. Who benefits most from intervention for asymptomatic carotid stenosis: patients or professionals? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009 Jun;37(6):625–32.
35. Veith FJ, Amor M, Ohki T, Beebe HG, Bell PR, Bolia A, et al. Current status of carotid bifurcation angioplasty and stenting based on a consensus of opinion leaders. 2001. pp. S111–6.
36. Blaser T, Hofmann K, Buerger T, Effenberger O, Wallesch C-W, Goertler M. Risk of stroke, transient ischemic attack, and vessel occlusion before endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *Stroke*. 2002 Apr;33(4):1057–62.
37. Eliasziw M, Kennedy J, Hill MD, Buchan AM, Barnett HJM, North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Group. Early risk of stroke after a transient ischemic attack in patients with internal carotid artery disease. *CMAJ*. 2004 Mar 30;170(7):1105–9.
38. Prencipe M, Culasso F, Rasura M, Anzini A, Beccia M, Cao M, et al. Long-term prognosis after a minor stroke: 10-year mortality and major stroke recurrence rates in a hospital-based cohort. *Stroke*. 1998 Jan;29(1):126–32.
39. Gioldasis G, Talelli P, Chroni E, Daouli J, Papapetropoulos T, Ellul J. In-hospital direct cost of acute ischemic and hemorrhagic stroke in Greece. *Acta Neurol Scand*. 2008 Oct;118(4):268–74.
40. Nowak J, Jogestrant T. Duplex ultrasonography is an efficient diagnostic tool for the detection of moderate to severe internal carotid artery stenosis. *Clinical physiology and functional imaging*. 2007;27(3):144-7.
41. Jogestrant T, Lindqvist M, Nowak J, Swedish Quality Board for Carotid S. Diagnostic performance of duplex ultrasonography in the detection of high grade internal carotid artery stenosis. *European journal of vascular and endovascular surgery: the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2002;23(6):510-8.
42. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, et al. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology*. 2003;229(2):340-6.
43. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115(4):459-67.

44. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Vassallo E, Paolillo S, Cesarano P, Brevetti G, et al. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(24):2006-20.
45. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Volzke H, Tuomainen TP, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2012;379(9831):2053-62.
46. Gray-Weale AC, Graham JC, Burnett JR, Byrne K, Lusby RJ. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *The Journal of cardiovascular surgery*. 1988;29(6):676-81.
47. Gronholdt ML, Nordestgaard BG, Wiebe BM, Wilhjelm JE, Sillesen H. Echo-lucency of computerized ultrasound images of carotid atherosclerotic plaques are associated with increased levels of triglyceride-rich lipoproteins as well as increased plaque lipid content. *Circulation*. 1998;97(1):34-40.
48. Titi M, George C, Bhattacharya D, Rahi A, Woodhead PM, Stevenson WJ, et al. Comparison of carotid Doppler ultrasound and computerised tomographic angiography in the evaluation of carotid artery stenosis. *The surgeon : journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland*. 2007;5(3):132-6.
49. Anderson GB, Ashforth R, Steinke DE, Ferdinandy R, Findlay JM. CT angiography for the detection and characterization of carotid artery bifurcation disease. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2000;31(9):2168-74.
50. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8 Suppl):C13-8.
51. Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD, Jones HA, Clark JC, Antoun N, et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation*. 2002;105(23):2708-11.
52. Tawakol A, Migrino RQ, Bashian GG, Bedri S, Vermylen D, Cury RC, et al. In vivo 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging provides a noninvasive measure of carotid plaque inflammation in patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(9):1818-24.
53. Redgrave JN, Lovett JK, Rothwell PM. Histological features of symptomatic carotid plaques in relation to age and smoking: the oxford plaque study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2010;41(10):2288-94.
54. Spagnoli LG, Mauriello A, Sangiorgi G, Fratoni S, Bonanno E, Schwartz RS, et al. Extracranial thrombotically active carotid plaque as a risk factor for ischemic stroke. *Jama*. 2004;292(15):1845-52.
55. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*. 2003;108(14):1664-72.
56. Gutstein DE, Fuster V. Pathophysiology and clinical significance of atherosclerotic plaque rupture. *Cardiovascular research*. 1999;41(2):323-33.
57. Cai JM, Hatsukami TS, Ferguson MS, Small R, Polissar NL, Yuan C. Classification of human carotid atherosclerotic lesions with in vivo multicontrast magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2002;106(11):1368-73.

58. Gupta A, Baradaran H, Schweitzer AD, Kamel H, Pandya A, Delgado D, et al. Carotid plaque MRI and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013;44(11):3071-7.
59. Touze E, Toussaint JF, Coste J, Schmitt E, Bonneville F, Vandermarcq P, et al. Reproducibility of high-resolution MRI for the identification and the quantification of carotid atherosclerotic plaque components: consequences for prognosis studies and therapeutic trials. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2007;38(6):1812-9.
60. Jeans, W. D.; Stout, Paul (March 1990). "The development and use of digital subtraction angiography". *The British Journal of Radiology*. 63 (747): 161–168.
61. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA*. 1995;273(18):1421-8.
62. Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363(9420):1491-502.
63. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1991;337(8752):1235-43.
64. Spence JD, Tamayo A, Lownie SP, Ng WP, Ferguson GG. Absence of microemboli on transcranial Doppler identifies low-risk patients with asymptomatic carotid stenosis. *Stroke*. 2005;36(11):2373-8.
65. Kakkos SK, Sabetai M, Tegos T, et al. Silent embolic infarcts on computed tomography brain scans and risk of ipsilateral hemispheric events in patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. *J Vasc Surg*. 2009;49(4):902-9.
66. O'Leary DH, Holen J, Ricotta JJ, Roe S, Schenk EA. Carotid bifurcation disease: prediction of ulceration with B-mode US. *Radiology*. 1987;162(2):523-5.
67. Park AE, McCarthy WJ, Pearce WH, Matsumura JS, Yao JS. Carotid plaque morphology correlates with presenting symptomatology. *J Vasc Surg*. 1998;27(5):872-8.
68. O'Donnell TF Jr., Erdoes L, Mackey WC, et al. Correlation of B-mode ultrasound imaging and arteriography with pathologic findings at carotid endarterectomy. *Arch Surg*. 1985;120(4):443-9.
69. Comerota AJ, Katz ML, White JV, Grosh JD. The preoperative diagnosis of the ulcerated carotid atheroma. *J Vasc Surg*. 1990;11(4):505-10.
70. Tartari S, Rizzati R, Righi R, et al. High-Resolution MRI of Carotid Plaque With a Neurovascular Coil and Contrast-Enhanced MR Angiography: One-Stop Shopping for the Comprehensive Assessment of Carotid Atherosclerosis. *Am J Roentgenol*. 2011;196(5):1164-71.
71. Homburg PJ, Plas GJ, Rozie S, van der Lugt A, Dippel DW. Prevalence and calcification of intracranial arterial stenotic lesions as assessed with multidetector computed tomography angiography. *Stroke*.
72. Homburg PJ, Rozie S, van Gils MJ, et al. Association between carotid artery plaque ulceration and plaque composition evaluated with multidetector CT angiography. *Stroke*. 2011;42(2):367-72.2011;42(5):1244 50.

73. Vicenzini E, Giannoni MF, Puccinelli F, et al. Detection of carotid adventitial vasa vasorum and plaque vascularization with ultrasound cadence contrast pulse sequencing technique and echo-contrast agent. *Stroke*. 2007;38(10):2841-3.
74. Feinstein SB. Contrast ultrasound imaging of the carotid artery vasa vasorum and atherosclerotic plaque neovascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(2):236-43.
75. Park AE, McCarthy WJ, Pearce WH, Matsumura JS, Yao JS. Carotid plaque morphology correlates with presenting symptomatology. *J Vasc Surg*. 1998;27(5):872-8.
76. Underhill HR, Yuan C, Yarnykh VL, et al. Predictors of surface disruption with MR imaging in asymptomatic carotid artery stenosis. *Am J Neuroradiol*. 2010;31(3):487-93.
77. AbuRahma AF, Wulu JT Jr., Crotty B. Carotid plaque ultrasonic heterogeneity and severity of stenosis. *Stroke*. 2002;33(7):1772-5.
78. AbuRahma AF, Kyer PD 3rd, Robinson PA, Hannay RS. The correlation of ultrasonic carotid plaque morphology and carotid plaque hemorrhage: clinical implications. *Surgery*. 1998;124(4):721-6.
79. Geroulakos G, Ramaswami G, Nicolaidis A, et al. Characterization of symptomatic and asymptomatic carotid plaques using high-resolution real-time ultrasonography. *Br J Surg*. 1993;80(10):1274-7.
80. Griffin M, Nicolaidis A, Kyriacou E. Normalisation of ultrasonic images of atherosclerotic plaques and reproducibility of grey scale median using dedicated software. *Int Angiol*. 2007;26(4):372-7.
81. Sabetai MM, Tegos TJ, Nicolaidis AN, Dhanjil S, Pare GJ, Stevens JM. Reproducibility of computer-quantified carotid plaque echogenicity: can we overcome the subjectivity? *Stroke*. 2000;31(9):2189-96.
82. Gronholdt ML, Nordestgaard BG, Bentzon J, et al. Macrophages are associated with lipid-rich carotid artery plaques, echolucency on B-mode imaging, and elevated plasma lipid levels. *J Vasc Surg*. 2002;35(1):137-45.
83. Kofoed SC, Gronholdt ML, Bismuth J, Wilhjelm JE, Sillesen H, Nordestgaard BG. Echolucent, rupture-prone carotid plaques associated with elevated triglyceride-rich lipoproteins, particularly in women. *J Vasc Surg*. 2002;36(4):783-92.
84. Mathiesen EB, Bonna KH, Joakimsen O. Low levels of high-density lipoprotein cholesterol are associated with echolucent carotid artery plaques: the tromso study. *Stroke*. 2001;32(9):1960-5.
85. Sadat U, Teng Z, Young VE, Graves MJ, Gillard JH. Three-dimensional volumetric analysis of atherosclerotic plaques: a magnetic resonance imaging-based study of patients with moderate stenosis carotid artery disease. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2010;26(8):897-904.
86. Nandalur KR, Hardie AD, Raghavan P, Schipper MJ, Baskurt E, Kramer CM. Composition of the stable carotid plaque: insights from a multidetector computed tomography study of plaque volume. *Stroke*. 2007;38(3):935-40.
87. Ota H, Reeves MJ, Zhu DC, et al. Sex differences in patients with asymptomatic carotid atherosclerotic plaque: in vivo 3.0-T magnetic resonance study. *Stroke*. 2010;41(8):1630-5.
88. Ainsworth CD, Blake CC, Tamayo A, Beletsky V, Fenster A, Spence JD. 3D ultrasound measurement of change in carotid plaque volume: a tool for rapid evaluation of new therapies. *Stroke*. 2005;36(9):1904-9.

89. Lenzi GL, Vicenzini E. The ruler is dead: an analysis of carotid plaque motion. *Cerebrovasc Dis.* 2007;23(2-3):121-5.
90. Meairs S, Hennerici M. Four-dimensional ultrasonographic characterization of plaque surface motion in patients with symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis. *Stroke.* 1999;30(9):1807-13.
91. Iannuzzi A, Wilcosky T, Mercuri M, Rubba P, Bryan FA, Bond MG. Ultrasonographic correlates of carotid atherosclerosis in transient ischemic attack and stroke. *Stroke.* 1995;26(4):614-9.
92. Chan KL. Two approaches to motion analysis of the ultrasound image sequence of carotid atheromatous plaque. *Ultrasonics.* 1993;31(2):117-23.
93. Bang J, Dahl T, Bruinsma A, Kaspersen JH, Nagelhus Hernes TA, Myhre HO. A new method for analysis of motion of carotid plaques from RF ultrasound images. *Ultrasound Med Biol.* 2003;29(7):967-76.
94. Sabetai MM, Tegos TJ, Clifford C, et al. Carotid plaque echogenicity and types of silent CT-brain infarcts. Is there an association in patients with asymptomatic carotid stenosis? *Int Angiol.* 2001;20(1):51-7.
95. Tegos TJ, Sabetai MM, Nicolaidis AN, Elatrozy TS, Dhanjil S, Stevens JM. Patterns of brain computed tomography infarction and carotid plaque echogenicity. *J Vasc Surg.* 2001;33(2): 334-9.
96. Spence JD, Coates V, Li H, et al. Effects of intensive medical therapy on microemboli and cardiovascular risk in asymptomatic carotid stenosis. *Arch Neurol.* 2010;67(2):180-6.
97. Markus HS, King A, Shipley M, et al. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2010;9(7):663-71.
98. Zhang C, Qu S, Li H, et al. Microembolic signals and carotid plaque characteristics in patients with asymptomatic carotid stenosis. *Scand Cardiovasc J.* 2009;43(5):345-51.
99. Lucertini G, Ermirio D, Belardi P. Cerebral haemodynamic aspects of severe carotid stenosis: asymptomatic vs symptomatic. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002;24(1):59-62.
100. King A, Serena J, Bornstein NM, Markus HS. Does impaired cerebrovascular reactivity predict stroke risk in asymptomatic carotid stenosis?: a prospective substudy of the asymptomatic carotid emboli study. *Stroke.* 2011;42(6):1550-5.
101. Predictors and clinical significance of progression or regression of asymptomatic carotid stenosis Stavros K. Kakkos, MD, PhD, RVT, Andrew N. Nicolaidis, MS, PhD, FRCS et al. *Society for Vascular Surgery*
102. Asymptomatic internal carotid artery stenosis and cerebrovascular risk stratification Andrew N. Nicolaidis, MS, FRCS, PhD, Stavros K. Kakkos, MD, MSc, PhD, DIC et al.
103. Bullen C. Impact of tobacco smoking and smoking cessation on cardiovascular risk and disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6:883– 95.
104. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD000123.
105. Antoniou GA, Fisher RK, Georgiadis GS, Antoniou SA, Torella F. Statin therapy in lower limb peripheral arterial disease: Systematic review and meta-analysis. *Vascul Pharmacol* 2014;63:79– 87.

106. 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– 54.
107. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid- lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD000123.
108. Antoniou GA, Fisher RK, Georgiadis GS, Antoniou SA, Torella F. Statin therapy in lower limb peripheral arterial disease: Systematic review and meta-analysis. *Vascul Pharmacol* 2014;63:79– 87.
109. 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– 54.
110. Westin GG, Armstrong EJ, Bang H, Yeo KK, Anderson D, Dawson DL, Pevcec WC, Amsterdam EA, Laird JR. Association between statin medications and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation- free survival in patients with critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:682– 90.
111. Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, White JA, Lokhnygina Y, Reist C, Im K, Bohula EA, Isaza D, Lopez- Sendon J, Dellborg M, Kher U, Tershakovec AM, Braunwald E. Reduction in total cardiovascular events with ezetimibe/ simvastatin post- acute coronary syndrome: the IMPROVE- IT Trial. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67:353– 61.
112. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376 :1713– 22.
113. Iso H, Jacobs DR, Wentworth D Jr., et al. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med*. 1989;320: 904–10.
114. Kurth T, Everett BM, Buring JE, et al. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women. *Neurology*. 2007; 68:556–62.
115. Wasserman BA, Sharrett AR, Lai S, et al. Risk factor associations with the presence of a lipid core in carotid plaque of asymptomatic individuals using high-resolution MRI: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Stroke*. 2008; 39:329 –35.
116. Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, et al. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke*. 2004; 35:2902–9.
117. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267–78.
118. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A III, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355:549 –59.
119. Crouse JR III, Raichlen JS, Riley WA, et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals

- with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA*. 2007; 297:1344–53.
120. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, et al. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation*. 2002; 106:2055–60.
121. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2001;357:577–81.
122. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86.
123. 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;371:1587–94.
124. Dalainas I, Nano G, Bianchi P, Stegner S, Malacrida G, Tealdi DG. Dual antiplatelet regime versus acetyl- acetic acid for carotid artery stenting. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006;29:519–21.
125. 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;29:522–7.
126. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Fabry- Ribaud L, Hu T, Topol EJ, Fox KA. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1982–8.
127. Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, Ringelstein EB. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using Doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation* 2005;111:2233–40.
128. John W. Eikelboom, M.B., B.S., Stuart J. Connolly, M.D et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease 2017 *NEJM*
129. Staessen JA, Thijs L, Gasowski J, Cells H, Fagard RH. Treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: further evidence from the systolic hypertension in Europe (Syst- Eur) trial. *Am J Cardiol* 1998;82:20–2.
130. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. 2013 ESH/ ESC 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). *J Hypertens* 2013;31:1281–357.
131. Bavry AA, Anderson RD, Gong Y, Denardo SJ, Cooper- Dehoff RM, Handberg EM, Pepine CJ. Outcomes Among hypertensive patients with

- concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/Trandolapril Study. *Hypertension* 2010;55:48-53.
132. Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC, Jr., Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.
133. Cushman WC, Whelton PK, Fine LJ, Wright JT, Jr., Reboussin DM, Johnson KC, Oparil S. SPRINT trial results: latest news in hypertension management. *Hypertension* 2016;67:263-5.
134. World Health Organization. Guideline: Sodium Intake for Adults and Children. Geneva: World Health Organization; 2014 (reprinted).
135. Meta-analysis of hypertension treatment trials. *Lancet*. 1990;335:1092-4.
136. Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, et al. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke*. 2004;35:776-85.
137. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2000;356:1955-64.
138. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke*. 2003;34:2741-8.
139. Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: cosponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. *Stroke*. 2006;37:577-617.
140. Wilson PW, Hoeg JM, D'Agostino RB, et al. Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1997;337:516-22.
141. Sutton-Tyrrell K, Alcorn HG, Wolfson SK Jr., et al. Predictors of carotid stenosis in older adults with and without isolated systolic hypertension. *Stroke*. 1993;24:355-61.
142. MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure, antihypertensive treatment and stroke risk. *J Hypertens Suppl*. 1994;12:S5-14.
143. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. 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;342:145-53.
144. 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;358:1547-59.
145. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med*. 1991;151:1141-7.

146. Karapanayiotides T, Piechowski-Jozwiak B, van Melle G, et al. Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus. *Neurology*. 2004;62:1558–62.
147. Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE, et al., The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. *Diabetes Care*. 1999;22:1077– 83.
148. Smith NL, Barzilay JI, Shaffer D, et al. Fasting and 2-hour postchallenge serum glucose measures and risk of incident cardiovascular events in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*. 2002;162: 209–16.
149. Wagenknecht LE, D’Agostino R Jr., Savage PJ, et al. Duration of diabetes and carotid wall thickness: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke*. 1997;28:999 –1005.
150. Haffner SM, Agostino RD Jr., Saad MF, et al. Carotid artery atherosclerosis in type-2 diabetic and nondiabetic subjects with and without symptomatic coronary artery disease (The Insulin Resistance Atherosclerosis Study). *Am J Cardiol*. 2000;85:1395– 400.
151. Wagenknecht LE, Zaccaro D, Espeland MA, et al. Diabetes and progression of carotid atherosclerosis: the insulin resistance atherosclerosis study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:1035– 41.
152. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358: 2545–59.
153. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560 –72.
154. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353:2643–53.
155. Antithrombotic Trialists’ Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002; 324:71– 86.
156. Malinow MR, Nieto FJ, Szklo M, et al. Carotid artery intimalmedial wall thickening and plasma homocyst(e)ine in asymptomatic adults. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*. 1993;87:1107–13.
157. Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial. *JAMA*. 2008;299:2027–36.
158. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, et al. Prevalence of coronary heart disease and carotid arterial thickening in patients with the metabolic syndrome (The ARIC Study). *Am J Cardiol*. 2004;94: 1249–54.
159. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet*. 2001 Jun 2;357(9270):1729–37.
160. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004 May 8;363(9420):1491–502.

161. Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. The European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. *Lancet*. 1995 Jan 28;345(8944):209–12.
162. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1991 Aug 15;325(7):445–53.
163. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*. 1998 Nov 12;339(20):1415–25.
164. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA*. 1995 May 10;273(18):1421–8.
165. Wennberg DE, Lucas FL, Birkmeyer JD, Bredenberg CE, Fisher ES. Variation in carotid endarterectomy mortality in the Medicare population: trial hospitals, volume, and patient characteristics. *JAMA*. 1998 Apr;279(16):1278–81.
166. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004 May 8;363(9420):1491–502
167. Hobson RW, Weiss DG, Fields WS, Goldstone J, Moore WS, Towne JB, et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1993 Jan 28;328(4):221–7.
168. Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, Sharpe BL, Chan RK, Meldrum HE, et al. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*. 2000 Jun 8;342(23):1693–700.
169. Benavente O, Moher D, Pham B. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *BMJ*. 1998 Nov 28;317(7171):1477–80
170. Rothwell PM, Goldstein LB. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: asymptomatic carotid surgery trial. *Stroke*. 2004 Oct;35(10):2425–7.
171. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet*. 2001 Jun 2;357(9270):1729–37.
172. Roubin GS, New G, Iyer SS, Vitek JJ, Al-Mubarak N, Liu MW, et al. Immediate and late clinical outcomes of carotid artery stenting in patients with symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis: a 5-year prospective analysis. *Circulation*. 2001 Jan 30;103(4):532–7.
173. Gray WA, Rosenfield KA, Jaff MR, Chaturvedi S, Peng L, Verta P. Influence of site and operator characteristics on carotid artery stent outcomes: analysis of the CAPTURE 2 (Carotid ACCULINK/ ACCUNET Post Approval Trial to Uncover Rare Events) clinical study. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:235– 46.
174. Nallamothu BK, Gurm HS, Ting HH, Goodney PP, Rogers MA, Curtis JP, Dimick JB, Bates ER, Krumholz HM, Birkmeyer JD. Operator experience and

- carotid stenting outcomes in Medicare beneficiaries. *JAMA* 2011;306:1338–43.
175. Giannakopoulos TG, Moulakakis K, Sfyroeras GS, Avgerinos ED, Antonopoulos CN, Kakisis JD, Karakitsos P, Brountzos EN, Liapis CD. Association between plaque echogenicity and embolic material captured in filter during protected carotid angioplasty and stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;43:627– 31.
176. Akkaya E, Vuruskan E, Gul ZB, Yildirim A, Pusuroglu H, Surgit O, Kalkan AK, Akgul O, Akgul GP, Gul M. Cerebral microemboli and neurocognitive change after carotid artery stenting with different embolic protection devices. *Int J Cardiol* 2014;176:478– 83.
177. Bijuklic K, Wandler A, Hazizi F, Schofer J. The PROFI study (Prevention of Cerebral Embolization by Proximal Balloon Occlusion Compared to Filter Protection During Carotid Artery Stenting): a prospective randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1383– 9.
178. Cano MN, Kambara AM, de Cano SJ, Pezzi Portela LA, Paes AT, Costa JR, Jr., Abizaid AA, Moreira SM, Sousa AG, Sousa JE. Randomized comparison of distal and proximal cerebral protection during carotid artery stenting. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:1203– 9.
179. Montorsi P, Caputi L, Galli S, Ciceri E, Ballerini G, Agrifoglio M, Ravagnani P, Trabattori D, Pontone G, Fabbicchi F, Loaldi A, Parati E, Andreini D, Veglia F, Bartorelli AL. Microembolization during carotid artery stenting in patients with high- risk, lipid- rich plaque. A randomized trial of proximal versus distal cerebral protection. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1656–63.
180. Stabile E, Esposito G. Operator's experience is the most efficient embolic protection device for carotid artery stenting. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6:496– 7.
181. 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– 27.
182. Touze E, Trinquart L, Chatellier G, Mas JL. Systematic review of the perioperative risks of stroke or death after carotid angioplasty and stenting. *Stroke* 2009;40:683– 93.
183. Zahn R, Ischinger T, Hochadel M, Zeymer U, Schmalz W, Treese N, Hauptmann KE, Seggewiss H, Janicke I, Haase H, Mudra H, Senges J. Carotid artery stenting in octogenarians: results from the ALKK Carotid Artery Stent (CAS) Registry. *Eur Heart J* 2007;28:370– 5.
184. Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, Riles T, Ansel GM, Metzger DC, Wechsler L, Jaff MR, Gray W. Randomized trial of stent versus surgery for asymptomatic carotid stenosis. *N Engl J Med* 2016;374:1011– 20.
185. 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– 6.
186. Rubin MN, Barrett KM, Brott TG, Meschia JF. Asymptomatic carotid stenosis: What we can learn from the next generation of randomized clinical trials. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2014 Jan;3:2048004014529419.

187. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351(15):1493–501.
188. CaRESS Steering Committee. Carotid Revascularization Using Endarterectomy or Stenting Systems (CaRESS) phase I clinical trial: 1-year results. *J Vasc Surg*. 2005 Aug;42(2):213–9.
189. Brott TG, Hobson RW, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2010 Jul 1;363(1):11–23.
190. Eckstein HH, Reiff T et al. SPACE-2: A Missed Opportunity to Compare Carotid Endarterectomy, Carotid Stenting, and Best Medical Treatment in Patients with Asymptomatic Carotid Stenoses. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016 Jun;51(6):761-5. doi: 10.1016/j.ejvs.2016.02.005. Epub 2016 Apr 13.
191. Stavros K, Kakkos, MD, PhD, RVT, Ioannis Kakisis, MD, PhD et al. Endarterectomy achieves lower stroke and death rates compared with stenting in patients with asymptomatic carotid stenosis *Journal of Vascular Surgery* August 2017
192. Victor Aboyans (ESC Chairperson) (France), Jean-Baptiste Ricco (Co-Chairperson) (France), Marie-Louise E. L. Bartelink (The Netherlands) et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) *European Heart Journal* (2017)
193. Richard Bulbulia, Alison Halliday. The Asymptomatic Carotid Surgery Trial-2 (ACST-2): an ongoing randomised controlled trial comparing carotid endarterectomy with carotid artery stenting to prevent stroke *Health Technology Assessment* Volume: 21, Issue: 57, Published in October 2017
194. Figueroa AL, Abdelbaky A, Truong QA, Corsini E, MacNabb MH, Lavender ZR, et al. Measurement of arterial activity on routine FDG PET/CT images improves prediction of risk of future CV events. *JACC Cardiovascular imaging*. 2013;6(12):1250-9.
195. Marnane M, Merwick A, Sheehan OC, Hannon N, Foran P, Grant T, et al. Carotid plaque inflammation on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts early stroke recurrence. *Annals of neurology*. 2012;71(5):709-18.
196. Sabetai MM, Tegos TJ, Clifford C, et al. Carotid plaque echogenicity and types of silent CT-brain infarcts. Is there an association in patients with asymptomatic carotid stenosis? *Int Angiol*. 2001;20(1):51-7.
197. Tegos TJ, Sabetai MM, Nicolaidis AN, Elatrozy TS, Dhanjil S, Stevens JM. Patterns of brain computed tomography infarction and carotid plaque echogenicity. *J Vasc Surg*. 2001;33(2): 334-9.

